



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CAMPUS PROF. ANTÔNIO GARCIA FILHO  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LAGARTO**

**BÁRBARA OLIVA BARBOSA**

**O USO DE VISMODEGIBE NO CARCINOMA BASOCELULAR EM PACIENTES  
COM SÍNDROME DE GORLIN-GOLTZ: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**LAGARTO**

**2024**

**BÁRBARA OLIVA BARBOSA**

**O USO DE VISMODEGIBE NO CARCINOMA BASOCELULAR EM PACIENTES  
COM SÍNDROME DE GORLIN-GOLTZ: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Medicina de Lagarto da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para obtenção do grau de Médica.

**Orientadora:** Profa. Dra. Luciana Nalone Andrade.

**LAGARTO**

**2024**

## RESUMO

A síndrome do nevo basocelular, síndrome do carcinoma basocelular ou síndrome de Gorlin-Goltz é uma doença hereditária, de caráter autossômico dominante. Caracteriza-se principalmente por numerosos e recorrentes carcinomas basocelulares (CBCs). Na base patológica deste tipo de neoplasia está a via de sinalização Hedgehog (HH), umas das responsáveis pelo controle da proliferação celular - que quando fora de controle é sabidamente pilar da definição de neoplasia. Em 2012, a *Food and Drug Administration* aprovou o primeiro antineoplásico inibidor da via HH para o tratamento de carcinomas basocelulares localmente avançados ou metastáticos, e desde então, diversos estudos têm mostrado sua eficácia e segurança inclusive na população com SGG. **Objetivo:** investigar o impacto da terapia direcionada com o antineoplásico inibidor da via HH, Vismodegibe (VMGB), no carcinoma basocelular em pacientes com síndrome de Gorlin-Goltz, os benefícios de seu uso nessa população e os principais efeitos adversos associados à terapia com Vismodegibe nesses pacientes. **Material e métodos:** trata-se de uma revisão sistemática qualitativa da literatura científica em que foram utilizadas as bases de dados PubMed, Embase, Scopus e Cochrane Library, utilizando uma estratégia de busca pré-especificada. **Resultados:** Dezesete artigos foram incluídos nesta revisão. Foi encontrado que o uso do VMGB pode resultar na remissão completa ou parcial das lesões por CBC nos pacientes com SGG. Além disso, a terapêutica tem trazido outros benefícios como a redução no surgimento de novos carcinomas basocelulares. Apesar disso, o desenvolvimento de efeitos adversos durante o uso do medicamento foi citado repetidamente como um fator chave para a má adesão e continuação a longo prazo da terapêutica com VMGB nessa população. **Conclusão:** O uso do Vismodegibe tem impactos positivos na remissão e controle dos carcinomas basocelulares de pacientes com Síndrome de Gorlin-Goltz. No entanto, a diversidade e intensidade dos efeitos adversos produzidos pelo uso do medicamento constituem importante fator de resistência ao uso da terapêutica, bem como de continuidade do tratamento com a droga, devido à sua toxicidade.

**Palavras-chave:** Carcinoma basocelular; Síndrome de Gorlin-Goltz; Síndrome do Nevo Basocelular; inibidor da via Hedgehog; Vismodegibe.

## ABSTRACT

Basal cell nevus syndrome, basal cell carcinoma syndrome or Gorlin-Goltz syndrome is a hereditary, autosomal dominant disease. It is mainly characterized by numerous and recurrent basal cell carcinomas (BCCs). The pathological basis of this type of neoplasia is the Hedgehog signaling pathway (HH), one of those responsible for controlling cell proliferation - which, when out of control, is known to be the cornerstone of the definition of neoplasia. In 2012, the *Food and Drug Administration* approved the first antineoplastic drug that inhibits the HH pathway for the treatment of locally advanced or metastatic basal cell carcinomas, and since then, several studies have shown its efficacy and safety, including in the GGS population.

**Objective:** to investigate the impact of targeted therapy with the HH pathway inhibitor antineoplastic Vismodegib (VMGB) on basal cell carcinoma in patients with Gorlin-Goltz syndrome, the benefits of its use in this population and the main adverse effects associated with Vismodegib therapy in these patients. **Methodology:** this is a qualitative systematic review of scientific literature in which the PubMed, Embase, Scopus and Cochrane Library databases were used, using a pre-specified search strategy. **Results:** Seventeen articles were included in this review. It was found that the use of VMGB can result in complete or partial remission of BCC lesions in patients with SGG. Furthermore, the therapy has brought other benefits such as reducing the emergence of new basal cell carcinomas. Despite this, the development of adverse effects during medication use has been repeatedly cited as a key factor in poor adherence and long-term continuation of VMGB therapy in this population. **Conclusion:** The use of Vismodegib has positive impacts on the remission and control of basal cell carcinomas in patients with Gorlin-Goltz Syndrome. However, the diversity and intensity of adverse effects produced by the use of the medication constitute an important factor in resistance to the use of the therapy, as well as in the continuation of treatment with the drug, due to its toxicity.

**Keywords:** Basal cell carcinoma; Gorlin-Goltz syndrome; Basal Cell Nevus Syndrome; Hedgehog pathway inhibitor; Vismodegib.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Ativação da via Hedgehog .....	12
Figura 2 – Mecanismo de ação do Vismodegibe .....	13
Figura 3 – Fluxograma da revisão sistemática .....	17

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados sumarizados dos estudos incluídos .....	19
--	----

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

CBC - Carcinoma basocelular  
Dhh - Desert Hedgehog  
FDA - Food and Drug Administration  
GLI - Glioma-associated oncogene  
HH - Via de sinalização Hedgehog  
Ihh - Indian Hedgehog  
IVAS - Infecção de vias aéreas superiores  
SGG - Síndrome de Gorlin-Goltz  
Shh - Sonic Hedgehog  
SMO - Receptor smoothened  
SNBC - Síndrome do Nevo Basocelular  
SUFU - Supression fused  
UV - Ultravioleta  
VMGB - Vismodegibe

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	5
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	7
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	8
<b>3.1 Objetivo geral</b> .....	8
<b>3.2 Objetivos específicos</b> .....	8
<b>4 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	9
<b>5 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	15
<b>5.1 Tipo de estudo</b> .....	15
<b>5.2 Critérios de inclusão e de exclusão</b> .....	15
<b>5.3 Bases de dados e método de busca e análise dos dados</b> .....	15
<b>5.4 Extração de dados e análise da qualidade da evidência</b> .....	15
<b>5.5 Análise dos dados</b> .....	16
<b>6 RESULTADOS</b> .....	17
<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	26
<b>8 CONCLUSÃO</b> .....	31
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	32

## 1 INTRODUÇÃO

Relatada pela primeira vez no ano de 1894 por Jarisch e White, a síndrome do nevo basocelular, síndrome do carcinoma basocelular ou síndrome de Gorlin-Goltz é uma doença hereditária, de caráter autossômico dominante. Caracteriza-se clinicamente por numerosos e recorrentes carcinomas basocelulares (CBCs), cistos ósseos maxilo-mandibulares, costela bífida, bem como por outras anormalidades esqueléticas, neurológicas e oftalmológicas (SPIKER *et al.*, 2023).

Ainda que costumem surgir mais comumente entre a segunda e quarta décadas de vida, os carcinomas basocelulares, característicos da Gorlin-Goltz, e os outros tipos de neoplasias comuns à síndrome podem surgir desde a infância (SILVA *et al.*, 2021). Os CBCs podem apresentar-se como pápulas translúcidas associadas a teleangiectasias, se assemelhar a pólipos fibroepiteliais (acrocórdons), placas delgadas e marginadas de cor avermelhada ou rósea, bem como de diversas outras formas (SPIKER *et al.*, 2023).

Apesar de ser considerada uma neoplasia menos agressiva, com menores chances de formar metástases e baixa mortalidade, o carcinoma basocelular responde por cerca de 70% dos cânceres de pele, e pode gerar cicatrizes desfigurantes nos pacientes (SCBD, 2021). Por ser a exposição à radiação UV o principal fator de risco para este tipo de câncer de pele não melanoma, medidas físicas como chapéus, e químicas como protetores solares são altamente indicadas para a prevenção do aparecimento de lesões de CBC (SBD, 2010). Quando surgem, no entanto, necessitam de tratamento, que pode ser realizado através de excisões cirúrgicas, terapia local, quimio ou radioterapia e terapia alvo, a depender da apresentação da lesão e de ampla avaliação médica (SPIKER *et al.*, 2023).

Mesmo tendo em vista que a cirurgia micrográfica de Mohs seja ainda hoje considerada tratamento padrão ouro para as lesões de CBC (BITTNER *et al.*, 2020), em casos como a síndrome do nevo basocelular, em que as lesões são múltiplas e, por vezes, recorrentes, ou em casos em que o carcinoma basocelular progride para estados avançados ou metastáticos, terapias direcionadas são necessárias (VILANI *et al.*, 2022). Na base patológica do CBC está a via de sinalização Hedgehog (HH), sendo mais especificamente responsável por sua ativação neste tipo de neoplasia o mecanismo de mutação genética. Azulay (2015) destaca que a via de sinalização HH desempenha um papel importante no desenvolvimento embrionário de invertebrados e vertebrados, e atua também no processo de carcinogênese de vários tipos

celulares. Em tecidos adultos e em circunstâncias normais, essa via é ativada somente quando há necessidade de reparo tecidual.

A falta de controle na proliferação celular, sabidamente o pilar da definição de neoplasia, é uma das consequências observadas quando há mutação da via Hedgehog (XAVIER, 2017). Em células normais, a proteína PTCH inibe o receptor SMO, responsável pela transdução do sinal da via HH ao citoplasma celular. É essa supressão que mantém a via Hedgehog inativa na maior parte do tempo (AZULAY, 2015). Em casos como os da Síndrome de Gorlin-Goltz, a proteína PTCH mutada não consegue inibir o SMO, o que leva à ativação constante da via e de genes homólogos HH, e consequentemente à formação de múltiplos CBCs.

