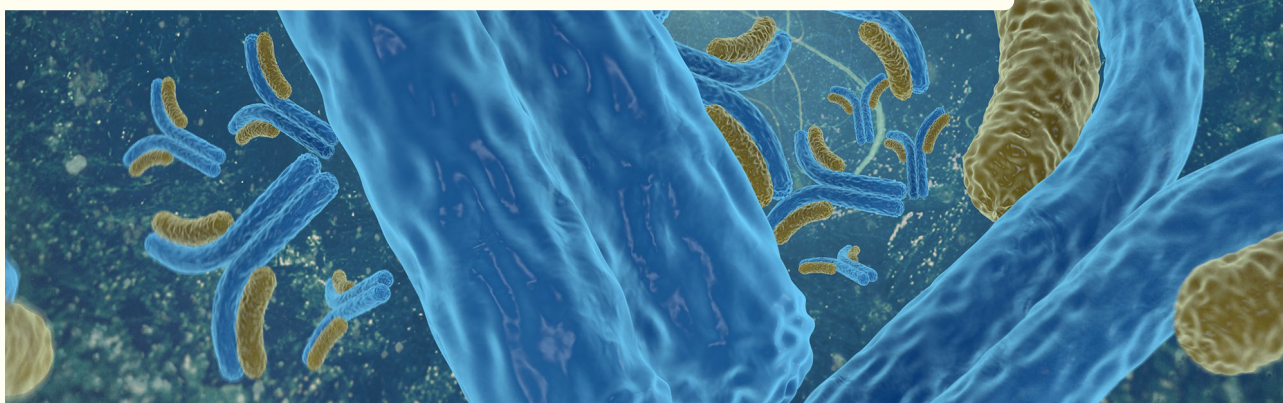




# ATUALIZAÇÃO DAS DIRETRIZES BRASILEIRAS DE MANEJO DE TOXICIDADES IMUNOMEDIADAS ASSOCIADOS AO USO DE BLOQUEADORES DE CORRECEPTORES IMUNES



**SBOC**

SOCIEDADE  
BRASILEIRA  
DE ONCOLOGIA  
CLÍNICA

**EBO**

ESCOLA  
BRASILEIRA  
DE ONCOLOGIA

# ÍNDICE

<b>Autores</b>	<b>3</b>
<b>Introdução</b>	<b>4</b>
<b>Visão geral das toxicidades imunomediadas e mecanismos fisiopatológicos</b>	<b>6</b>
<b>Incidência e apresentação dos eventos adversos imunomediados</b>	<b>7</b>
<b>Recomendações de rastreamento de eventos adversos imunomediados</b>	<b>9</b>
<b>Recomendações para subgrupos de risco</b>	<b>11</b>
<b>Abordagem inicial dos eventos adversos imunomediados – visão geral</b>	<b>13</b>
<b>Controle após tratamento e reinstituição da terapia imune</b>	<b>15</b>
<b>Eventos adversos gastrointestinais</b>	<b>16</b>
<b>Eventos adversos hepáticos</b>	<b>16</b>
<b>Eventos adversos pulmonares</b>	<b>17</b>
<b>Eventos adversos cutâneos</b>	<b>17</b>
<b>Eventos adversos endócrinos</b>	<b>18</b>
<b>Eventos adversos incomuns</b>	<b>19</b>
<b>Perspectivas e conclusões</b>	<b>20</b>
<b>Referências</b>	<b>36</b>

# AUTORES

## Coordenação editorial e revisão final:

**Clarissa Maria de Cerqueira Mathias**  
Presidente SBOC

**Rodrigo Ramella Munhoz**  
Vice-presidente de Ensino da SBOC

**Renan Orsati Clara**  
Diretor Executivo SBOC

**Guilherme Harada**  
Membro Titular SBOC

**Aknar Freire de Carvalho Calabrich**  
Clínica AMO – Salvador

**Alberto Julius Alves Wainstein**  
Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais e Hospital Mater Dei – Belo Horizonte

