

Diretrizes brasileiras de manejo de toxicidades imunomediadas associadas ao uso de bloqueadores de correceptores imunes

Brazilian guidelines for the management of immune-related adverse events associated with checkpoint inhibitors

Grupo de Trabalho da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica¹

RESUMO

Nos últimos anos, assistimos à consolidação da “imunoterapia” como uma forma efetiva e viável de se tratar o câncer. Em particular, a manipulação terapêutica de moléculas envolvidas na modulação da resposta imune com o uso de anticorpos monoclonais, ou bloqueadores de correceptores imunes, viabilizou uma nova realidade para pacientes com melanoma, câncer de pulmão e diversas outras neoplasias. Como exemplos, bloqueadores do citotóxico T lymphocyte associated antigen 4 (CTLA-4) e programmed cell death protein 1 (PD-1) foram recentemente incorporados à prática clínica após aprovações por agências reguladoras no Brasil e em inúmeros outros países, e novas modalidades e combinações para a mobilização do sistema imunológico estão em estudo. Todavia, essa ativação imune, particularmente de linfócitos T, leva ao risco do desenvolvimento de respostas direcionadas a tecidos saudáveis que se manifestam clinicamente como eventos adversos imunomediados. Nesse contexto, o conhecimento do perfil de segurança desses fármacos e dos passos para o tratamento eficaz desses eventos adversos é fundamental, e ganhará ainda mais importância nos próximos anos, frente ao crescimento de indicações dos bloqueadores de correceptores imunes, do número de pacientes tratados com esses agentes e à sua incorporação à prática da oncologia. Com esse foco, a presente diretriz se propõe a discutir o espectro de toxicidades relacionadas ao uso de bloqueadores de correceptores imunes e as estratégias destinadas a permitir o seu diagnóstico precoce e manejo adequado.

1. Grupo de Trabalho da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

Integrantes: Alberto Julius Wainstein - Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil; Hospital Meter Dei, Belo Horizonte, MG, Brasil. Aknar Calabrich - Clínica AMO – Salvador, BA, Brasil. Andréia Cristina de Melo - Instituto Nacional do Câncer e Oncologia D’Or, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Antonio Carlos Buzaid - Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil; Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil. Artur Katz - Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil. Carlos Augusto dos Anjos - Hospital Sírio-Libanês, Brasília, DF, Brasil. Carlos Gil Ferreira - Instituto D’Or de de Pesquisa, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Clarissa Baldotto - Instituto COI de Educação e Pesquisa, Rio de Janeiro, RJ, Clarissa Maria de Cerqueira Mathias - NOB/Oncoclínicas, Salvador, BA, Brasil. Cheng Tzu Yen - Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. Cinthya Sternberg - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Elimar Elias Gomes - AC Camargo Cancer Center, São Paulo, SP, Brasil. Fernando Moura - Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil. Gilberto de Castro Junior - Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil; Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. Gustavo dos Santos Fernandes - Hospital Sírio-Libanês, Brasília, DF, Brasil. Mariana Laloni - Centro Paulista de Oncologia, São Paulo, SP, Brasil. Paulo Marcelo Gehm Hoff - Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil Instituto do Câncer do Estado de São Paulo São Paulo, SP, Brasil. Rafael Schmerling - Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. Rodrigo Ramella Munhoz - Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil; Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. Romualdo Barroso-Sousa - Dana Farber Cancer Institute – Boston, EUA. Sergio Jobim de Azevedo - Hospital do Câncer Mãe de Deus e Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RGS, Brasil. Vladimir Cláudio Cordeiro de Lima - AC Camargo Cancer Center, São Paulo, SP, Brasil.

Conflitos de interesse: Potenciais conflitos de interesse dos autores envolvidos na elaboração das diretrizes estão pormenorizados no quadro 1. (Material Suplementar).

Fontes de financiamento: O presente projeto foi conduzido mediante patrocínio educacional da Merck Sharp & Dohme (MSD)

Autor correspondente: Rodrigo R. Munhoz

Centro de Oncologia - Hospital Sírio Libanês e Instituto do Câncer do Estado de São Paulo. Rua Dona Adma Jafet, 91. Bloco A. 2º andar. Centro de Oncologia. Telefone/Fax: 11-3394-5356. E-mail: rodrigo.rmunhoz@hsl.org.br

Recebido em: 27 de fevereiro de 2017 | **Aceito em:** 14 de março de 2017

Descritores: Imunoterapia; Antígeno CTLA-4; Receptor de morte celular programada 1; Anticorpos monoclonais

ABSTRACT

In the past few years, we have witnessed the consolidation of “immunotherapy” as an effective and viable way of treating cancer. Therapeutic intervention using monoclonal antibodies targeting molecules that modulate the immune response, or immune co-receptors, broadened the clinical benefit expectations for patients affected by melanoma, lung cancer and several other neoplasms. As an example, cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 (CTLA-4) and programmed cell death protein 1 (PD-1) blockers have been recently incorporated into clinical practice after approval by the regulatory agencies in several countries, including Brazil, and new combination modalities for the engagement of the immune system are currently being studied. Nonetheless, immune activation, especially of T-lymphocytes, carries the risk of triggering responses towards healthy tissues, which are manifested as immune-mediated adverse events. In this context, learning the safety profile of these drugs and the stepwise management of adverse events is crucial. Over the next years, a rise in indications is expected, and consequently, consistent incorporation into the oncological practice and an increase in the number of treated patients are likely to occur. Therefore, the purpose of this guideline is to discuss the range of toxicities related to the use of immune co-receptor blockers and the strategies that allow their early diagnosis and proper management.

Keywords: Immunotherapy; CTLA-4 antigen; Programmed cell death 1 receptor; Antibodies, monoclonal

INTRODUÇÃO

Depois de anos de pesquisa básica e clínica acerca do papel da modulação do sistema imune para tratamento do câncer, a incorporação de novas e efetivas alternativas de tratamento consolidou a imunooncologia como pilar terapêutico para o câncer na última década. Anticorpos monoclonais voltados a correceptores inibitórios envolvidos na modulação da sinapse imune foram aprovados no Brasil para uso clínico, incluindo o agente anti-citotóxico T-lymphocyte associated protein 4 (CTLA-4, ou CD152), ipilimumabe, para pacientes com melanoma, e os agentes anti-programmed cell death receptor-1 (PD-1, ou CD274), nivolumabe e pembrolizumabe, para pacientes com câncer de pulmão, melanoma e, mais recentemente, carcinoma renal. Da mesma forma, bloqueadores do ligante do PD-1 (PD-L1), como atezolizumabe, avelumabe e durvalumabe, demonstraram atividade em estudos prospectivos e novas aprovações são aguardadas para os próximos anos. Tremelimumabe, um outro inibidor do CTLA-4, teve seu desenvolvimento clínico retomado, após estudos iniciais negativos no tratamento do melanoma avançado. Além de taxas de resposta variando de 10% a

mais de 50% em diferentes cenários, a possibilidade de respostas duradouras e benefício a longo prazo são agora uma realidade cada vez mais frequente.⁽¹⁻⁵⁾ Soma-se ao número crescente de agentes disponíveis, o enorme potencial para uso em combinações, de modo que assistiremos a uma expansão nas indicações clínicas nos anos por vir, incluindo câncer de cabeça e pescoço, carcinoma urotelial, neoplasias hematológicas, câncer gástrico, câncer de ovário, subgrupos do câncer colorretal, dentre outros.⁽⁶⁾

Nesse contexto de rápido desenvolvimento clínico, o conhecimento dos eventos adversos (EA) relacionados a essas classes de fármacos e seus mecanismos fisiopatológicos é de fundamental importância frente às suas características peculiares e, sobretudo, distintas daquelas observadas com o uso de quimioterapia citotóxica convencional, constituindo um desafio para oncologistas, pesquisadores e demais envolvidos no cuidado dos pacientes. Enquanto diferentes estudos e protocolos de pesquisa regeram a avaliação e manejo de um número limitado de pacientes, as recentes indicações e aprovações da

terapia de bloqueadores de correceptores imunes ampliarão drasticamente a exposição de pacientes a estes novos tratamentos. Assim, convém salientar que o vasto espectro de eventos adversos imunomediados (EAim) ainda não foi totalmente caracterizado e o potencial impacto a longo prazo dessa modalidade de tratamento ainda é desconhecido. Desta forma, o estabelecimento de algoritmos para diagnóstico e tratamento adequado dessas toxicidades é mandatário de modo a promover a segurança dos pacientes e aumentar as possibilidades de sucesso com uso dessas terapias.