Nesse contexto, o antineoplásico Vismodegibe apresenta como um de seus mecanismos de ação justamente ligar-se ao SMO, inibindo-o, e consequentemente inibindo a via Hedgehog, suprimindo o crescimento de lesões já existentes e o surgimento de novas lesões de carcinoma basocelular (BÁNVÖLGYI *et al.*, 2020). Concluindo, portanto, a relevância da via de sinalização HH na patogênese do carcinoma basocelular, compreende-se o porquê de a inibição da ativação desta via caracterizar uma das opções de tratamento para a neoplasia, especialmente em apresentações localmente avançadas e/ou metastáticas (VILLANI *et al.*, 2022).

Em 2012, o VMGB, um antineoplásico inibidor da via HH, tornou-se o primeiro medicamento aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de CBC localmente avançado ou metastático (PRESSE, 2012). Desde então, vários estudos têm mostrado sua segurança e eficácia, incluindo o uso em pacientes portadores da síndrome de Gorlin-Goltz. No entanto, ainda não há na literatura uma revisão sistemática apresentando os impactos positivos e os desafios de instituir e manter essa terapêutica exclusivamente na população com Gorlin-Goltz que, devido à recorrência e multiplicidade das lesões ao longo da vida, pode ser uma das principais beneficiadas com o uso do medicamento. Portanto, o presente trabalho visa investigar o impacto da terapia direcionada com o Vismodegibe no carcinoma basocelular em pacientes com síndrome de Gorlin-Goltz, demonstrando suas reverberações na remissão deste tipo de neoplasia e os benefícios de seu uso nestes pacientes.

## 2 JUSTIFICATIVA

Os cânceres de pele não melanoma, conhecidos também como tumores de queratinócitos, apesar de sua baixa letalidade, podem progredir para estágios avançados e/ou mesmo metastáticos, e têm acometido cada vez mais pacientes em todo o globo. Dentre os cânceres de pele não melanoma, destaca-se o carcinoma basocelular, tipo neoplásico que compreende cerca de 70% dos casos, e tem sua base patológica na via de sinalização Hedgehog. Assim sendo, apesar da técnica cirúrgica de Mohs seguir sendo considerada a opção padrão ouro de tratamento dos CBCs, a inibição da via Hedgehog tem sido estudada como uma das chaves de tratamento para o carcinoma basocelular.

Visto que este é o principal tipo de neoplasia que acomete os pacientes com Gorlin-Goltz, e que os pacientes portadores desta síndrome apresentam lesões múltiplas e recorrentes de carcinoma basocelular, encontrar métodos de tratamento que evitem a progressão da doença, bem como concedam a estes pacientes mais qualidade de vida, inclusive a possibilidade de tratar as lesões sem resultar em cicatrizes desfigurantes, é de suma importância. Deste modo, analisar o impacto do tratamento do CBC em portadores da SGG com o uso do Vismodegibe permitirá uma melhor compreensão sobre seus efeitos, produzindo dados científicos de qualidade, que servirão de base para estabelecer linhas de cuidado e tratamento para estes pacientes.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Analisar na literatura as evidências disponíveis acerca do impacto do uso do Vismodegibe no manejo do carcinoma basocelular em pacientes com a síndrome de Gorlin-Goltz.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Avaliar os possíveis efeitos da terapia direcionada com o antineoplásico VMGB na remissão das lesões de carcinoma basocelular nos pacientes com síndrome de Gorlin-Goltz.
- Compreender os efeitos adversos da terapia com Vismodegibe nesses pacientes.

## 4 REFERENCIAL TEÓRICO

### 4.1 SÍNDROME DE GORLIN-GOLTZ

Apesar de ter seu primeiro relato registrado por W Jarisch e JC White em 1884, foi somente em 1960 que RJ Gorlin e RW Goltz definiram a Síndrome de Gorlin-Goltz (SGG) - também chamada de síndrome do nevo basocelular ou síndrome do carcinoma nevoide, estabelecendo como tríade clássica de achados da doença a presença de múltiplos carcinomas basocelulares, anomalias esqueléticas e múltiplos ceratocistos odontogênicos (MÉNDEZ e FUENTES, 2015).

Trata-se de uma síndrome rara, com prevalência estimada de 1/60.000 a 1/256.000 indivíduos, e com variável expressividade, tendo mais de 100 características variáveis entre as famílias associadas à SGG (FARNDON, 2004). Apesar de haver mutações *de novo* relatadas, a Síndrome de Gorlin-Goltz possui caráter autossômico dominante, com cerca de 70 a 80% dos portadores da doença tendo um dos pais afetados – tendo a prole dos indivíduos sindrômicos, portanto, um risco de 50% de herdar a doença (EVANS & FARNDON., 2018).

Configura a base etiopatogênica da SGG a mutação do gene PTCH1 da via de sinalização Hedgehog, um supressor tumoral mapeado no cromossomo 9q22.3-q31, que desempenha um papel importante no controle tanto do crescimento quanto do desenvolvimento normais dos tecidos (OLIVEIRA *et al.*, 2014). É a mutação neste gene que caracteriza a clássica predisposição cancerígena dos pacientes com Gorlin-Goltz, bem como é o responsável por diversas manifestações clínicas da doença (GOZZANO *et al.*, 2017).

São variados os achados clínicos da síndrome do nevo basocelular, e vários sistemas são acometidos na doença. Dentre as manifestações cutâneas, estão presentes em cerca de 50 a 97% dos casos os carcinomas basocelulares, pits palmoplantares em cerca de 90% dos indivíduos, e tumores ou cistos benignos da derme em cerca de 21% dos pacientes (GOZZANO *et al.*, 2017). Anomalias esqueléticas como costelas bífidas e escoliose são achados comuns nos pacientes, que podem apresentar ainda alterações como macrocefalia, traços faciais grosseiros, e saliência frontal, o que acaba conferindo uma aparência reconhecível a aproximadamente 60% dos portadores da síndrome (EVANS e FARNDON, 2018).

Como dito anteriormente, diversos sistemas podem apresentar anormalidades decorrentes da SGG. No sistema neurológico, por exemplo, os pacientes podem sofrer com atraso mental, hidrocefalia congênita, meningiomas, meduloblastomas e outras alterações. Dentre as oftalmológicas, destaca-se a cegueira congênita, que acomete cerca de 15% dos

pacientes, podendo haver também glaucoma, estrabismo convergente e hipertelorismo. Fibromas cardíacos são alterações relatadas em cerca de 3% dos casos. Podem ser encontradas também alterações no sistema reprodutor destes pacientes, a exemplo da calcificação de cistos ovarianos, hipogonadismo ou fibromas uterinos ou ovarianos, presentes em cerca de 15% dos pacientes (GOZZANO *et al.*, 2017).

O diagnóstico de Gorlin-Goltz baseia-se em achados clínicos classificados em critérios maiores e critérios menores, conforme estabelecido por Evans *et al.* (2004) e aperfeiçoados por Kimonis *et al.* em 1997 (OLIVEIRA *et al.*, 2014). São critérios maiores: mínimo de dois CBCs ou presença de um antes dos 20 anos de idade; três ou mais pits/depressões palmoplantares; calcificação bilaminar da foice cerebral; tumores odontogênicos ceratocísticos; costelas bífidas ou fundidas ou achatadas e familiar do primeiro grau com diagnóstico da síndrome de Gorlin-Goltz.

São critérios menores macrocefalia; malformações congênicas como fenda labial ou palatina, bossa frontal ou hipertelorismo; pontificação da sela túrcica; meduloblastoma; cistos epidérmicos; sindactilia; defeitos das mãos e dos pés; peito deformado; deformidade de Sprengel; fibroma ovariano; hemivértebras e fusão/alongamento de corpos vertebrais. O diagnóstico da síndrome está fechado quando há a presença de dois dos critérios maiores ou um critério maior, mais dois critérios menores (DRUMOND *et al.*, 2016).

#### 4.2 CARCINOMA BASOCELULAR

Considerada a neoplasia maligna mais comum, o carcinoma basocelular representa 70% de todos os casos de câncer de pele (AZULAY, 2015). Trata-se de um tumor cutâneo, de crescimento lento, que raramente metastatiza, e de baixa taxa de mortalidade (KIM *et al.*, 2019). Histologicamente, as lesões se originam nas células basais epiteliais imaturas pluripotentes que, por qualquer que seja o mecanismo, perdem a capacidade de diferenciação e queratinização normais, bem como dos anexos cutâneos. A apresentação clínica do CBC é variada, podendo as lesões configurar desde lesões nodulares que representam cerca de 60% de todos os carcinomas basocelulares, a lesões superficiais planas, ou pólipos fibroepiteliais, dentre diversas outras (BASSET-SEGUIN e HERMS, 2020).

A exposição à luz solar, seja ela na infância ou na vida adulta, é considerada o fator de risco ambiental mais significativo para o desenvolvimento dos carcinomas basocelulares, fato evidenciado pela ampla ocorrência em áreas expostas ao sol, e pela maior ocorrência em

pessoas de pele mais clara, especialmente nos fototipos I e II de Fitzpatrick. Dentre os fatores de risco estão também a imunossupressão, exposição a químicos cancerígenos e histórico familiar de câncer de pele (KIM *et al.*, 2019).

Os carcinomas basocelulares são classificados histologicamente em seis subtipos: superficiais, nodulares, micronodulares, infiltrativos, esclerodermiformes e metatípicos. Podem ser classificados, também, de acordo com sua agressividade, dividindo-se em dois grupos, os não agressivos (nodulares e superficiais) e os agressivos (infiltrativos, esclerodermiformes, metatípicos e micronodulares), que por sua vez têm maior riscos de recorrência, especialmente quando não tratados adequadamente (CERCI *et al.*, 2020).

Apesar de ser considerada a técnica padrão-ouro para tratamento dos CBC, a cirurgia micrográfica de Mohs configura apenas uma das modalidades terapêuticas desta neoplasia (BITTNER *et al.*, 2020). Após análise do tipo histológico da lesão, da localização desta, e de outros fatores que perpassam, inclusive, pela possibilidade de recidiva, adesão do paciente ao tratamento, e fatores emocionais envolvidos, configuram outras modalidades terapêuticas possíveis terapias locais, quimio ou radioterapia, terapia de remoção a laser, dentre outras (SPIKER *et al.*, 2023).

Com o avanço dos estudos que mostram a via de sinalização Hedgehog como uma das bases patogênicas do carcinoma basocelular sindrômico ou esporádico, tornou-se fundamental explorar opções terapêuticas que atuassem no bloqueio desta via (REAL, 2021). Somente em 2012, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o primeiro medicamento antineoplásico inibidor da via Hedgehog para tratamento de carcinoma localmente avançado ou metastático, o Vismodegibe (PRESSE, 2012), que figura hoje como um dos métodos de tratamento especialmente empregado nos pacientes portadores da Síndrome de Gorlin-Goltz.

#### 4.3 A VIA DE SINALIZAÇÃO HEDGEHOG E O VISMODEGIBE

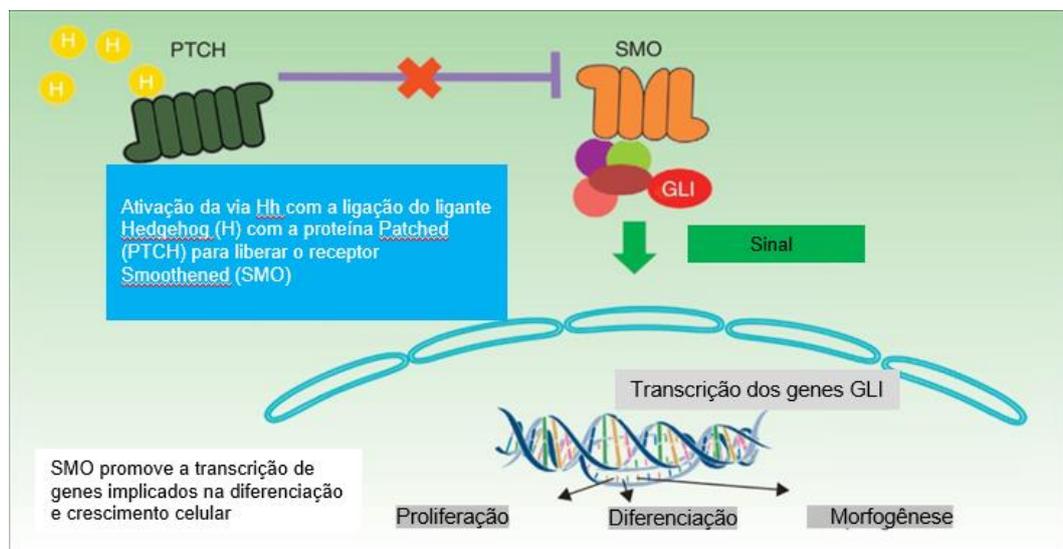
Na base etiopatológica da Síndrome de Gorlin-Goltz está uma desordem genética decorrente do gene *Patched* (PTCH1), que compõe um grupo de genes responsáveis por controlar o crescimento celular e, por conseguinte, atuam como uma espécie de supressores tumorais. O PTCH1 faz parte da via de sinalização Hedgehog, via de importante papel no desenvolvimento embrionário de vertebrados e invertebrados, e que desempenha função bem estabelecida no processo carcinogênico de diversos tipos celulares (AZULAY, 2015). Nos

tecidos adultos, a via HH torna-se silente, e é ativada apenas quando há a necessidade de reparo tecidual (REAL, 2021).

Três genes Hedgehog homólogos - o Sonic Hedgehog (Shh), o Desert Hedgehog (Dhh) e o Indian Hedgehog (Ihh) -, dois receptores transmembrana (PTCH1 e PTCH2), um receptor da classe da proteína G (*smoothened* ou SMO) e três fatores da cascata de transcrição (*glioma-associated oncogene* – GLI 1, 2 e 3) compõem a via de sinalização Hedgehog (REAL, 2021). Uma particularidade, em específico, torna o gene Sonic Hedgehog especialmente importante no processo de carcinogênese: na cascata de sinalização celular, é a ligação do gene Shh ao receptor PTCH1 que inativa a proteína PTCH e consequentemente ativa a proteína SMO, responsável pela transdução do sinal da via Hedgehog ao citoplasma celular (DA SILVA, 2014).

O sinal é transmitido, então, por diversas proteínas entre as quais está a *supression fused* (SUFU), que atua como inibidora dessa via. Quando acontece, a ligação entre o gene Shh e a proteína transmembrana PTCH1 cessa a atividade inibitória da SUFU, causando um desequilíbrio entre as formas supressoras e ativadoras da GLI, resultando, por fim, na expressão de genes-alvo. O complexo formado pelo gene Shh e pela proteína PTCH é internalizado pelas células e, depois, degradado. A compreensão desta cascata de eventos torna-se importante por que dois tipos de mutação que alteram a via HH são responsáveis pela maior parte dos carcinomas basocelulares, respondendo por cerca de 90% dos casos as mutações inativadoras no alelo PTCH1 e por cerca de 10% as mutações que ativam o gene codificador da proteína *smoothed* (AZULAY, 2015).

**Figura 1:** ativação da via Hedgehog

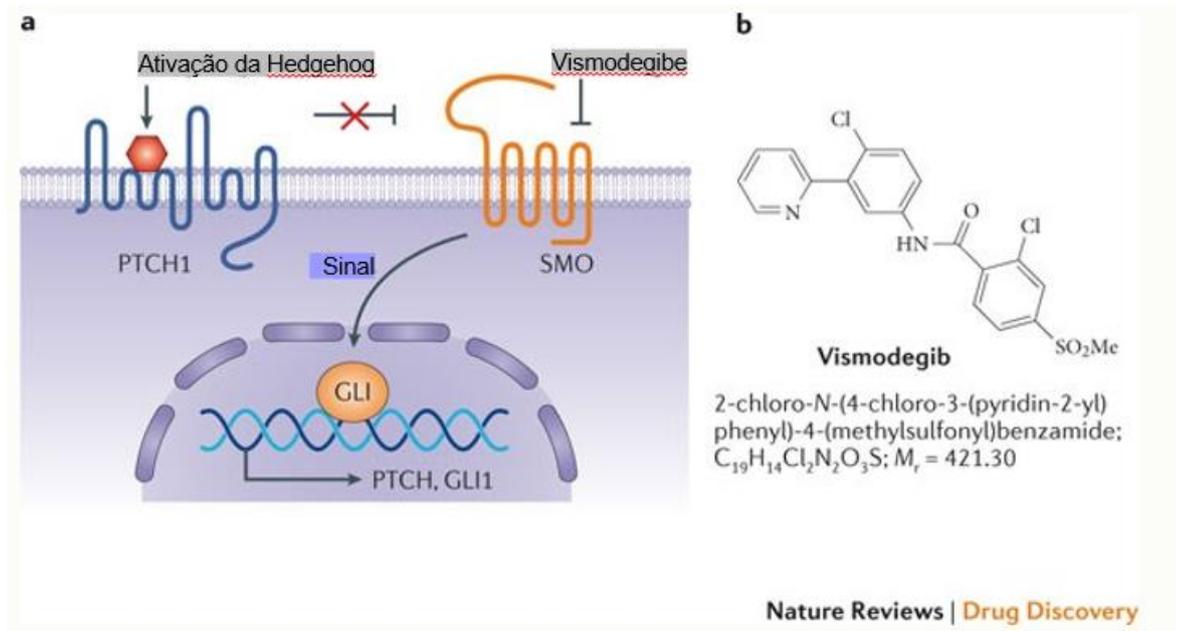


Fonte: Ruiz-Salas et al., 2014

A partir da compreensão da cascata de eventos que compõem a via de sinalização Hedgehog, e de estar ela associada à patogênese de diversos tipos de neoplasias, em 2012, a *Food and Drug Association* (FDA) aprovou o primeiro medicamento antineoplásico inibidor da via Hedgehog (PRESSE, 2012). Num estudo de fase II sobre o carcinoma basocelular, 104 pacientes portadores de CBC em estágio avançado receberam a medicação, e os pesquisadores registraram uma resposta de 43% nos CBCs localmente avançados, e de 30% no grupo de pacientes com CBC metastático (SEKULIC *et al.*, 2012).

Como dito anteriormente, VMGB é um inibidor da via de sinalização Hedgehog, age ligando-se à proteína *smoothed* e, conseqüentemente, inibindo a transdução do sinal da via HH, importante para o controle de multiplicação celular.

**Figura 2:** mecanismo de ação do Vismodegibe



Fonte: Dlugosz *et al.*, 2012

O fármaco é recomendado, em bula, para tratamento de pacientes adultos acometidos por CBCs avançados, metastáticos ou localmente avançados, em doses habituais de 150mg/dia, podendo estas ser modificadas pelo profissional médico. Ainda que a segurança do uso em pacientes adultos pareça estar bem estabelecida, a literatura carece de resultados conclusivos acerca da eficácia e segurança do uso de Vismodegibe na população pediátrica ou em menores de 18 anos (ROCHE, 2016). Apesar de não haver nenhum estudo do uso de VMGB na população de gestantes, os inibidores da via HH possuem alto teor teratogênico, e produzem malformações em diversas espécies de animais. Assim, o fármaco é contraindicado tanto para

mulheres grávidas quanto às aquelas em idade fértil, e que podem ficar gestantes durante o tratamento (ROCHE, 2016).