No presente artigo, abordaremos aspectos gerais e específicos relacionados aos EAim associados ao uso de bloqueadores de correceptores imunes, incluindo desde recomendações para o acompanhamento de pacientes que iniciam o uso dessa nova classe de medicamentos, até algoritmos direcionados às manifestações clínicas mais frequentes.

Visão geral das toxicidades imunomediadas e mecanismos fisiopatológicos

Diferentemente da quimioterapia citotóxica convencional e de outras terapias-alvo (como inibidores de tirosina-cinase, por exemplo), o foco dos bloqueadores de correceptores imunes não é a célula tumoral per se, mas sim alguns componentes do sistema imune inato e adaptativo envolvidos no processo contínuo de vigilância do organismo, eficaz também na contenção do desenvolvimento de neoplasias.

Em condições usuais, antígenos oriundos de fatores potencialmente agressores (vírus, bactérias, células neoplásicas, etc.) são processados, originando epítomos que serão expressos através do complexo principal de histocompatibilidade (major histocompatibility complex - MHC) por células apresentadoras de antígeno, que interagem com linfócitos T através do receptor do linfócito T (TCR). A consequência dessa sinalização através da sinapse imunológica é a ativação e amplificação de um complexo ciclo que envolve outras etapas e componentes, culminando com a mobilização de linfócitos T ativados e com capacidade citotóxica (linfócitos T CD8+), que representam um dos pilares da resposta imune antitumoral, bem como de células T de memória. Entretanto, essa interação entre MHC-TCR e demais pontos da cascata de

ativação imune podem sofrer processos de modulação que, em última instância, determinarão a duração, amplitude e eficácia dessa resposta mediada por células. Durante a carcinogênese, a indução de uma modulação negativa ou imunossupressora representa uma das formas envolvidas no processo de evasão do sistema imune, permitindo o desenvolvimento e crescimento das células tumorais.

Um desses mecanismos é representado pela indução de correceptores supressores, como CTLA-4 ou eixo PD-1/PD-L1, que, em condições fisiológicas, estão associados à limitação da resposta imune como um mecanismo de tolerância e prevenção de uma resposta exacerbada.⁽⁷⁾ Em modelos murinos, por exemplo, a inativação do gene do CTLA-4 associa-se à hiperproliferação linfocitária e autoimunidade.⁽⁸⁾ São justamente esses correceptores, induzidos em momentos distintos do ciclo imune, que servem de alvo para os anticorpos monoclonais atualmente aprovados para uso clínico. Enquanto o papel inibitório do CTLA-4 é observado nas etapas iniciais de ativação do ciclo imune (fase de ativação ou “priming”), ocorrendo predominantemente em nível linfonodal através da interação com moléculas da família B7 expressas por células apresentadoras de antígeno e envolvendo linfócitos T não previamente sensibilizados, a modulação negativa resultante da interação entre o PD-1 e seus ligantes ocorre durante a fase efetora da resposta, já no microambiente tumoral, envolvendo linfócitos T CD8+ com capacidade citotóxica.^(7,9,10) Todavia, apesar desse racional biológico, é fundamental entender que o real mecanismo de ação desses fármacos não foi completamente caracterizado e, provavelmente, envolve outras facetas dessa complexa sequência de ativação imune. Como exemplo, observou-se que parte da atividade antitumoral associada ao ipilimumabe resulta da depleção de linfócitos T regulatórios, células que exercem efeito imunossupressor através de mecanismos de citotoxicidade mediados por anticorpos e posterior fagocitose por macrófagos presentes no microambiente tumoral.⁽¹¹⁾

Frente ao mecanismo de ação dessas moléculas, portanto, o perfil de toxicidades reflete um desequilíbrio dos mecanismos de regulação do sistema imunológico, e se traduz clinicamente a partir da ativação de linfócitos T direcionada a diferentes órgãos/tecidos. Ainda que essa resposta desenfreada ocorra mais

frequentemente contra a pele (dermatite), trato gastrointestinal (colite), fígado (hepatite), pulmão (pneumonia) e glândulas endócrinas^(12,13) (tireoidite, hipofisite, adrenalite), etc., qualquer órgão ou tecido pode ser alvo de uma resposta imunomediada, e relatos na literatura sugerem as mais variadas apresentações clínicas, incluindo aplasia pura de série vermelha, síndrome de Guillain-Barré, nefrite, miocardite, etc.^(6,14,15)

Incidência e apresentação dos eventos adversos imunomediados

A ampla variabilidade dos EAim ocorre não somente em sua manifestação clínica, mas também em sua incidência e cinética de instalação. Em linhas gerais, agentes anti-PD-1 ou anti-PD-L1, quando utilizados em monoterapia, resultam em menor risco de desenvolvimento de EA quando comparados ao ipilimumabe, com incidência de EA de qualquer grau/grau 3 ou superior de 60-75%/10-15%, respectivamente, versus 75-80%/20-25% ou superiores (a depender da dose) com o agente anti-CTLA-4 (Apêndice 1 - Material Suplementar).⁽¹⁶⁾ Exceções existem: como exemplo, tireoidite/disfunção tireoidianas são mais frequentemente observadas com o pembrolizumabe ou nivolumabe. Por sua vez, estratégias de combinação,^(6,12,17) como nivolumabe/ipilimumabe, associam-se a acréscimo significativo na incidência de toxicidades (qualquer grau: 95%; graus 3 ou superior: 55%) e maiores taxas de descontinuação do tratamento.⁽¹⁸⁾ Além disso, EAim podem variar de acordo com a neoplasia em tratamento, tanto em frequência quanto em perfil de manifestações.⁽¹⁶⁾

Em pacientes tratados com ipilimumabe, o surgimento de EA ocorre usualmente nas primeiras 12 semanas de tratamento, e a resolução entre 6-8 semanas (aproximadamente 7 semanas para graus 3-4), porém 5-15% dos pacientes podem manifestar EAim persistentes após 24 meses, em sua maioria de graus 1-2.⁽¹⁴⁾ De forma semelhante, a maior parte dos EAim associados ao uso de agentes anti-PD-1 ocorre nos primeiros 4 meses.⁽¹⁹⁾ Ainda que alguns EA (por exemplo: síndrome de Guillain-Barré, sarcoidose, glomerulonefrite intersticial, etc.) tenham ocorrido infrequentemente em diversos estudos clínicos, a disseminação do uso destes fármacos após aprovação provavelmente será acompanhada de aumento na frequência de manifestações comuns. Além disso, convém salientar que EAim podem ocorrer mesmo após descontinuação do tratamento, e a vigilância prolongada é recomendada, especialmente naqueles com EAim previamente diagnosticado.

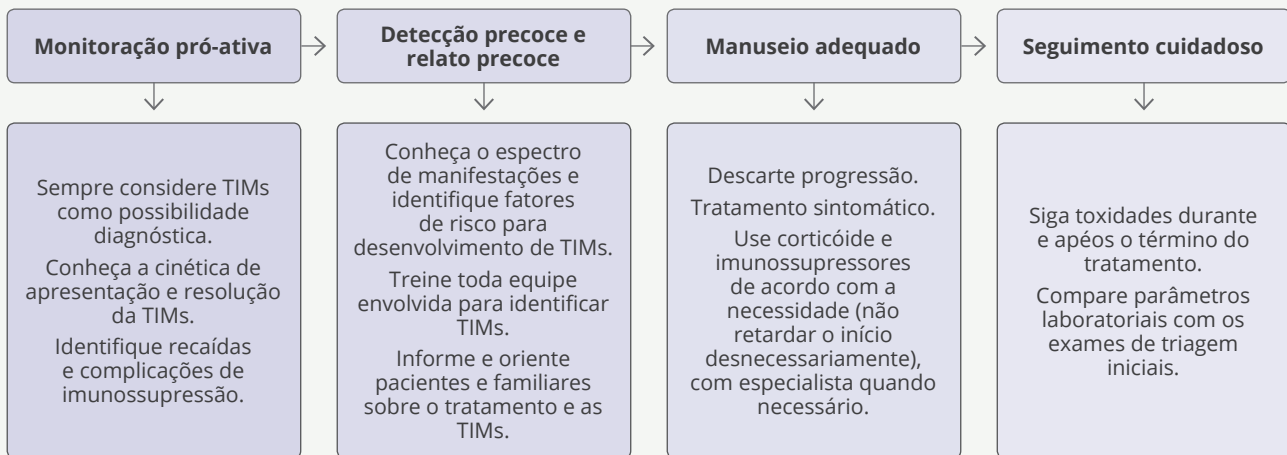
Recomendações de rastreamento de eventos adversos imunomediados e subgrupos de risco

Conforme previamente discutido, EAim podem potencialmente envolver qualquer órgão/tecido, mas as toxicidades gastrointestinais, dermatológicas, hepáticas e endócrinas são as que predominam entre as moléculas já aprovadas para uso. Estes efeitos secundários são geralmente reversíveis, mas podem ser fatais em alguns casos. Por vezes, as manifestações podem ser subclínicas, tornando o diagnóstico um desafio para o médico.^(20,21) Até o momento, não há biomarcadores validados e disponíveis que permitam antecipar o desenvolvimento de EAim.