Sobre a farmacocinética da droga, dados da FDA (2023) demonstram que o tempo estimado para eliminação da droga, ou seja, sua meia vida, é de quatro dias após uso diário de pelo menos uma dose durante período de 12 dias. O fármaco e seus metabólitos possuem eliminação primariamente hepática, no entanto, não é necessário ajuste de dose da medicação em pacientes que porventura possuam insuficiência hepática leve, moderada ou grave. Não há, até o momento, conhecimento de interações medicamentosas significativas entre o VMGB e outros fármacos (FDA, 2023).

Tendo em vista a base etiopatogênica dos carcinomas basocelulares e o mecanismo de ação do Vismodegibe, o que as evidências mais recentes acerca da terapêutica com esta droga mostram são respostas parciais e/ou remissões completas das lesões de CBC com o uso do fármaco. Tang *et al.* (2016) por exemplo, observaram - em estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e placebo controlado – que os 26 pacientes tratados com VMGB obtiveram uma taxa média reduzida de novos CBCs cirurgicamente elegíveis em comparação com os pacientes que receberam placebo. Além disso, os autores evidenciam que todos os pacientes que receberam tratamento com o fármaco apresentaram redução de seus tumores (TANG *et al.*, 2016).

Apesar dos bons resultados, é importante salientar a ampla gama de efeitos adversos contidos em bula da medicação – e apresentados por pacientes em diversos estudos. Dentre as reações muito comuns de Erivedge®, ou seja, que acometeram 10% ou mais dos pacientes, estão náuseas, diarreia, constipação, fadiga, astenia, espasmos musculares, artralgia, disgeusias, ageusia, alopecia, amenorreia, entre outros (ROCHE, 2016). Valenzuela-Oñate *et al.* (2020) inclusive destacam a intensidade dos efeitos colaterais como principal fator limitante no tratamento prolongado com VMGB e na disposição dos pacientes para retomar o uso do fármaco uma vez que o tratamento seja suspenso devido à intolerância aos EAs.

## **5 MATERIAL E MÉTODOS**

### **5.1 Tipo de estudo**

Trata-se de uma revisão sistemática qualitativa da literatura científica.

### **5.2 Critérios de inclusão e de exclusão**

Foram incluídos nesta revisão relatos de caso; estudos longitudinais retrospectivos (coorte e caso-controle); ensaios clínicos que tratassem sobre o uso do Vismodegibe no tratamento do carcinoma basocelular em pacientes com a síndrome de Gorlin-Goltz. Foram incluídos apenas os estudos publicados nos idiomas Português, Espanhol e Inglês. Foram excluídos os estudos com textos completos não disponíveis gratuitamente e os artigos duplicados em duas bases de dados.

### **5.3 Bases de dados e método de busca e análise dos dados**

Esta pesquisa utilizou as bases de dados PubMed, Embase, Scopus e Cochrane Library, utilizando a seguinte estratégia: (“Vismodegib” OR “*Hedgehog pathway inhibitor*” AND “*basal cell carcinoma*” OR “*locally advanced basal cell carcinoma*” AND “*Gorlin Goltz syndrome*”). Foram verificadas manualmente as listas de referências de todos os trabalhos elegíveis para esta pesquisa, de modo que estudos adicionais pudessem ser identificados e incluídos. A busca foi realizada entre 15 e 30 de março de 2023, com restrição dos idiomas Português, Espanhol e Inglês.

Dois investigadores independentes examinaram os artigos, baseados em seus títulos e resumos. Os estudos considerados relevantes foram lidos na íntegra, e selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade desta pesquisa. As discordâncias entre os dois revisores resolveram-se por consenso.

### **5.4 Extração de dados e análise da qualidade da evidência**

Os seguintes dados foram extraídos de cada trabalho: (1) desenho do estudo, (2) critérios de elegibilidade dos participantes, (3) processo de seleção da intervenção e do comparador, (4) dados demográficos dos participantes, (5) processo de coleta de dados, e (6) mensuração de resposta terapêutica do Vismodegibe sobre o carcinoma basocelular em pacientes com Gorlin-Goltz.

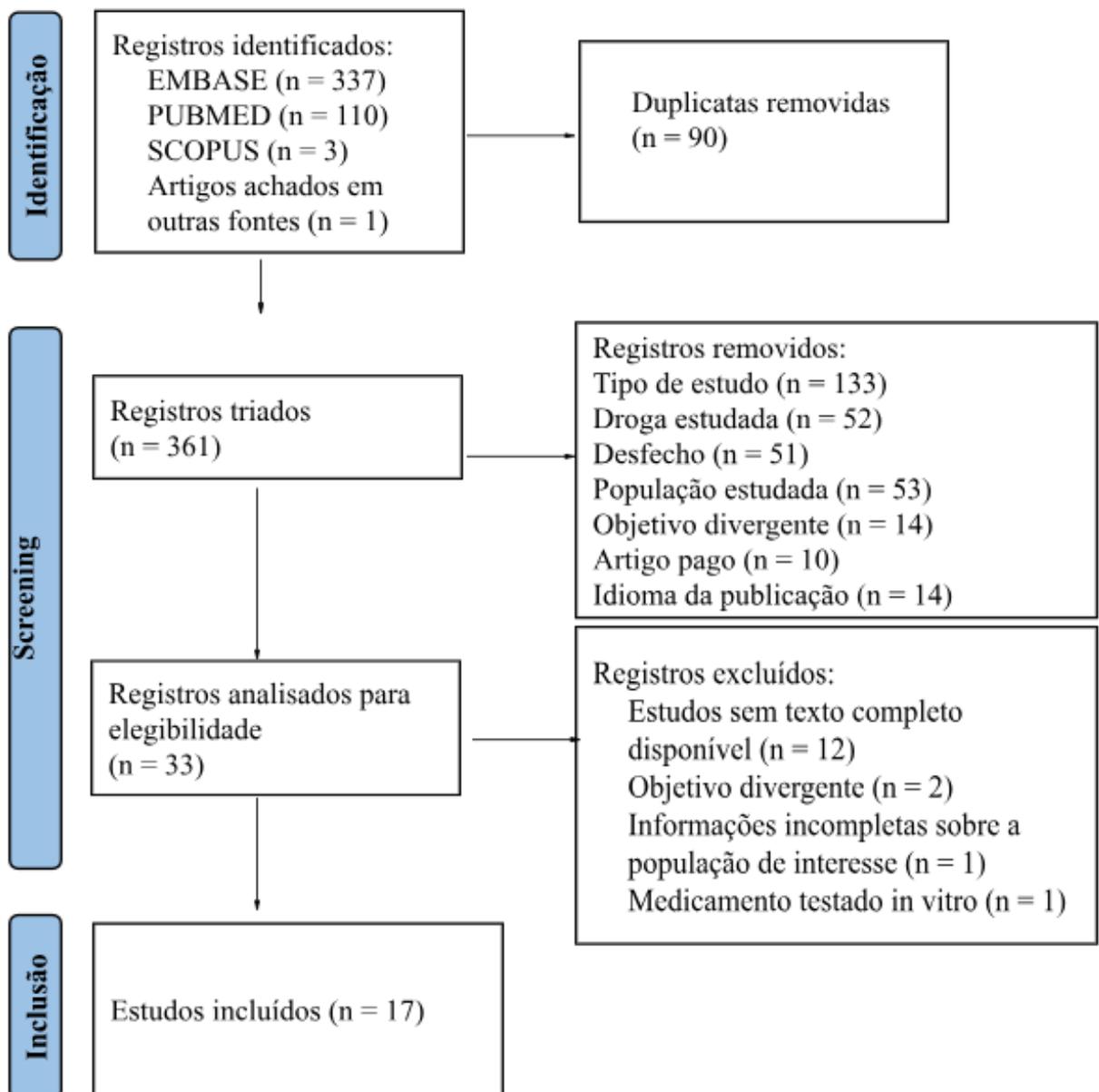
### **5.5 Análise dos dados**

Os estudos encontrados na busca foram analisados descritivamente na forma de tabela, através do software Microsoft Excel.

## 6 RESULTADOS

Aplicada a busca nas bases de dados incluídas neste estudo, foi identificado um total de 450 artigos (337 no EMBASE, 110 no PubMed e 3 no SCOPUS). Ao todo, foram identificadas e posteriormente excluídas 90 duplicatas, restando 360 artigos. Destes, com base na análise de títulos e resumos, foram excluídos 327 artigos. Deste modo, um total de 33 artigos foram lidos na íntegra, dos quais restaram 17 trabalhos que preenchiam os critérios de exclusão e inclusão desta revisão. A figura abaixo apresenta o fluxograma desta seleção de estudos.

**Figura 3. Fluxograma da revisão sistemática.**



Os estudos incluídos nesta revisão foram conduzidos na Alemanha, Argentina, Austrália, Áustria, Bélgica, Bósnia e Herzegovina, Brasil, Bulgária, Canadá, Colômbia, Croácia, Dinamarca, Eslováquia, Eslovênia, Espanha, Estados Unidos, Finlândia, França, Grécia, Holanda, Hungria, Irlanda, Israel, Itália, Lituânia, México, Nova Zelândia, Noruega, Polônia, Portugal, Reino Unido, Romênia, Rússia, Sérvia, Suécia, Suíça, Taiwan, Tchêquia e Turquia. Visto que o objetivo da presente revisão é avaliar tão somente o impacto da terapêutica com Vismodegibe na população de pacientes com Síndrome de Gorlin Goltz, a amostra deste grupo nas pesquisas incluídas foi de 328 participantes.

Quatro estudos (YAN *et al.*, 2019; MESTI, SEVER e OCVIRK, 2022; BECKER *et al.*, 2017; VERKOUTEREN *et al.*, 2021) foram conduzidos pelo método de coorte, um (SEKULIC *et al.*, 2012) como pesquisa multicêntrica, internacional, não randomizada, um (TANG *et al.*, 2016) como investigação multicêntrica randomizada, duplo-cega controlada por placebo, e um estudo de braço único, multicêntrico e aberto (BASSET-SÉGUIN *et al.*, 2017). As demais pesquisas foram conduzidas como relatos de caso, séries retrospectivas de casos, análise retrospectiva de registros clínicos de pacientes.