O processo assistencial em imuno-oncologia demanda comunicação simples e confiável entre os pacientes e a equipe assistencial. Pacientes têm que ser estimulados a entender seu tratamento e receber informação adequada a fim de facilitar o diálogo com seus cuidadores, para que a detecção precoce e a reação apropriada possam ocorrer. Antes do início da terapia com agentes anti-CTLA-4 ou anti-PD-1, os pacientes e demais envolvidos no cuidado precisam ser educados acerca de possíveis EAim, uma vez que isso constitui um ponto fundamental dentro das estratégias de rastreamento e manejo (Figura 1).^(22,23)

A chave para uma gestão bem-sucedida das toxicidades é seu diagnóstico precoce, um alto grau de suspeita clínica diante dos sintomas, uma comunicação médico-paciente eficiente e, quando indicado, o uso rápido e agressivo de tratamento direcionado.^(20,21) Ademais, a pesquisa ativa por condições autoimunes pré-existentes (tanto individualmente quanto em familiares próximos), seja através da história clínica ou de exames realizados antes do início do tratamento, é fundamental para a identificação de subgrupos de risco ou até mesmo de pacientes não candidatos à essa modalidade de tratamento em caso de condições graves ou não controladas.

Recomenda-se que todos os pacientes recebendo bloqueadores de correceptores imunes sejam submetidos rotineiramente, em adição à anamnese detalhada antes de cada aplicação, à avaliação hematológica, hepática (aspartato aminotransferase [AST]/ alanina aminotransferase [ALT]/bilirrubinas), renal (ureia/ creatinina) e de função tireoidiana, antes do início do tratamento e a cada 1 ou 2 aplicações (exames a cada 2 a 4 semanas), e em intervalos de 6 a 12 semanas durante os primeiros 6 meses após o fim do tratamento.

Figura 1. Cuidados gerais para minimizar o impacto dos eventos adversos imunomediados

TIMs - toxicidades imunomediadas

O controle dos níveis séricos de amilase/lipase foi incluído nos protocolos dos estudos de registro desses medicamentos; todavia, o impacto clínico dessa estratégia permanece incerto e não há definição quanto à melhor frequência de realização. Assim, a determinação dos níveis séricos de amilase/lipase apenas frente a quadro clínico suspeito é uma alternativa aceitável. Da mesma forma, sugere-se análise de sedimento urinário e pesquisa de proteinúria durante o tratamento, porém a melhor frequência para sua realização em pacientes assintomáticos não está estabelecida. Os níveis de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e de cortisol basal, hormônio luteinizante (LH) e folicúlo estimulante (FSH) e,

nos homens, os níveis de testosterona, também devem ser verificados nos pacientes que desenvolvam fadiga, diminuição de libido, e outros sintomas inespecíficos durante ou após o término do tratamento com imunoterapia. É recomendável ainda que estes mesmos exames sejam realizados antes do início do tratamento a fim de servirem de referência como parâmetro inicial. O exame clínico completo deve seguir a mesma recomendação de frequência para os exames laboratoriais.⁽²⁴⁾ As recomendações para a realização dos testes laboratoriais são resumidas na tabela 1. A frequência dos testes pode ser intensificada com base em avaliações individuais e de acordo com a ocorrência de EA e suspeita clínica.

Tabela 1. Exames laboratoriais recomendados para tratamento com bloqueadores de correceptores imunes (anti-CTLA-4 e/ou anti-PD-1/PD-L1)

Periodicidade	HMG/ Coagulograma	Ureia/ Creatinina	Sedimento urinário/ proteinúria	Eletrólitos (Na/K/MgCa)	TGO TGP Bilirrubinas
Antes do início do tratamento	X	X	X**	X	X
A cada ciclo	X	X	-	X	X
Situações especiais	-	-	Se indicação clínica	-	-

Glicose	Amilase Lipase	TSH T4L	T3L	ACTH Cortisol basal	FSH LH Testo	Sorologia para Hep B/Hep C/HIV
X	X	X	-	X	-	X
X	X**	X*	-	-	-	-
-	Se indicação clínica	-	Se indicação clínica	Se indicação clínica	Se indicação clínica	Se indicação clínica

*A cada 2 a 4 semanas (realização em ciclos alternados, no caso de medicamentos com aplicações a cada 2 semanas, é aceitável); **Exame facultativo (não há recomendações precisas acerca do melhor intervalo e frequência de realização); HMG: hemograma completo; Testo: testosterona (pacientes do sexo masculino); Hep B: hepatite B; Hep C: hepatite C.

Um grupo que carece de particular atenção é o de pacientes com condições autoimunes pré-existentes. Convém salientar que nele estão incluídos pacientes com uma ampla gama de patologias com diferentes níveis de gravidade, e o julgamento clínico ainda é imperativo na recomendação do tratamento com bloqueadores de correceptores imunes e posterior acompanhamento. Como exemplo, pacientes com vitiligo e deficiências endócrinas adequadamente controladas, como hipotireoidismo, foram incluídos nos estudos clínicos. Por sua vez, aqueles com diagnóstico de doença inflamatória intestinal, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, esclerose múltipla, assim como pacientes com infecção pelo HIV e hepatite B e C em atividade ou aqueles que necessitam de terapia imunossupressora sistêmica para manutenção de transplante de órgãos foram excluídos dos principais estudos. Entretanto, na experiência clínica cotidiana, pacientes com essas doenças podem ser candidatos ao uso das imunoterapias quando o benefício da intervenção exceder o risco da toxicidade e o quadro autoimune subjacente estiver compensado.

Conforme dados apresentados por uma série recentemente publicada, ainda que possam ocorrer exacerbações em pacientes com patologias autoimunes tratados tanto com agentes anti-CTLA-4 quanto anti-PD-1, usualmente a intensidade dessas exacerbações é limitada e manejável.^(25,26) Todavia, o uso de bloqueadores de correceptores imunes deve ser evitado em pacientes com doença autoimune grave ativa, uma vez que qualquer ativação imunológica adicional pode configurar potencial risco à vida.