Os dezessete trabalhos selecionados basearam-se em diagnósticos da Síndrome de Gorlin-Goltz realizados previamente ao desenvolvimento da pesquisa e relatados pelos respectivos pacientes (VALENZUELA-OÑATE *et al.*, 2020) ou realizaram o diagnóstico clínico durante o estudo, utilizando os critérios maiores e menores para síndrome do nevo basocelular (BÁNVÖLGYI *et al.*, 2020).

Apesar de algumas pesquisas não informarem a dose ou o esquema adotado no tratamento dos pacientes, o que configura um obstáculo na avaliação dos resultados, a maior parte dos trabalhos incluídos nesta revisão adotou a terapêutica de 150 mg/dia de VMGB, em esquemas contínuos – de uso diário, por determinado período ou intermitente, ou seja, em esquemas “*on/off*” de administração da droga, com intervalos variáveis a depender do trabalho. As características gerais de todos os estudos, assim como os resultados encontrados, estão sumarizadas na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Dados sumarizados dos estudos incluídos

AUTOR	DESENHO DO ESTUDO	Nº DE PARTICIPANTES COM SGG	PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS	DOSE E ESQUEMA DE USO	TEMPO DE USO	RESULTADOS
<b>Valenzuela-Oñate <i>et al.</i> (2020)</b>	Revisão de registros clínicos	3	Espasmos musculares, alopecia, disgeusia	Dose não informada, uso intermitente	3 a 6 meses	Paciente 1 obteve remissão completa das lesões; paciente 2 obteve remissão completa em 11 lesões, e resposta parcial em 3 lesões; paciente 3 apresentou redução de $\geq 30\%$ no tamanho das lesões
<b>Yan <i>et al.</i> (2019)</b>	Coorte	1	Mialgias, disgeusia, perda de apetite	Dose não informada, uso intermitente	52 e ½ meses	Remissão completa das lesões do paciente portador da SNBC.
<b>Tang <i>et al.</i> (2016)</b>	Ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	41	Queda de cabelo, câibras, disgeusia, perda de peso, problemas gastrintestinais	150 mg/dia, uso contínuo	2 a 36 meses	Houve redução da taxa por paciente de novos CBCs cirurgicamente elegíveis e redução do tamanho dos CBCs clinicamente significativos já existentes em todos os pacientes. Em alguns, todos os CBCs regrediram clinicamente. Nenhum tumor progrediu durante o tratamento
<b>Sekulic <i>et al.</i> (2012)</b>	Estudo multicêntrico, internacional, de duas coortes, não randomizado	22	Espasmos musculares, alopecia, disgeusia, perda de peso, fadiga	150 mg/dia, uso contínuo	9,6 a 10,5 meses	Reduções visíveis no tamanho do tumor e melhora na aparência foram observados em todos os pacientes. A melhor taxa de resposta global avaliada em pacientes com SGG e CBC localmente avançado foi de 81%.
<b>Mendes-Abreu <i>et al.</i> (2017)</b>	Relato de caso	1	Disgeusia, espasmos musculares	150 mg/dia, uso contínuo	8 meses	Remissão completa das lesões do paciente.

<b>Yang e Dinehart (2016)</b>	Relato de caso	2	Alopecia, cãibras, disgeusia	150 mg/dia, uso intermitente	12 a 24 meses	A terapêutica foi capaz de reduzir o número de lesões por ano em ambos os pacientes
<b>Kieny et al. (2017)</b>	Relato de caso	1	Erupção maculopapular, artrite, alopecia, diarreia	Dose não informada, uso contínuo	>36 meses	Todos os tumores do paciente regrediram
<b>Mesti, Sever e Ocvirk (2022)</b>	Coorte retrospectivo unicêntrico	7	Alopecia, diarreia, disgeusia, perda de peso, artralgia	150 mg/dia, uso contínuo	19 e ½ meses	Nos pacientes com SGG, alcançou-se uma eficácia expressiva, com taxa de resposta objetiva de 86% e taxa de controle da doença de 100%
<b>Wong, Poblete-Lopez e Vidimos (2020)</b>	Série de casos retrospectiva	3	Disgeusia, perda de cabelo, cãibras, distúrbios gastrintestinais, perda de peso	150 mg/dia, uso contínuo e uso intermitente	6 a 75 meses	Após cirurgia de remoção de lesão realizada aos 25 meses de tratamento, o paciente 1 não necessitou de nenhuma outra cirurgia adicional. O paciente 3 obteve redução do tamanho das lesões existentes e nenhuma operação adicional necessária.
<b>Bánvölgyi et al., (2020)</b>	Revisão de registros clínicos	4	Cãibras, disgeusia, náuseas, alopecia	Dose não informada, esquema de uso não informado	2 a 54 meses	Houve remissão parcial ou completa das lesões de CBC durante o tratamento
<b>Hsu et al., (2018)</b>	Relato de caso	1	Constipação, fadiga, artralgia, IVAS, perda de peso, dores musculares	150 mg/dia, uso contínuo	56 dias	Remissão parcial da ulceração e regressão gradual dos CBCs, melhora das depressões palmoplantares, não aparecimento de novas lesões durante o período de tratamento.

<b>Basset-Séguin <i>et al.</i>, (2017)</b>	Estudo de braço único, multicêntrico e aberto	219	Espasmos musculares, alopecia, disgeusia, perda de peso, perda de cabelo	150 mg/dia, uso contínuo	Média de 8,6 meses	96 pacientes apresentaram resposta completa e 78 respostas parcial ao tratamento. A terapêutica proporcionou estabilização da doença em 32 pacientes.
<b>Becker <i>et al.</i>, (2017)</b>	Coorte retrospectiva de prontuários médicos	1	Fadiga, disgeusia, dores musculares	Dose não informada, uso intermitente	30 semanas	Diminuição em número e tamanho das lesões de CBC sob terapêutica intermitente.
<b>Ojevwe <i>et al.</i>, (2015)</b>	Relato de caso	1	Não informado	150 mg/dia, uso contínuo	≥ 4 meses	Redução significativa do tumor na região periorbital esquerda e eliminação das lesões na região periorbital direita
<b>Amin <i>et al.</i>, (2010)</b>	Relato de caso	1	Alterações no paladar, queda de cabelo	150 mg/dia, uso contínuo	≥ 18 meses	Remissão completa. Houve resposta clínica e radiológica imediata e sustentada, com paciente permanecendo clínica e radiologicamente livre da doença sob tratamento.
<b>Verkouteren <i>et al.</i>, (2021)</b>	Coorte retrospectivo, multicêntrico e longitudinal	19	Espasmos musculares, disgeusia, alopecia, perda de peso, fadiga	150mg/dia, uso contínuo	Estudo não forneceu dados específicos sobre os pacientes com SGG	Resposta parcial numa média de 46,7% dos pacientes no primeiro mês; resposta completa em 7,7% nos primeiros 3 meses de tratamento, e em 88,2% dos pacientes aos 12 meses de tratamento.
<b>Weiss <i>et al.</i>, (2011)</b>	Relato de caso	1	Disgeusia, cãibras, alopecia, fadiga	270 a 300mg/dia, uso contínuo	>36 meses	Resolução completa de todas as lesões cutâneas registradas no início do estudo. Não houve surgimento de novas lesões durante este período.

Em uma revisão de registros clínicos de pacientes, Valenzuela-Onãte *et al.*, (2020) observou remissão clínica completa das lesões de um dos pacientes avaliados, após uso contínuo de Vismodegibe durante três meses. O segundo paciente avaliado no estudo obteve resposta completa em 11 das lesões inicialmente presentes após seis meses de tratamento, e resposta parcial em três outras lesões. Durante os 9 meses de tratamento ativo, em esquema intermitente com pausas aos finais de semana, Valenzuela-Onãte destaca, ainda, que não foram observadas novas lesões neste paciente.

O terceiro indivíduo avaliado recebeu VMGB também com pausas aos sábados e domingos, e após três meses de terapêutica, apresentou redução de pelo menos 30% no tamanho de todas as lesões iniciais. Resultados similares foram observados no estudo de Bánvölgyi *et al.*, (2020): dos três pacientes avaliados, houve melhora no estado dermatológico parcial, porém significativa, no primeiro paciente após terapêutica durante apenas dois meses. O segundo paciente obteve remissão completa das lesões após um ano de terapia com Vismodegibe, enquanto o paciente 3 apresentou boa resposta terapêutica já no primeiro mês de tratamento, obtendo remissão parcial das lesões com o uso da droga por cerca de 13 meses.

Na coorte de Yan *et al.*, (2019), o esquema intermitente de uma semana de tratamento para uma semana de pausa da medicação durante cerca de 52 meses resultou na remissão completa das lesões do paciente com SGG. Apesar da duração consideravelmente menor de tempo de tratamento e observação clínica em relação ao trabalho anterior, Mendes-Abreu (2017) referem resultados igualmente positivos. Após 8 meses de tratamento contínuo com VMGB, os pesquisadores relataram remissão completa das lesões do indivíduo.

No estudo multicêntrico conduzido por Basset-Séguin *et al.*, (2017), trabalho com maior amostra de pacientes portadores da Síndrome Gorlin-Goltz incluído nesta revisão, 96 pacientes apresentaram resposta completa e outros 78 obtiveram resposta parcial do tratamento contínuo com Vismodegibe. Para além dos resultados de remissão completa ou parcial, o mesmo estudo observou que a terapêutica proporcionou a estabilização da doença em 32 pacientes.

Ojevwe *et al.*, (2015) relataram o caso de um paciente de meia idade com múltiplas lesões em face nunca tratadas previamente, por escolha do paciente devido ao potencial de desfiguração das cirurgias de remoção delas. Após instituir tratamento com doses diárias de Vismodegibe por um período de quatro meses, os pesquisadores observaram redução significativa do tumor na região periorbital esquerda, e eliminação completa das lesões em

região periorbital direita do paciente. O único paciente com SNBC incluído na coorte de Becker *et al.*, (2017) obteve resultado similar, com redução importante em número e tamanho das lesões de carcinoma basocelular, porém sob um regime intermitente de uma semana de tratamento para duas semanas de pausa, durante período de 30 semanas.

Quarenta e um pacientes com síndrome de Gorlin-Goltz participaram do ensaio multicêntrico, randomizado, duplo cego e controlado por placebo de Tang *et al.*, (2016). Devido a diversos motivos, sendo o principal deles a toxicidade/intolerância aos efeitos adversos do medicamento, os 26 pacientes designados a receber VMGB fizeram uso da droga por períodos que variaram entre 2 e 36 meses, com uma média de 8 meses de tratamento. Os pesquisadores avaliaram os efeitos da terapia contínua, porém com pausas permitidas para que os pacientes se recuperassem dos efeitos adversos.

Ao final do estudo, Tang *et al.*, (2016) relataram que houve, em todos os pacientes com SGG tratados com Vismodegibe, uma taxa média reduzida de novos CBCs cirurgicamente elegíveis comparativamente aos pacientes que receberam placebo (2 versus 34 novos CBCs cirurgicamente elegíveis por ano,  $p < 0,0001$ ), além de redução do tamanho dos carcinomas basocelulares clinicamente significativos pré-existentes. Tang *et al.*, (2016) destaca, ainda, que não só em alguns pacientes todas as lesões regrediram clinicamente, como nenhum tumor progrediu durante o tratamento com VMGB. Yang e Dinehart (2016) observaram resultados parecidos no relato de caso que conduziram: a terapia intermitente com Vismodegibe foi capaz de reduzir o número de lesões por ano nos dois pacientes avaliados pelo estudo.

Um outro estudo multicêntrico, internacional, de duas coortes, porém não randomizado observou a resposta de 22 pacientes portadores da SGG a doses diárias e contínuas do medicamento por um período entre 9,6 e 10,5 meses. Sekulic *et al.*, (2012) registraram reduções visíveis no tamanho dos tumores e melhora na aparência de todos os pacientes participantes do estudo. No relato de caso de Hsu *et al.*, (2018), um paciente com histórico familiar importante de síndrome do nevo basocelular e múltiplas lesões, apresentou melhora do quadro já nos primeiros 56 dias de uso da droga. Durante as oito semanas de tratamento, os pesquisadores registraram remissão parcial da ulceração e regressão gradual dos CBCs do indivíduo, além de melhora nos pittings palmoplantares. Outra observação importante neste caso foi o não aparecimento de novas lesões no paciente durante o período de tratamento.

A pesquisa de coorte retrospectiva, multicêntrica e longitudinal conduzida por Verkouteren *et al.*, (2021) incluiu 19 pacientes com Gorlin-Goltz na amostra. Sob tratamento

contínuo por período de tempo não especificado pelos pesquisadores para essa população, uma média de 46,7% dos portadores da SNBC apresentou resposta parcial já no primeiro mês de terapêutica. Os pesquisadores registraram ainda resposta completa em 7,7% dos pacientes nos três primeiros meses de tratamento, e em 88,2% aos 12 meses. A coorte retrospectiva e unicêntrica de Mesti, Sever e Ocvirk (2022) mostrou alcance de taxa de resposta objetiva de 86%, além de taxa de controle da doença de 100% entre os 7 participantes do estudo, que proveu tratamento por até 19,5 meses.

Numa série retrospectiva de casos que incluiu três pacientes com Gorlin-Goltz, Wong, Poblete-Lopez e Vidimos (2020) avaliaram os resultados da terapêutica intermitente com Vismodegibe. No estudo, um dos pacientes recebeu tratamento por 75 meses, tendo como resposta a não necessidade de qualquer cirurgia adicional para remoção de lesões de CBC, exceto uma realizada aos 25 meses de terapêutica. Não há registro individual da resposta terapêutica da segunda paciente inclusa no trabalho. Acerca do terceiro paciente, que recebeu a medicação por somente 6 meses, os resultados foram de diminuição no tamanho das lesões existentes e nenhuma operação necessária para remoção de CBCs enquanto do tratamento.

Amin *et al.*, (2010) relataram o caso de um paciente de 41 anos com extenso envolvimento facial por CBCs, apresentando ulcerações em órbita inferior e medial esquerda, dorso nasal, lábio superior direito e bochecha medial, além de inúmeros outros distribuídos em face e couro cabeludo. A paciente entrou em ensaio clínico no qual recebeu doses diárias de VMGB. Cinco meses depois, a paciente teve resposta clínica e radiológica considerada dramática pelos pesquisadores, e sustentada. PET scan realizado na ocasião evidenciou reduções no valor de captação padronizado, consistente com uma esterilização do tumor.

Onze meses depois, a paciente mantinha-se livre da doença clínica e radiologicamente. Kieny *et al.*, (2017) registraram resultados quase imediatos e de duração prolongada com a mesma droga. O paciente avaliado fez uso de Vismodegibe em esquema contínuo por cerca de 36 meses; aos seis, todos os tumores do paciente haviam regredido. Até o momento da publicação do estudo, a duração da resposta à terapêutica era superior a 3 anos. Com uma dose superior às registradas na maior parte dos estudos supracitados, em média 150 mg/dia, Weiss *et al.*, (2011) relataram o caso de um paciente medicado com doses iniciais de 270 mg/dia, e posteriormente 300mg/dia num período de mais de 36 meses. Sob uso do VMGB, o paciente apresentou resolução completa de todas as lesões cutâneas registradas no início do estudo. Os dados mostram, ainda, que não houve surgimento de novas lesões durante o período.

Apesar do demonstrado potencial do Vismodegibe como terapêutica para carcinomas múltiplos e/ou recorrentes em pacientes com SNBC, o uso da droga gerou efeitos adversos significativos entre os participantes dos estudos incluídos nesta pesquisa. Apenas um dos trabalhos não descreveu os efeitos colaterais relatados pelos participantes da pesquisa. Todos os demais (n = 16) o fizeram. No relato de caso conduzido por HSU *et al.*, (2018), o paciente apresentou constipação, fadiga, perda de peso e dores musculares, entre outros sintomas, ao longo dos 56 dias de tratamento.

Basset-Séguin *et al.*, (2017) registraram efeitos adversos semelhantes: dos 219 pacientes avaliados no estudo, todos apresentaram pelo menos um dos sintomas de espasmos musculares, alopecia, disgeusia, perda de peso, fadiga, náusea e diarreia. Espasmos musculares, alopecia, disgeusia, perda de peso, perda de apetite, astenia, náusea, fadiga, diarreia. A disgeusia, ou seja, alterações no paladar, foi um dos efeitos mais comumente relatados nos trabalhos: o sintoma foi descrito em 14 dos 17 estudo; a alopecia também esteve entre os efeitos colaterais mais relatados pelos pacientes, sendo descrita em 11 dos 17 trabalhos aqui incluídos.

## 7 DISCUSSÃO

Esta é a primeira revisão sistemática do conjunto de evidências humanas a investigar os impactos da terapêutica com o inibidor da via Hedgehog, Vismodegibe, no grupo específico de pacientes com Síndrome de Gorlin-Goltz (SGG). Embora já exista um robusto corpo de estudos acerca da eficácia desta droga em carcinomas basocelulares metastáticos, localmente avançados e/ou recorrentes, nenhuma revisão sumarizou as evidências específicas sobre o uso do VMGB na população com SGG.

Depois que RJ Gorlin e RW Goltz definiram a Síndrome de Gorlin-Goltz no ano de 1960, inúmeros estudos foram produzidos sobre a base etiopatológica da doença e, talvez especialmente, sobre as terapêuticas possíveis para uma das manifestações clínicas da SGG, os inúmeros e recorrentes carcinomas basocelulares, presentes em cerca de 50 a 97% dos casos confirmados da síndrome (GOZZANO *et al.*, 2017). Embora a exposição à luz solar seja considerada o fator de risco ambiental com maior significância para o desenvolvimento de CBCs (KIM *et al.*, 2019), os estudos sobre esse tipo de câncer na Síndrome do Nevo Basocelular (SNBC) têm mostrado que as lesões se desenvolvem significativamente mesmo em regiões do corpo não expostas à radiação UV.

Num dos trabalhos incluídos na presente pesquisa, Bánvölgyi *et al.*, (2020) encontraram que mais de dois terços dos CBCs, cerca de 67,7%, localizavam-se em áreas não expostas ao sol. Assim, ações de prevenção ao câncer de pele têm impacto limitado nessa população, e é necessário buscar alternativas para melhor manejo dos CBCs, dentre eles, o uso de inibidores da via Hedgehog, uma das bases patogênicas do carcinoma basocelular esporádico ou sindrômico (REAL, 2021).

Entre os trabalhos incluídos nesta revisão, encontrou-se que o uso clínico do primeiro medicamento antineoplásico inibidor da via Hedgehog, o VMGB, tem trazido importantes impactos na morbidade e qualidade de vida dos portadores da SGG. Os pacientes tratados com a droga obtiveram desde respostas parciais, como redução do tamanho das lesões, a remissões completas da doença quando em vigência do tratamento.

Outro benefício obtido através da terapêutica foi a redução do desenvolvimento de novas lesões durante o uso da droga, assim como a diminuição no número de cirurgias necessárias para manejo dos CBCs nestes pacientes (WONG, POBLETE-LOPEZ e VIDIMOS, 2020). Visto que se trata de uma população com recorrência desse tipo de neoplasia e, portanto, com necessidade de abordagem contínua, utilizar medicamentos capazes de reduzir o número

de procedimentos cirúrgicos por vezes desfigurantes nestes pacientes parece ser uma estratégia terapêutica relevante.