Da mesma forma, a segurança do tratamento em pacientes com hepatite B ou C preexistentes é sugerida por um número crescente de séries de casos, nas quais a taxa de hepatotoxicidade foi semelhante à observada na população geral, e a capacidade de administrar o tratamento não pareceu ser afetada.⁽²⁷⁾ Similarmente, em um estudo de fase I/II que buscou determinar a segurança e eficácia de nivolumabe em pacientes com carcinoma hepatocelular, observou-se um perfil de segurança aceitável naqueles com infecção viral crônica.⁽²⁸⁾

O cenário parece mais complexo em pacientes receptores de transplantes de órgãos sólidos, e há relatos tanto da administração segura de ipilimumabe para pacientes com transplante renal, sem rejeição de enxertos,⁽²⁹⁾ quanto do desenvolvimento de rejeição aguda após uso do pembrolizumabe, apesar de resposta antitumoral em um paciente com carcinoma escamoso de pele avançado.⁽³⁰⁾

Abordagem inicial dos eventos adversos imunomediados – visão geral

O reconhecimento precoce de potenciais EAim e introdução de terapêutica direcionada adequada constituem medidas centrais na abordagem de pacientes em uso de diferentes formas de imunoterapia, e isso se estende ao uso de bloqueadores do CTLA-4 e PD-1/PD-L1. A vigilância constante e domínio do tratamento são indispensáveis, uma vez que a maior parte dos EAim apresenta resolução quando adequadamente manejados. Ademais, ainda que maior tempo de seguimento e experiência com esses fármacos seja necessário, o emprego de imunossupressão temporária ou corticoterapia para manejo desses eventos parece não afetar a eficácia dos bloqueadores de correceptores imunes,^(12,19,31) com taxas de resolução dos EAim superiores a 80%, mesmo com uso de combinações.⁽¹⁸⁾

Convém salientar que EAim podem ocorrer mesmo após descontinuação do tratamento, e vigilância prolongada é recomendada, especialmente para aqueles com EAim previamente diagnosticado. Da mesma forma, os efeitos a longo prazo dessas novas intervenções, sobretudo dos agentes anti-PD-1/PD-L1, ainda não foram plenamente caracterizados, e as recomendações aqui discutidas podem ser aplicáveis em contextos que fogem à rotina e além daqueles incluídos nos estudos clínicos que levaram à aprovação desses medicamentos. Tão essencial quanto o reconhecimento das potenciais toxicidades é a consideração de diagnósticos diferenciais não relacionados à ativação imune induzida pelo tratamento, e o uso de propedêutica adequada é indispensável quando houver indicação clínica (exemplo: realização de broncoscopia, colonoscopia, biópsias, etc.). Como exemplos, hepatites virais ou linfangite carcinomatosa podem mimetizar hepatites imunomediadas ou pneumonite, respectivamente. Progressão de doença deve ser sempre afastada, uma vez que corresponde à causa mais comum associada a descontinuação do tratamento. Da mesma forma, a possibilidade de infeções, eventos tromboembólicos pulmonares ou infarto pulmonar deve ser considerada frente a quadros pulmonares.

A abordagem inicial deve ser ajustada à gravidade da manifestação, idealmente classificada em graus, conforme o Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE),⁽³²⁾ e pode variar desde o uso de sintomáticos em vigência de tratamento até mesmo à descontinuação permanente e ao uso de corticoterapia sistêmica ou imunossupressores. Um algoritmo simplificado referente à abordagem inicial é apresen-

tado na figura 2 e as doses dos principais fármacos são descritas no apêndice 2 (Material Suplementar), porém, aspectos peculiares às manifestações mais frequentes serão discutidos separadamente.

É fundamental entender, porém, que a adequação e classificação em graus não substitui o julgamento clínico, e medidas mais intensivas de tratamento podem ser antecipadas em casos selecionados.

Figura 2. Algoritmo simplificado: abordagem inicial e manejo de eventos adversos imunomediados

Toxicidade	Abordagem (após exclusão de diagnósticos diferenciais/considerar avaliação por especialista)		
Grau*	Imunoterápico	Tratamento dirigido	Seguimento
Grau 1	Continuar tratamento	Sintomáticos; esteróides tópicos	Intensificar vigilância
Grau 2 [#]	Considerar suspensão temporária [§]	Sintomáticos; esteróides tópicos. Considerar Prednisona VO 0.5 - 1.0mg/kg/dia se persistente	Intensificar vigilância. Em casos de suspensão/atraso, reintroduzir imunoterápico se toxicidade grau 1 ou resolvida
Grau 3	Suspender, considerar reintrodução apenas em situações selecionadas	Prednisona VO 1-2mg/kg/dia ou Metilprednisolona EV 1 - 2mg/kg/dia	Reavaliações a cada 3-5 dias. Considerar imunossuppressores se ausência de melhora com esteróides [¶]
Grau 4	Suspender em definitivo	Metilprednisolona EV 1 - 2mg/kg/dia. Considerar imunossuppressores	Reavaliações a cada 24- 48 horas. Considerar possibilidade de recorrências tardias [¶]

* - Conforme classificação CTCAE v4; # - Toxicidades de grau 2 podem demandar tratamento semelhante ao utilizado para toxicidades mais severas, incluindo descontinuação da droga; § - Se toxicidade grau 2 for de natureza cutânea ou endócrina, tratamento pode ser continuado, sem necessidade de atraso ou suspensão; ¶ - Imunossuppressores mais frequentemente utilizados - micofenolato ou infliximabe; infliximabe não deve ser empregado em caso de toxicidade hepática ou suspeita de perfuração intestinal.

Em linhas gerais, toxicidades de grau 1 não justificam suspensão do tratamento e podem ser manejadas com o uso de sintomáticos. Toxicidades de grau 2 também podem ser abordadas inicialmente com terapia sintomática, porém recomenda-se suspensão temporária na aplicação do medicamento, exceto se de natureza cutânea ou endócrina, nas quais não há necessidade de suspensão. Em caso de ausência de melhora da toxicidade de grau 2 após 5-7 dias ou agravamento, o uso de corticoides por via oral na dose de 0,5-1,0 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente deve ser considerado.

No caso de toxicidades de graus 3 ou 4, hospitalização e início de corticoterapia (prednisona 1-2 mg/kg/dia por via oral ou metilprednisolona 1-2 mg/kg/dia por via endovenosa) são recomendados, com redirecionamento de conduta a cada 3-5 dias se ausência de melhora e escalonamento progressivo. Infliximabe em 5 mg/kg/dose (uma segunda dose de 5 mg/kg pode ser repetida após 2 semanas se necessário),

micofenolato de mofetila 500-1000 mg 12/12h ou outro imunossupressor (exemplo: azatioprina) devem ser considerados se ausência de melhora após 5 dias de corticoterapia venosa. Nessas situações, ou mesmo em toxicidades de menor grau, a avaliação por um especialista (endocrinologista, gastroenterologista, etc.) é encorajada, desde que este tenha conhecimento do perfil de toxicidades nesse contexto e esteja habituado ao seu manejo.

Uma vez instituída a corticoterapia, o esquema de retirada deve ser lento, usualmente ao longo de 4 semanas, porém podendo se estender para 6 semanas ou mais no caso de EAim pulmonares ou hepáticos. Se clinicamente indicados ou em caso de dúvida diagnóstica, exames subsidiários invasivos, como broncoscopia, biópsia cutânea ou colonoscopia devem ser empregados. Convém ressaltar que a eficácia de corticoides e/ou imunossuppressores em EAim endócrinos é questionável e, usualmente, reposição hormonal é a base do tratamento destas complicações.

O risco de complicações associadas à imunossupressão, como potenciais infecções oportunistas, também deve ser de conhecimento da equipe envolvida no cuidado do paciente. Em caso de necessidade de doses altas de esteroides (> 20 mg/dia de prednisona ou equivalente) por mais de 4 semanas ou imunossupressores, o uso de antibioticoterapia profilática (sulfametoxazol/trimetoprima, por exemplo) deve ser contemplado. Especial atenção deve ser dada aos pacientes com risco de reativação da tuberculose.

Uma vez que uma clara associação entre dose e resposta ou toxicidade não foi demonstrada nos estudos de fase I/II, reduções de dose dos bloqueadores de correceptores imunes não são recomendadas. Novamente, toxicidades de natureza endócrina marcadas por disfunção glandular, mesmo que de grau 4, usualmente não requerem descontinuação do tratamento desde que adequada reposição hormonal seja instituída.

Controle após tratamento e reinstituição da terapia imune

O uso de bloqueadores de correceptores imunes pode ser reinstituído uma vez que o EAim sofra redução de gravidade para grau 1 ou resolução completa e a dose de corticoide seja inferior a 10 mg/dia de prednisona ou equivalente. Todavia, em caso de toxicidades de grau 4, toxicidades de grau 3 persistente/recorrente ou relacionada a risco significativo, ou toxicidade de grau 2 persistente/recorrente que não apresenta melhora após instituição de terapêutica otimizada, a descontinuação permanente do tratamento é usualmente preconizada (Tabela 2). Conforme discutido previamente, há maior flexibilidade para reintrodução do tratamento frente a toxicidades de natureza endócrina, mesmo que graves, desde que estabilizada e instituída terapia de reposição hormonal.