Uma particularidade reservada aos portadores da Síndrome de Gorlin-Goltz é o surgimento precoce das lesões carcinomatosas. A literatura mostra que os múltiplos CBCs aparecem desde idade precoce, comumente já na puberdade (XAVIER, 2017). Entre os estudos avaliados pela presente pesquisa, a população incluída foi bastante heterogênea no quesito idade, no entanto, foram encontrados portadores de SGG com relatos de carcinomas desde os 17 anos (BÁNVÖLGYI *et al.*, 2020).

A precocidade no aparecimento das lesões e o prognóstico de que os CBCs possam chegar à casa dos milhares durante a vida desses indivíduos (XAVIER, 2017) trazem alguns desafios a qualquer terapêutica que se estabeleça para essa população. Em abordagens cirúrgicas para a excisão das lesões, que comprovadamente são múltiplas e recorrentes (SPIKER *et al.*, 2023), o potencial de mutilação dos pacientes existe e deve ser considerado. Outra opção terapêutica a depender da apresentação da lesão e da avaliação médica, a radioterapia pode levar ao desenvolvimento de outros vários CBCs nas regiões irradiadas (XAVIER, 2017), e deve ser evitada na vigência de tratamentos alternativos (EVANS e FARNDON, 2018).

Apesar de resultados importantes como tratamento de carcinomas basocelulares, o Vismodegibe, assim como outros inibidores da via HH, não é isento de riscos ou efeitos adversos (EAs). Na verdade, com exceção de um estudo, todas as pesquisas incluídas no presente trabalho relataram diversos efeitos indesejáveis nos pacientes quando do uso do VMGB. Alopecia, disgeusia, astenia, espasmos musculares, perda de apetite e perda de peso foram alguns dos sintomas mais prevalentes entre os trabalhos avaliados.

No trabalho de coorte conduzido por Verkouteren *et al.*, (2021), os 19 pacientes relataram como principais efeitos adversos à terapêutica disgeusia, fadiga, diarreia, náuseas, alopecia, espasmos musculares e disgeusia. A intensidade dos sintomas também é heterogênea, com relatos de efeitos toleráveis (MENDES-ABREU *et al.*, 2017) mas, não menos importante, relatos de sintomas tão intensos que causaram a descontinuação do tratamento para vários pacientes (MESTI, SEVER e OCVIRK, 2022).

A heterogeneidade dos efeitos colaterais e da intensidade com a qual se manifestam entre os usuários do antineoplásico é considerada justamente um dos grandes obstáculos não apenas para a manutenção do tratamento a longo prazo como para a disposição dos pacientes

em retomar a terapêutica após sua suspensão (VALENZUELA-ONATE *et al.*, 2020). A adoção de regimes intermitentes, ou esquema de férias medicamentosas, de Vismodegibe no carcinoma basocelular metastático ou localmente avançado ou em pacientes com Gorlin-Goltz tem sido estudada como uma possível forma de reduzir a frequência e intensidade dos EAs.

Yang e Dinehart (2016) relataram o caso de dois pacientes com SNBC submetidos ao uso da droga. Devido à intensidade dos efeitos adversos, o paciente nº 1 não manteve o tratamento contínuo com o antineoplásico. No entanto, devido a importante melhora observada pelos pesquisadores em vigência do uso de VMGB, foi iniciada terapia intermitente no esquema de um mês de tratamento para um mês de pausa.

A dramática melhora observada pelos pesquisadores foi quantificada do seguinte modo: nos quatro anos anteriores ao início da terapia com o inibidor da via HH, o paciente relatou o aparecimento de 47 carcinomas basocelulares (12 no ano 4, 11 no ano 3, 15 no ano 2 e 9 no ano 1 antes do tratamento) versus surgimento de somente 2 novos CBCs durante o primeiro ano de tratamento. Os pesquisadores relataram que o regime de férias medicamentosas foi mais bem tolerado em relação a câibras e disgeusia, por exemplo, que o tratamento contínuo (YANG & DINEHART, 2016).

Ainda não há um consenso quanto ao melhor esquema a ser adotado para a terapia com Vismodegibe entre os portadores da SGG, mas o que as evidências têm mostrado é que há respostas positivas tanto em tratamentos contínuos, com doses diárias da medicação, quanto em regimes de férias medicamentosas. Em apenas 56 dias de tratamento contínuo, o paciente descrito por HSU *et al.*, (2018) obteve como resposta remissão parcial da ulceração e regressão gradual dos CBCs, melhora das depressões palmoplantares, além de não aparecimento de novas lesões durante o período de tratamento.

Já na pesquisa de Coorte de Becker *et al.*, (2017), o regime de uma semana de tratamento para cada três semanas sem medicação resultou em diminuição em número e tamanho das lesões do paciente com Gorlin-Goltz ao longo de 12 meses de acompanhamento.

Os pesquisadores demonstraram através dos trabalhos que, se comprovado que regimes intermitentes possam ser igualmente eficazes aos regimes contínuos, porém com menor taxa de efeitos adversos e, portanto, mais tolerabilidade dos pacientes ao tratamento, é fundamental considerar férias medicamentosas no manejo dessa população (TANG *et al.*, 2016).

Tendo em vista todos os achados evidenciados pelos estudos incluídos na presente revisão, é evidente que assim como em todos os esquemas de tratamento adotados para qualquer condição médica, é fundamental pesar os riscos e os benefícios da terapêutica com Vismodegibe na população com a Síndrome de Gorlin-Goltz. Se por um lado há a toxicidade da droga, causando desde efeitos toleráveis a reações insustentáveis a longo prazo, como evidenciado por Valenzuela-Oñate (2020), há por outro lado respostas tão significativas quanto a demonstrada por Kieny *et al.*, (2017), em que todos os tumores do paciente haviam regredido com apenas 6 meses de uso da droga, com duração da resposta terapêutica superior a 3 anos, até o momento da publicação do estudo.

Além de avaliar tecnicamente os benefícios e potenciais EAs da terapia com Vismodegibe, é imprescindível considerar a tolerância individual, de cada paciente, ao uso do fármaco. No relato de caso de Amin *et al.*, (2010), em pelo menos 18 meses de uso diário e contínuo do VMGB, o paciente apresentou somente pequenas alterações de paladar e discreta perda de cabelo. Em contrapartida, o autor evidenciou remissão completa das lesões, resposta clínica e radiológica imediata e sustentada, com o paciente permanecendo clínica e radiologicamente livre da doença enquanto durou o tratamento com Vismodegibe.

No estudo conduzido por Basset-Séguin *et al.*, (2017) foram permitidas pausas e até 8 semanas da terapêutica, visando tratar a toxicidade/os efeitos adversos do fármaco nos 219 participantes com Síndrome de Gorlin-Goltz. Ao final do estudo, 96 pacientes apresentaram resposta completa ao uso do VMGB e 78 responderam parcialmente à terapêutica instituída, que proporcionou, ainda, estabilização da doença em 32 pacientes. Os efeitos adversos mencionados pelos pacientes estão em consonância com outros estudos: espasmos musculares, alopecia, disgeusia, náuseas, entre outros. Porém, o que os autores destacam é que a maioria dos casos de espasmos, por exemplo, foi resolvida entre 1 e 3 meses após o tratamento da queixa, e após cerca de 6 meses, nas ocorrências de ageusia, disgeusia e alopecia.

Numa população extensa e continuamente acometida por lesões carcinomatosas com potencial de avançar localmente e ou metastatizar, é fundamental que os profissionais, embasados tecnicamente, compartilhem com o paciente a decisão de instituir ou não a terapêutica com o inibidor da via HH. É imprescindível que cada paciente esteja ciente dos riscos/efeitos adversos a que estará exposto, e do potencial de gravidade destes, mas que também seja informado dos resultados obtidos até o momento com o uso do VMGB na população com a Síndrome de Gorlin-Goltz.

Esta revisão sistemática possui algumas limitações. Primeiro, houve variação das doses utilizadas em cada trabalho incluído na revisão, sendo que dentre os 17 estudos selecionados, 29,41% não especificaram a dosagem de Vismodegibe utilizada no tratamento dos participantes das pesquisas. Nos 70,59% de estudos que apresentaram este dado, foram observadas respostas terapêuticas sob uso de dosagens a partir de 150 mg/dia da droga. Apenas um trabalho publicado por WEISS *et al.*, (2011) relatou o uso de doses entre 270 mg e 300 mg/dia.

Segundo, pelo fato desta revisão ter incluído trabalhos com diversos desenhos metodológicos, não foi possível utilizar uma escala de avaliação da qualidade científica das evidências. Terceiro, a escassez de ensaios clínicos investigando o uso do VMGB especificamente na população com SGG limitou a produção de dados científicos sobre a eficácia e a efetividade da droga.

Apesar disso, os resultados deste trabalho estão de acordo com as evidências mais recentes acerca do manejo farmacológico dos carcinomas basocelulares metastáticos, localmente avançados ou recorrentes através do uso do inibidor da via Hedgehog, o VMGB. Além disso, essa revisão tem a vantagem de se aprofundar especificamente no impacto dessa terapêutica nos pacientes com Síndrome de Gorlin-Goltz - uma população com particularidades importantes e com necessidade de terapêutica específica para sua etiopatogenia - uma vez que buscou evidenciar os resultados obtidos na remissão e controle desta síndrome em particular, assim como compreender os principais desafios de instituir esta terapêutica nesta população.

Por fim, os resultados encontrados nesta revisão ratificam o impacto positivo do uso do Vismodegibe em pacientes com SNBC, não deixando de destacar a necessidade de mais estudos sobre regimes de tratamento e dosagem instituídos para, possivelmente, tornar essa terapêutica mais segura e com melhores resultados na morbidade e na qualidade de vida dos portadores da SGG.

## **8 CONCLUSÃO**

Conclui-se que o uso do antineoplásico Vismodegibe tem impactos positivos na remissão de lesões já existentes e no controle do surgimento de novos carcinomas basocelulares em pacientes com Síndrome de Gorlin-Goltz. No entanto, houve uma diversidade de efeitos adversos produzidos pelo uso do medicamento, tais como disgeusia, alopecia, espasmos musculares e outros, de intensidades variadas entre os pacientes, que constituíram importante fator de resistência ao uso da terapêutica, bem como de continuidade do tratamento com a droga.

Por fim, são necessários mais estudos focados em comparar o uso intermitente e contínuo do Vismodegibe, bem como da dosagem ideal nesta população, para estabelecer a melhor forma de conduzir o tratamento desses pacientes, a fim de induzir a cura ou remissão completa das lesões que caracterizam esta síndrome.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMIN, S. H. et al. Hedgehog antagonist GDC-0449 is effective in the treatment of advanced basal cell carcinoma. **The Laryngoscope**, v. 120, n. 12, p. 2456–2459, 2010.

AZULAY, R. D.; AZULAY, D. R.; AZULAY, L. **Dermatologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Koogan, 2015.

BÁNVÖLGYI, A. et al. Smoothed receptor inhibitor vismodegib for the treatment of basal cell carcinoma: a retrospective analysis of efficacy and side effects. **The Journal of dermatological treatment**, v. 31, n. 4, p. 387–398, 2020.

BASSET-SEGUIN N.; HERMS F. Update on the management of basal cell carcinoma. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 100, p. 284-290. 2020.

BASSET-SÉGUIN, N. et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. **European Journal of Cancer**, v. 86, p. 334–348, 10 Inverno 2017.

BECKER, L. R. et al. A Novel Alternate Dosing of Vismodegib for Treatment of Patients With Advanced Basal Cell Carcinomas. **JAMA Dermatology**, v. 153, n. 4, p. 321–322, 1 abr. 2017.

BITTNER, G. C. et al. Cirurgia micrográfica de Mohs: revisão de indicações, técnica, resultados e considerações. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.96, p.263-277, Mai. 2021.

CERCI F. B.; KUBO E. M.; WERNER B. Comparação entre os subtipos de carcinomas basocelulares observados na biópsia pré-operatória e na cirurgia micrográfica de Mohs. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 95, n. 5, p. 594-601. 2020.

DA SILVA, T. S. Avaliação imuno-histoquímica das proteínas da via Sonic Hedgehog e marcadores de prognóstico em ameloblastomas e tumores odontogênicos epiteliais malignos. [s.l.] **Instituto Nacional de Câncer**, 2014.

DRUMOND J. P. N. et al. Síndrome de Gorlin-Goltz: diagnóstico de um caso associado à cardiopatia e diabetes mellitus 2. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 31. 2016.

DLUGOSZ, A.; AGRAWAL, S.; KIRKPATRICK, P. Vismodegib. **Nature reviews. Drug discovery**, v. 11, n. 6, p. 437–438, 2012.

ERIVEDGE: Cápsula. Responsável técnico Tatiana Tsiomis Díaz. Roche, 2016. Disponível em: <https://www.4bio.com.br/wp-content/uploads/2019/06/Erivedge-1176.pdf>. Acesso em: 8 dez. 2023.

EVANS D. G.; FARNDON P. A. Nevroid Basal Cell Carcinoma Syndrome. **Gene Reviews**, 2018. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1151/?report=classic> > . Acesso em 15 de março de 2023.

FARNDON P. A. et al. **Síndrome de Gorlin (carcinoma basocelular nevóide): predisposição genética ao câncer**. Londres, 2ed., p. 193-213. 2004.

FOOD and Drug Administration – FDA. **Highlights of prescribing information about Erivedge® (Vismodegib)**. 2023. Disponível em: <[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/203388s017lbl.pdf#page=15](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/203388s017lbl.pdf#page=15)>. Acesso em 19 de janeiro de 2024.

GOZZANO M. C. C. et al. Síndrome de Gorlin-Goltz: relato de caso. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 20, p. 59-62. 2017.

HSU, S. W. et al. Novel patched 1 mutations in patients with gorlin-Goltz syndrome strategic treated by smoothened inhibitor. **Annals of dermatology**, v. 30, n. 5, p. 597, 2018.

KIENY, A. et al. 9q22.3 Microdeletion Syndrome with Multiple Basal Cell Carcinomas Treated with Vismodegib: Three Key Messages in One Patient. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 98, n. 2, p. 287–288, 10 2017.

MENDES-ABREU, J. et al. Síndrome de Gorlin-Goltz: Diagnóstico e Hipóteses de Tratamento. **Acta Médica Portuguesa**, v. 30, n. 05, p. 418–421, 5 2017.

MÉNDEZ, E. R.; FUENTES, J. Síndrome de Gorlin-Goltz: revisión bibliográfica y presentación de una serie de casos clínicos de una familia de siete integrantes. **Rev Mex Cir Bucal Max**, v. 11, n. 6, p. 17–19, 2015.

MESTI, T.; SEVER, M.; OCVIRK, J. Vismodegib in Locally Advanced Basal Cell Carcinoma in Slovenia. **Dermatology**, v. 239, n. 1, p. 158–164, 7 2022.

OJEVWE, F. O. et al. Treatment of Multiple Unresectable Basal Cell Carcinomas from Gorlin-Goltz Syndrome: A Case Report. **Anticancer Research**, v. 35, n. 3, p. 1777–1781, mar. 2015.

OLIVEIRA N. B.; TOLSTOY F.; LOBÃO D. Síndrome de Gorlin-Goltz: relato de um caso exuberante. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 6, p. 289-292. 2014. Disponível em: <<http://www.surgicalcosmetic.org.br/details/350/pt-BR/sindrome-de-gorlin-goltz--relato-de-um-caso-exuberante>>. Acesso em 19 de março de 2023.

PRESSE, Franco. EUA aprovam novo medicamento para tratar câncer de pele. **Portal G1**, 2012. Disponível em: <<https://g1.globo.com/mundo/noticia/2012/01/eua-aprovam-novo-medicamento-para-tratar-cancer-de-pele.html>>. Acesso em: 25 mar. 2023.

REAL D. S. S. Bases genômicas do carcinoma basocelular não sindrômico: revisão da literatura. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 36. 2021.

RUIZ-SALAS, V. et al. Vismodegib: A review. **Actas dermo-sifiliograficas**, v. 105, n. 8, p. 744–751, 2014.

SEKULIC, A. et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. **The New England journal of medicine**, v. 366, n. 23, p. 2171–2179, 2012.

SILVA E. G. P.; BEDIN G. L.; BRANDÃO B. J. F. Síndrome de Gorlin-Goltz – Diagnóstico Clínico. **BWS Journal**, v.4, p. 1-7, Fev. 2021.

Sociedade Brasileira de Cirurgia Dermatológica. Carcinoma Basocelular (CBC). Mai. 2021. Disponível em: <<https://www.sbcd.org.br/cirurgia-dermatologica/o-que-e-cirurgia-dermatologica/para-sua-pele/cancer-de-pele/nao-melanoma/carcinoma-basocelular/>>. Acesso em 12 de abril de 2023.

Sociedade Brasileira de Dermatologia. Câncer da pele. Nov. 2010. Disponível em: <<https://www.sbd.org.br/doencas/cancer-da-pele/>>. Acesso em 12 de abril de 2023.

SPIKER A. M.; TROXELL T.; Ramsey ML. Gorlin Syndrome. Treasure Island. **StatPearls Publishing**, 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430921/>>. Acesso em 12 de abril de 2023.

TANG, J. Y. et al. Inhibiting the Hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. **The New England journal of medicine**, v. 366, n. 23, p. 2180–2188, 2012.

TANG, J. Y. et al. Inhibition of the Hedgehog pathway in patients with basal-cell nevus syndrome: final results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. **The lancet oncology**, v. 17, n. 12, p. 1720–1731, 2016.

VALENZUELA-OÑATE, C. A. et al. Drug holiday approach for Vismodegib treatment in patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome: Three cases from real clinical practice. **Dermatologic therapy**, v. 33, n. 4, 2020.

VERKOUTEREN, B. J. A. et al. Eight years of experience with vismodegib for advanced and multiple basal cell carcinoma patients in the Netherlands: a retrospective cohort study. **British journal of cancer**, v. 124, n. 7, p. 1199–1206, 2021.

VILLANI, A. et al. New Emerging Treatment Options for Advanced Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma. **Advances in Therapy**, v. 39, 1164–1178, Jun. 2022.

WEISS, G. J. et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of vismodegib in two patients with metastatic basal cell carcinoma and basal cell nevus syndrome. **Dermatology reports**, v. 3, n. 3, p. e55, 2011.

WONG, C.; POBLETE-LOPEZ, C.; VIDIMOS, A. Comparison of daily dosing versus Monday through Friday dosing of vismodegib for locally advanced basal cell carcinoma and basal cell nevus syndrome: A retrospective case series. **Journal of the American Academy of Derma**, v. 82, n. 6, p. 1539–1542, jun. 2020.

XAVIER, M. M. **Vismodegib no tratamento do carcinoma basocelular avançado**. Orientador: Professor Doutor Ricardo José David Costa Vieira. Dissertação (Mestrado) - Curso

de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2017. Disponível em:

<<https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/81823/1/tese%20Marta%20Xavier%20COMPLET A.pdf>>. Acesso em: 25 mar. 2023.

YAN, B. Y. et al. Sonic Hedgehog pathway inhibitors: from clinical trials to clinical practice. **The British journal of dermatology**, v. 180, n. 5, p. 1260–1261, 2019.

YANG, X.; DINEHART, S. M. Intermittent vismodegib therapy in basal cell nevus syndrome. **JAMA dermatology (Chicago, Ill.)**, v. 152, n. 2, p. 223, 2016.