Embora a maior parte dos estudos que avaliaram o uso de um novo bloqueador de correceptor imune após a falha de imunoterapia anterior tenha excluído pacientes que apresentaram toxicidade grau 3/4 com o uso prévio de imunoterápicos, na prática, pode-se considerar o emprego de outro imunoterápico, discutindo-se previamente com os pacientes o possível maior risco de EAim nesse cenário. De qualquer forma, recomenda-se um intervalo de pelo menos 4 semanas antes da introdução de uma nova terapia imune.⁽³³⁾

Deve-se salientar que EAim podem ocorrer tardiamente, mesmo após a suspensão da imunoterapia; logo, a monitorização para esses efeitos adversos deve ser contínua,⁽³³⁾ e sugere-se reavaliações de toxicidade (anamnese, exame físico e exames laboratoriais) a cada 3 meses no primeiro ano, e após, a cada 6 meses^(6,33,34) após descontinuação do tratamento.

Tabela 2. Recomendações para descontinuação de tratamento e reinstituição do tratamento com bloqueadores de correceptores imunes.

Descontinuação permanente	Reinstituição de terapia
Toxicidade grau 4 (risco de morte)*	Toxicidade prévia resolvida para grau 1 ou menor
Toxicidade grau 3 recorrente	Dose de corticoide < 10 mg/dia de prednisona ou equivalente
Toxicidade grau 3 específica (pneumonite, hepatite, nefrite)	Sem necessidade de outro imunossupressor
Toxicidade grau 2 que não se resolve após 3 meses de tratamento adequado	

*Exceção à toxicidade endócrina de grau 4 adequadamente controlada apenas com reposição hormonal.

Eventos adversos gastrointestinais - colite/diarreia e pancreatite

Os eventos gastrointestinais, especialmente a diarreia, são frequentes e merecem atenção devido ao potencial de complicação caso não tratados adequadamente.⁽³³⁾ Dados de ensaios clínicos de fase 3 em pacientes com melanoma avançado tratados com ipilimumabe mostram que a incidência de diarreia (qualquer grau) é de, aproximadamente, 30%, enquanto quadros de diarreia graus 3 e 4 ocorrem em cerca de 10% desses pacientes. Nos casos de colite graus 3 e 4, a incidência aproxima-se de 5%.

Quando os pacientes são tratados com inibidores de PD-1/PD-L1, a incidência de diarreia é menor: qualquer grau corresponde a cerca de 15%, e graus 3 e 4, cerca de 2%. A frequência desses EA é ainda maior quando se administra a combinação de ipilimumabe com nivolumabe (Apêndice 1 - Material Suplementar).⁽¹⁸⁾ Todavia, a ocorrência de perfuração intestinal é um evento raro (<1%). Embora seja reportada de forma separada da colite nos ensaios clínicos, acredita-se que a diarreia induzida pelos bloqueadores de correceptores imunes seja resultado da inflamação colônica, e, portanto, parte do espectro da mesma toxicidade. Dessa forma, o tratamento desses dois EAs é semelhante.

Apesar do tempo para o surgimento da diarreia/colite ser variável, essa toxicidade em geral se inicia a partir da sexta semana após o começo da imunoterapia. O reconhecimento precoce e a rápida utilização de corticosteroides são fundamentais para minimizar o risco de complicações, incluindo perfuração colônica e morte. Durante a propedêutica inicial, deve-se afastar outras causas de diarreia/colite, incluindo causas infecciosas (parasitoses, *Clostridium difficile*, citomegalovírus, etc.). Colonoscopia com biópsia, ainda que não obrigatória, pode ser considerada nos casos mais graves, embora existam preocupações sobre a possibilidade de perfuração intestinal durante o procedimento;⁽³⁵⁻³⁶⁾ uma alternativa é a realização de tomografia computadorizada do abdome.

Com relação ao manejo clínico, este é baseado na gravidade dos sintomas (Anexo 1- Material Suplementar), e frequentemente envolve o uso de corticosteroides e/ou imunossupressores. Para casos de colite grave, ulceração ou sangramento, recomenda-se estender o tempo para descontinuação dos corticoides por ao menos 6 semanas. É importante ressaltar que o infliximabe não deve ser empregado em casos de sepse ou suspeita/confirmação de perfuração intestinal. Não existe tratamento preventivo para a diarreia induzida por esses agentes.

Por sua vez, a elevação imunomediada dos níveis de lipase e amilase também pode ocorrer. No entanto, nestes casos, a maioria correspondeu a alterações laboratoriais isoladas, sem repercussão clínica ou confirmação do diagnóstico de pancreatite. Diante de uma elevação das enzimas pancreáticas em pacientes sintomáticos, porém, recomenda-se avaliação laboratorial adicional e exame de imagem abdominal com o objetivo de excluir uma real pancreatite.⁽²¹⁾

Eventos adversos hepáticos

Os EAim de natureza hepática manifestam-se na maior parte dos casos como alteração assintomática de exames laboratoriais, principalmente AST, ALT e gama-glutamyltransferase (GGT) ou bilirrubinas. A frequência da hepatotoxicidade é baixa, sobretudo quando os inibidores de PD-1/PDL1 ou anti-CTLA-4 são utilizados isoladamente, sendo a porcentagem de ocorrência descrita de aproximadamente 2-7%.^(14,17,18,37) No entanto, há aumento significativo de EAs

hepáticos quando o duplo bloqueio imunológico é utilizado (qualquer grau 15-30%, graus 3/4 6-18,8%) (Apêndice 1 - Material Suplementar)^(18,37) ou com ipilimumabe na dose de 10mg/kg (qualquer grau 24,4%, graus 3/4 10,9%). Sintomas como astenia e hiporexia podem acompanhar o quadro clínico em alguns pacientes.

O surgimento desta toxicidade habitualmente ocorre entre 8-12 semanas do início do tratamento; no entanto, a monitorização de enzimas hepáticas é sugerida previamente à toda aplicação do imunoterápico, haja vista a possibilidade de ocorrência em qualquer momento do tratamento.⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ Frente a um aumento de enzimas hepáticas, é fundamental afastar que este não seja secundário a outras causas, que não a toxicidade à imunoterapia, como causas infecciosas (hepatites virais, sepse), não infecciosas (toxicidades a outros fármacos), metabólicas ou neoplásicas (progressão de doença),⁽⁴¹⁾ e usualmente são recomendados exames de imagem e sorologias para hepatites na avaliação inicial.^(27,42)

O manejo desta toxicidade envolve uso de corticoide sistêmico e em situações mais graves outros imunossupressores como micofenolato de mofetila (Anexo 2. Material Suplementar). O uso de infliximabe é contraindicado pela potencial toxicidade hepática desse imunossupressor.

Eventos adversos pulmonares

A toxicidade pulmonar é um evento incomum (Apêndice 1 - Material Suplementar), porém alto grau de suspeição e reconhecimento precoce são fundamentais para o manejo adequado,^(6,34) especialmente frente aos riscos associados e potencial ameaça à vida. Em uma metanálise recentemente publicada, a incidência de pneumonite relacionada ao uso de agentes anti-PD-1 em monoterapia foi de 2,7% (0,8% se de grau 3 ou superior), ocorrendo mais frequentemente em pacientes tratados por câncer de pulmão não-pequenas células em comparação a pacientes tratados por melanoma (qualquer grau: 4,1% vs. 1,6%; $p = 0,002$ /grau 3 ou superior: 1,8% vs. 0,2%; $p < 0,001$). À semelhança de outros EAim, foi observada maior incidência com uso de combinações, ocorrendo em até 6,6% dos casos.⁴³ Os sintomas iniciais podem ser inespecíficos; porém, em vigência do uso de bloqueadores de correceptores imunes,

o surgimento de tosse, febre ou dispneia em graus variados deve ser investigados prontamente, uma vez que o desenvolvimento de complicações pulmonares pode ocorrer após um período imprevisível durante o tratamento, variando de 9 dias a mais de 19 meses (mediana de 2,8 meses) em uma das séries publicadas.⁽⁴⁴⁾

Em casos de suspeita clínica, uma tomografia computadorizada de tórax deve ser realizada à procura de infiltrado em vidro fosco ou infiltrados nodulares, embora não exista um padrão radiológico típico.⁽⁴⁴⁾ As principais formas de manifestação dos EA pulmonares são: pneumonite,⁽⁴⁵⁾ pneumonia em organização criptogênica^(46,47) e granulomas sarcoidose-like. A gasometria arterial deve ser obtida nos casos mais graves e, para exclusão de diagnósticos diferenciais, sobretudo de etiologia infecciosa, recomenda-se prosseguir com broncoscopia ou até mesmo biópsia guiada por imagem em casos selecionados.⁽⁴⁸⁾

O tratamento da pneumonite deve ser adequado à gravidade do quadro (Anexo 3. Material Suplementar). Para sintomas moderados e graves, recomenda-se broncoscopia para excluir causas infecciosas, antes do tratamento imunossupressor. Em casos graves, considerar infliximabe (5 mg/kg), micofenolato de mofetila ou ciclofosfamida na falha de altas doses de corticoide por 3 dias,⁽³⁷⁾ bem como tratamento empírico para quadros infecciosos. Frente ao risco de recorrência da pneumonite, uma vez instituída terapia com esteroides, recomenda-se lenta retirada, usualmente ao longo de 6 semanas ou mais. Convém salientar que a necessidade de uso prolongado de corticoterapia ou imunossupressores pode predispor o paciente ao risco de infecções oportunistas.⁽⁴⁹⁾ Desta forma, recomenda-se profilaxia para *Pneumocystis* se uso de 20 mg de prednisona (ou equivalente) por 4 semanas ou mais, ou se indicada imunossupressão prolongada. Novamente, recomenda-se particular atenção aos pacientes com histórico de tuberculose.

Eventos adversos cutâneos

Eventos adversos cutâneos são comuns nos pacientes submetidos a tratamento com bloqueadores de correceptores imunes (Apêndice 1-Material Suplementar), sendo mais prevalentes naqueles tratados com agentes anti-CTLA-4 e imunoterapia combinada. Observa-se também maior incidência em pacientes tratados por melanoma avançado em comparação a outras neoplasias.^(12,33) As principais reações obser-

vadas são prurido, erupção cutânea maculopapular e vitiligo, ainda que outras apresentações possam se relacionar com o uso de ICI. Ocorrem mais frequentemente nas primeiras 3-4 semanas de tratamento, de gravidade mediana (grau 1/2), responsivas ao tratamento com anti-histamínicos, corticoide tópico ou sistêmico, e usualmente regredem após um período de 2 a 6 semanas.^(50,51) Alguns casos de reações graves foram descritos, tais como síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (NET), DRESS (reação a fármacos com eosinofilia e sintomas sistêmicos), síndrome de Sweet (doença neutrofílica febril aguda) e eventos tardios também podem ocorrer.

Outras formas de manifestação clínica incluem: xerose, alopecia, estomatite, urticária, fotossensibilidade, dermatite esfoliativa, dermatite em áreas tratadas com radioterapia, erupção acneiforme, hiperidrose, alteração de coloração do cabelo e dificuldade de cicatrização.⁽⁵²⁾ Curiosamente, áreas de hipopigmentação (vitiligo) observadas em pacientes com melanoma avançado tratados com diferentes formas de imunoterapia (não somente bloqueadores de correceptores imunes) relacionaram-se com resposta ao tratamento em algumas situações.⁽⁵³⁻⁵⁵⁾

Todos os pacientes candidatos ao uso de bloqueadores de correceptores imunes devem ser orientados quando aos cuidados básicos de hidratação, fundamentais para manter a integridade da barreira cutânea, e de fotoproteção. É imprescindível questionar sobre o histórico de farmacodermias, fotossensibilidade, dermatoses crônicas e dermatites alérgicas prévias. Em casos de doenças dermatológicas em atividade, o acompanhamento conjunto com dermatologista é recomendado. Uma vez instalada a toxicidade cutânea, seu manejo segue, em linhas gerais, o preconizado para outros EAim (Anexo 4. Material Suplementar). A maior parte dos casos pode ser conduzida com o uso de esteroides tópicos, combinados ou não a anti-histamínicos, usualmente sem necessidade de descontinuação do tratamento.

Eventos adversos endócrinos

EAim de natureza endócrina podem ocorrer em até 10% dos casos, e a vigilância constante é recomendada, especialmente devido ao baixo grau de suspeição que se observa na prática clínica. A instalação se dá usualmente entre a 4a e 18a semana de tratamento (mediana de 11 semanas), mas manifestações tardias podem ocorrer.⁽⁵⁶⁾ Eventos endócrinos de qualquer grau têm sido observados em

até 10-17% de todos os pacientes tratados, afetando principalmente a glândula tireoide (hipotireoidismo, hipertireoidismo, tireoidite) e hipófise (hipofisite/hipopituitarismo); outras manifestações, como diabetes mellitus tipo I e adrenalite também podem ocorrer.⁽⁵⁷⁾ Os sintomas são usualmente inespecíficos e incluem cefaleia, fadiga, variações de peso, queda de cabelo, constipação, etc.^(35,36) Em pacientes recebendo bloqueadores de correceptores imunes e que se apresentam com hipotensão/choque, a possibilidade de crise adrenal deve ser afastada, ainda que seja um evento extremamente incomum.

Hipofisite e hipopituitarismo: O comprometimento hipofisário pode ocorrer de duas maneiras: 1) hipofisite aguda, marcada por náuseas, vertigem, alterações visuais/diplopia acompanhadas de alterações hormonais 2) hipopituitarismo, manifesto em geral através de fadiga inespecífica ou apenas alterações laboratoriais. Laboratorialmente, a hipofisite/hipopituitarismo caracterizam-se pela redução dos níveis dos hormônios pituitários (ACTH, hormônio tireoestimulante [TSH], FSH, LH, hormônio do crescimento [GH] e prolactina). Nos homens, também é importante a dosagem de testosterona. ACTH e TSH estão elevados na insuficiência adrenal primária e hipotireoidismo primário, respectivamente, que são os diagnósticos diferenciais. A ressonância magnética (RM) de crânio é mandatória para descartar metástase cerebral, e evidencia aumento da captação de contraste e edema da hipófise.⁽⁵⁶⁾ Via de regra, além de acompanhamento conjunto por um endocrinologista, o tratamento envolve a reposição hormonal (esteroides, tiroxina e testosterona/estradiol). O papel da corticoterapia na prevenção de disfunção hipofisária persistente é incerto. Pacientes com cefaleia recorrente ou sintomas resultantes de efeito de massa (hipofisite aguda) devem ser tratados com altas doses de corticoide (1-2 mg/kg/dia de metilprednisolona por 3-5 dias seguido de 1 mg/kg/dia de prednisona por 4 semanas com redução gradual) (Anexo 5. Material Suplementar).

Tireoidopatias: tanto hipotireoidismo, hipertireoidismo ou tireoidite podem ocorrer, ainda que essa última apresentação seja incomum. É o evento adverso endócrino mais frequente com o uso de agentes anti-PD-1, ocorrendo em até 19% dos casos, comparado a 9% dos inibidores do CTLA-4.^(57,58) O principal sintoma é a fadiga. O perfil tireoideano deve ser monito-

rado antes de cada dose ou mensalmente, e a cada 6-12 semanas por 6 meses após completar o tratamento. O tratamento recomendado é o habitual: reposição hormonal ou fármacos antitireoidianos.⁽⁵⁹⁾ Na grande maioria dos casos, não é necessário a suspensão do tratamento oncológico ou uso de corticoides (Anexo 5. Material Suplementar). Algumas drogas interferem na mensuração laboratorial dos hormônios da tireoide, dificultando assim sua interpretação. Como exemplo, o uso de biotina (comum em formulações para cabelo e unhas) pode resultar em um padrão laboratorial que mimetiza a Doença de Graves e a metformina pode reduzir os valores de TSH sem interferir na concentração do hormônio T4 livre. Convém salientar que reduções nos valores do T4 livre não acompanhadas de elevação do TSH podem sugerir o diagnóstico de hipopituitarismo, e não de tireoidopatia, e a complementação da avaliação hormonal hipofisária é recomendada.

Insuficiência adrenal: apresenta níveis elevados de ACTH na vigência de cortisol baixo, diferenciando da hipofisite. Os sintomas são inespecíficos, como fadiga, anorexia, dor abdominal, perda de peso. Se não diagnosticada precocemente, pode evoluir para a crise adrenal, um efeito colateral grave e caracterizado por desidratação, hipotensão, dor abdominal e distúrbios hidroeletrólíticos (hipercalcemia e hiponatremia). Nesses casos, o paciente deve ser internado para hidratação agressiva e uso parenteral de altas doses de corticoide. Sepses deve ser sempre investigada,⁽⁶⁰⁾ e antibioticoterapia empírica de amplo espectro é usualmente empregada (Anexo 5. Material Suplementar).

Qualquer que seja a apresentação da endocrinopatia, porém, a descontinuação definitiva do tratamento raramente é recomendada, desde que instituída terapia de reposição hormonal e resolvidos os sintomas.

Eventos adversos incomuns

Conforme previamente abordado, as apresentações dos EAim são extremamente variáveis e, em teoria, qualquer órgão/tecido pode ser alvo de uma agressão imunomediada.⁽¹⁶⁾ Como exemplos, encontramos na literatura casos de disfunção renal/nefrite, neurites, encefalite, pericardite, miosite, etc., e baixo grau de suspeição para a possibilidade de eventos

incomuns é recomendado.⁽⁶⁾ Outros exemplos incluem casos de polimiosite grave com rabdomiólise aguda (em um paciente com níveis prévios de anticorpo antimúsculo estriado elevados), penfigóide bolhoso, sarcoidose e doença articular inflamatória limitante, como artrite e tenossinovite.^(61,62)

Devido à frequência consideravelmente menor, os algoritmos de tratamento são menos específicos, e recomenda-se a adoção das abordagens gerais apresentadas na figura 2, bem como interconsulta pelas especialidades correspondentes.

EAim cardiológicos: estudos experimentais confirmam a importância do papel do PD-1 na proteção cardíaca contra lesões mediadas por células T.⁽⁶³⁾ Em camundongos geneticamente predispostos a doenças autoimunes, a deficiência de PD-1 resulta em miocardite fatal e a avaliação histológica mostra infiltração maciça de células T CD4+ e CD8+ e de anticorpos antimiosina.⁽⁶⁴⁾ Casos de miocardite e/ou disfunção miocárdica foram descritos em pacientes tratados com ipilimumabe e agentes anti-PD-1,⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾ biópsias realizadas demonstraram a presença de infiltrado linfocitário composto predominantemente de células T CD8+.^(15,68)

EAim hematológicos: um número limitado de casos de eventos hematológicos foi descrito, em sua maioria em associação ao uso de ipilimumabe, talvez devido ao maior tempo de uso fora de protocolos de pesquisa: neutropenia com mielograma evidenciando hipoplasia mielóide com eritropoiese/megacariopoiese normais não responsiva a fator estimulador

de colônia e corticoides, mas com melhora rápida após a utilização de imunoglobulina venosa;⁽⁶⁹⁾ aplasia pura da série vermelha, também responsiva à imunoglobulina⁽⁷⁰⁾ endovenosa; trombocitopenia reversível com corticoterapia em altas doses e até mesmo um relato⁽⁷¹⁾ de hemofilia adquirida em um paciente tratado com ipilimumabe.⁽⁷²⁾ A incidência de anemia e trombocitopenia parece ser superior em pacientes tratados com bloqueadores de correceptores imunes para doença de Hodgkin refratária, o que pode se relacionar, em parte, ao uso prévio de terapias mielotóxicas.⁽⁷³⁾

EAim neurológicos: manifestações neurológicas diversas vêm sendo descritas com maior frequência. Foram relatados casos de síndrome de Guillain-Barré, miastenia gravis, meningite asséptica, mielite transversa, síndrome de encefalopatia posterior reversível, neuropatia entérica, inflamação granulomatosa do sistema nervoso central e síndrome de Tolosa-Hunt. Casos graves de encefalite límbica ocorreram em pacientes com câncer de pulmão de pequenas células. Ainda não se sabe se pacientes com síndromes paraneoplásicas de natureza imunológica têm maior susceptibilidade.^(52,74,75) Além de corticoterapia e imunossuppressores, o uso de imunoglobulina endovenosa pode ser considerado em situações excepcionais.

EAim oftalmológicos: alterações oculares incluem uveíte, episclerite e conjuntivite, todas de natureza inflamatória, principalmente associadas aos inibidores de CTLA-4.

CONCLUSÕES

É inegável que a mobilização artificial do sistema imune através do uso de anticorpos monoclonais anti-CTLA-4 e anti-PD-1/PD-L1 resultou em uma mudança abordagem de diferentes neoplasias sólidas, sobretudo melanoma e câncer de pulmão não-pequenas células. Em um futuro próximo, provavelmente assistiremos às aprovações desses agentes para o tratamento de neoplasias renais, hematológicas, carcinoma urotelial, dentre outras. Além da ampliação das indicações dos medicamentos atualmente disponíveis, a prática da oncologia será possivelmente influenciada por novas moléculas com alvos distintos e diferentes formas de imunoterapia. Como exemplos, estudos em andamento buscam determinar a eficácia de anticorpos monoclonais com efeito agonista que têm por alvo correceptores estimulatórios da ativação linfocitária, como CD137,

OX40, CD27 e GITR. Da mesma forma, medicamentos voltados a outros correceptores supressores, análogos ao CTLA-4 e PD-1, como LAG-3 e TIM-3, bem como à indeoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), encontram-se em desenvolvimento clínico. Ademais, novas combinações ampliarão o universo de alternativas, reafirmando a importância dos temas aqui abordados.

Nesse cenário, a estruturação de equipes multidisciplinares e a ampla incorporação de diretrizes para o manejo eficaz dos EAim serão de fundamental importância para garantir o reconhecimento e diagnóstico precoces e a introdução de terapêutica dirigida, permitindo o uso seguro e adequado dessa modalidade de tratamento em expansão. Ainda que usualmente manejáveis e reversíveis, EAim podem

resultar em disfunção permanente ou mesmo óbito. Da mesma forma, o conhecimento de diagnósticos diferenciais deve ser de domínio do médico assistente. O sucesso ou não do tratamento será diretam-

te influenciado pelas etapas previamente descritas, e a educação de pacientes, cuidadores e, sobretudo, da equipe envolvida é uma peça central no processo terapêutico.

REFERÊNCIAS

- Hodi FS, Kluger H, Sznol M, Carvajal R, Lawrence D, Atkins M, et al. Durable, long-term survival in previously treated patients with advanced melanoma (MEL) who received nivolumab (NIVO) monotherapy in a phase I trial. *Cancer Res.* 2016; 76(14 Suppl) CT001; DOI: 10.1158/1538-7445.AM2016-CT001
- Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R, et al. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. *JAMA* 2016; 315(15):1600-9.
- Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 372(26):2509-20.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(19):1823-33.
- Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2016; 387(10031):1909-20.
- Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* 2016; 27(4):559-74.
- Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13(4):227-42.
- Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, Wakeham A, Shahinian A, Lee KP, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctl4. *Science.* 1995; 270(5238):985-8.
- Velcheti V, Schalper K. Basic overview of current immunotherapy approaches in cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016; 35:298-308.
- Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med.* 2012; 366(26):2517-9.
- Simpson TR, Li F, Montalvo-Ortiz W, Sepulveda MA, Bergerhoff K, Arce F, et al. Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma. *J Exp Med.* 2013; 210(9):1695-710.
- Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladurie FL, Carbonnel F, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016; 13(8):473-86.
- Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: A review. *JAMA Oncol.* 2016; 2(10):1346-53.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363(8):711-23.
- Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2016; 375(18):1749-55.
- Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME. Adverse events associated with immune checkpoint blockade in patients with cancer: a systematic review of case reports. *PLoS One.* 2016; 11(7):e0160221.
- Robert C, Schachter J, Long GV, Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(26):2521-32.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(1):23-34.
- Weber JS, Antonia SJ, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin JM, Sznol M, et al. Safety profile of nivolumab (NIVO) in patients (pts) with advanced melanoma (MEL): A pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2015; 33(15 Suppl):A9018.
- Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer.* 2016; 54:139-48.
- Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. *J Clin Oncol.* 2015; 33(18):2092-9. Review.
- Fecher LA, Agarwala SS, Hodi FS, Weber JS. Ipilimumab and its toxicities: a multidisciplinary approach. *Oncologist.* 2013; 18(6):733-43.
- Kottschade L, Brys A, Peikert T, Ryder M, Raffals L, Brewer J, Mosca P, Markovic S; Midwest Melanoma Partnership. Midwest Melanoma partnership. A multidisciplinary approach to toxicity management of modern immune checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Melanoma Res.* 2016; 26(5):469-80.
- Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, Aberle J, Bachmann O, Grünwald V, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev.* 2016; 45:7-18.
- Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 2016; doi:10.1093/annonc/mdw443. [Epub ahead of print]
- Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, Carlino MS, Khushalani NI, Ye F, et al. Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders. *JAMA Oncol.* 2016; 2(2):234-40.

27. Ravi S, Spencer K, Ruisi M, Ibrahim N, Luke JJ, Thompson JA, et al. Ipilimumab administration for advanced melanoma in patients with pre-existing Hepatitis B or C infection: a multicenter, retrospective case series. *J Immunother Cancer*. 2014; 2(1):33.
28. El-Khoueiry A, Melero I, Crocenzi TS, Welling TH, Yau TC, Yeo W, et al. Phase I/II safety and antitumor activity of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CA209-040. *J Clin Oncol*. 2015; 33(Suppl):LBA101
29. Lipson EJ, Bodell MA, Kraus ES, Sharfman WH. Successful administration of ipilimumab to two kidney transplantation patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2014; 32(19):e69-71.
30. Lipson EJ, Bagnasco SM, Moore J Jr, Jang S, Patel MJ, Zachary AA, et al. Tumor regression and allograft rejection after administration of anti-PD-1. *N Engl J Med*. 2016; 374(9):896-8.
31. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*. 2015; 33(28):3193-8.
32. U.S. Department of Health and Human Services, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. May 28, 2009.
33. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev*. 2016; 44:51-60. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.02.001.
34. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol*. 2015; 26(12):2375-91.
35. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, Feldman AL, Hughes MS, Royal RE, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol*. 2006; 24(15):2283-9.
36. Kaehler KC, Piel S, Livingstone E, Schilling B, Hauschild A, Schadendorf D. Update on immunologic therapy with anti-CTLA-4 antibodies in melanoma: identification of clinical and biological response patterns, immune-related adverse events, and their management. *Semin Oncol*. 2010; 37(5):485-98.
37. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and Ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 372(21):2006-17.
38. Yervoy® [package insert]. Princeton, NJ, USA: BristolMyers Squibb Company, 2013. [cited 2015 Jun 1]. Available online: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=2265ef30-253e-11df-8a39-0800200c9a66>.
39. Keytruda® [package insert]. Whitehouse Station, NJ, USA: Merck & Co., Inc., 2015. [cited 2015 Jun 1]. Available online: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=9333c79b-d487-4538-a9f0-71b91a02b287>.
40. Opdivo® [package insert]. Princeton, NJ, USA: BristolMyers Squibb Company, 2015. [cited 2015 Jun 1]. Available online: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f570b9c4-6846-4de2-abfa-4d0a4ae4e394>.
41. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2691-7.
42. Uslu U, Agaimy A, Hundorfean G, Harrer T, Schuler G, Heintzerling L. Autoimmune colitis and subsequent CMV-induced hepatitis after treatment with ipilimumab. *J Immunother*. 2015; 38(5):212-5.
43. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of programmed cell death 1 Inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016; 2(12):1607-16.
44. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol*. 2017; 35(7):709-17.
45. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366(26):2443-54.
46. Barjaktarevic IZ, Qadir N, Suri A, Santamauro JT, Stover D. Organizing pneumonia as a side effect of ipilimumab treatment of melanoma. *Chest*. 2013; 143(3):858-61.
47. Berthod G, Lazor R, Letovanec I, Romano E, Noirez L, Mazza Stalder J, et al. Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):e156-9.
48. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gauder TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015; 373:1803-13.
49. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prevention and treatment of cancer-related infections [v. 2.2016] [Internet]. [cited 2017 Mar 12]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
50. Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, Kähler KC, Busam KJ, Hauschild A. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71(1):161-9.
51. Minkis K, Garden BC, Wu S, Pulitzer MP, Lacouture ME. The risk of rash associated with ipilimumab in patients with cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69(3):e121-8.
52. Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C, Robert C, Kaehler KC, Berking C, et al. The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One*. 2013; 8(1):e53745.
53. Klein O, Ebert LM, Nicholaou T, Browning J, Russell SE, Zuber M, et al. Melan-A-specific cytotoxic T cells are associated with tumor regression and autoimmunity following treatment with anti-CTLA-4. *Clin Cancer Res*. 2009;15(7):2507-13.
54. Hua C, Boussemart L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazenave H, et al. Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *JAMA Dermatol*. 2016; 152(1):45-51.
55. Teulings H, Limpens J, Jansen SN, Zwinderman AH, Reitsma JB, Spuls PI, et al. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage iii-iv melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2015; 33(7):773-81.
56. Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J, Fleseriu M. Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes. *Pituitary*. 2010; 13(1):29-38.
57. González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D, Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA). Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events. *Oncologist*. 2016; 21(7):804-16.
58. Kaehler KC, Piel S, Livingstone E, Schilling B, Hauschild A, Schadendorf D. Update on immunologic therapy with anti-CTLA-4 antibodies in melanoma: identification of clinical

- and biological response patterns, immune-related adverse events, and their management. *Semin Oncol.* 2010; 37(5):485-98.
59. Min L, Vaidya A, Becker C. Thyroid autoimmunity and ophthalmopathy related to melanoma biological therapy. *Eur J Endocrinol.* 2011; 164(2):303-7.
 60. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2014; 383(9935):2152-67.
 61. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res.* 2015; 4(5):560-75.
 62. Bilen MA, Subudhi SK, Gao J, Tannir NM, Tu SM, Sharma P. Acute rhabdomyolysis with severe polymyositis following ipilimumab-nivolumab treatment in a cancer patient with elevated anti-striated muscle antibody. *J Immunother Cancer.* 2016; 4:36.
 63. Wang J, Okazaki IM, Yoshida T, Chikuma S, Kato Y, Nakaki F, et al. PD-1 deficiency results in the development of fatal myocarditis in MRL mice. *Int Immunol.* 2010; 22(6):443-52.
 64. Tarrío ML, Grabie N, Bu DX, Sharpe AH, Lichtman AH. PD-1 protects against inflammation and myocyte damage in T cell-mediated myocarditis. *J Immunol.* 2012; 188(10):4876-84.
 65. Fellner C. Ipilimumab (yervoy) prolongs survival in advanced melanoma: serious side effects and a hefty price tag may limit its use. *P T* 2012; 37(9):503-30.
 66. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(26):2455-65.
 67. Geisler BP, Raad RA, Esaian D, Sharon E, Schwartz DR. Apical ballooning and cardiomyopathy in a melanoma patient treated with ipilimumab: a case of takotsubo-like syndrome. *J Immunother Cancer.* 2015; 3: 4. doi: 10.1186/s40425-015-0048-2. eCollection 2015.
 68. Läubli H, Balmelli C, Bossard M, Pfister O, Glatz K, Zippelius A. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *J Immunother Cancer.* 2015; 21;3: :11. doi: 10.1186/s40425-015-0057-1. eCollection 2015.
 69. Akhtari M, Waller EK, Jaye DL, Lawson DH, Ibrahim R, Papadopoulos NE, et al. Neutropenia in a patient treated with ipilimumab (anti-CTLA-4 antibody). *J Immunother.* 2009; 32(3):322-4.
 70. Gordon IO, Wade T, Chin K, Dickstein J, Gajewski TF. Immune-mediated red cell aplasia after anti-CTLA-4 immunotherapy for metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2009; 58(8):1351-3.
 71. Ahmad S, Lewis M, Corrie P, Iddawela M. Ipilimumab-induced thrombocytopenia in a patient with metastatic melanoma. *J Oncol Pharm Pract.* 2012; 18(2):287-92.
 72. Delyon J, Mateus C, Lambert T. Hemophilia A induced by ipilimumab. *N Engl J Med.* 2011; 365(18):1747-8.
 73. Ansell SM, Lesokhin AM, Borello I, Halwani A, Scott EC, Gutteriez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(4): 311-9.
 74. Wilgenhof S, Neyns B. Anti-CTLA-4 antibody-induced Guillain-Barré syndrome in a melanoma patient. *Ann Oncol.* 2011; 22(4):991-92.
 75. Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(7):883-95.