**Andréia Cristina de Melo**  
Instituto Nacional de Câncer e Grupo Oncoclínicas – Rio de Janeiro

**Antonio Carlos Buzaid**  
A Beneficência Portuguesa de São Paulo – São Paulo

**Artur Katz**  
Hospital Sírio Libanês – São Paulo

**Carlos Gil Moreira Ferreira**  
Grupo Oncoclínicas – Rio de Janeiro

**Carlos Henrique dos Anjos**  
Hospital Sírio Libanês – São Paulo

**Clarissa Seródio da Rocha Baldotto**  
Oncologia D'Or – Rio de Janeiro

**Clarissa Maria de Cerqueira Mathias**  
Oncoclínicas – Salvador

**Elimar Elias Gomes**  
A Beneficência Portuguesa de São Paulo – São Paulo

**Fernando Moura**  
Hospital Israelita Albert Einstein – São Paulo

**Gilberto de Castro Junior**  
Hospital Sírio Libanês e Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – São Paulo

**Guilherme Harada**  
Hospital Sírio Libanês – São Paulo

**Guilherme Nader Marta**  
Membro do Institute Jules Bordet

**Gustavo dos Santos Fernandes**  
Hospital Sírio Libanês – Brasília

**Mariana Tosello Laloni**  
Centro Paulista de Oncologia – São Paulo

**Paulo Marcelo Gehm Hoff**  
Oncologia D'Or e Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – São Paulo

**Rodrigo Ramella Munhoz**  
Hospital Sírio Libanês e Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – São Paulo

**Romualdo Barroso de Sousa**  
Hospital Sírio Libanês – Brasília

**Sergio Jobim de Azevedo**  
Grupo Oncoclínicas e Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre

**Vladimir Cláudio Cordeiro de Lima**  
A.C.Camargo Cancer Center – São Paulo

**William Nassib William Junior**  
A Beneficência Portuguesa de São Paulo – São Paulo

## Capítulo 1:

# INTRODUÇÃO

Ao longo da última década, a imunoterapia se consolidou como um dos pilares terapêuticos do tratamento oncológico, obtendo ganhos em eficácia sem precedentes em condições clínicas selecionadas. Anticorpos monoclonais voltados aos correceptores inibitórios e envolvidos na modulação da sinapse imune foram aprovados no Brasil para uso clínico, incluindo o agente anti-*cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4* (CTLA-4), ipilimumabe; agentes anti-*programmed cell death receptor-1* (PD-1), nivolumabe, pembrolizumabe e cemiplimabe; e agentes anti-*programmed death ligand-1* (PD-L1), atezolizumabe, durvalumabe e avelumabe. Da mesma forma, os cenários para uso de imunoterápicos na prática clínica se expandiram drasticamente. Hoje, essas moléculas têm lugar no tratamento de pacientes com melanoma e outros tumores cutâneos, assim como em casos selecionados de câncer de pulmão, rim, bexiga, cabeça e pescoço, mama, esôfago, neoplasias hematológicas, entre outros. Além da ampliação no número de indicações, o uso clínico desses anticorpos monoclonais não mais se limita a

pacientes com doença avançada/metastática, e aprovações para o tratamento adjuvante de doenças selecionadas já começam a permear a prática clínica da oncologia. Soma-se ao número crescente de agentes disponíveis e indicações o enorme potencial para uso em combinações, algumas das quais já incorporadas (exemplo: ipilimumabe/nivolumabe, atezolizumabe/bevacizumabe, pembrolizumabe/axitinibe, anti-PD-1 e anti-PD-L1/quimioterapia etc.), de modo que assistiremos a uma expansão ainda maior das indicações clínicas nos anos por vir. Além de taxas de resposta variando de 10% a mais de 50% em diferentes cenários, a possibilidade de que os tratamentos possam proporcionar respostas duradouras e benefício em longo prazo constitui, atualmente, uma realidade cada vez mais frequente<sup>(1-5)</sup>.

Nesse contexto, o conhecimento dos eventos adversos (EA) relacionados a essas classes de fármacos, de seus mecanismos fisiopatológicos e, sobretudo, das formas de manejo desses EAs representa habilidade de fundamental importância para o oncológis-

ta e equipe envolvida no cuidado do paciente oncológico. No ano de 2017 foram publicadas pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) as “Diretrizes Brasileiras de Manejo de Toxicidades Imunomediadas Associadas ao Uso de Bloqueadores de Correceptores Imunes”, em sua versão inicial<sup>(6)</sup>. No presente artigo, atualizamos aspectos gerais e específicos relacionados aos eventos adversos imunomediados (EAim), os quais estão associados ao uso de bloqueadores de correceptores imunes previamente citados, incluindo as novas evidências em relação aos EAs e aos novos algoritmos direcionados às manifestações clínicas mais frequentes. O objetivo desta atualização é revisar os novos conhecimentos decorrentes do resultado de estudos disponibilizados na literatura desde que a diretriz original foi publicada, assim como fornecer recomendações atualizadas para o manejo dos EAim, de modo que o estabelecimento de algoritmos para diagnóstico e tratamento adequado dessas toxicidades promova maior segurança e aumente as possibilidades de sucesso com o uso da imunoterapia.

## Pontos-Chave da Atualização

- **Objetivo:** Atualizar as Diretrizes Brasileiras de Manejo de Toxicidades Imunomediadas Associadas ao Uso de Bloqueadores de Correceptores Imunes a partir de uma revisão da literatura baseada nos principais tópicos relacionados aos efeitos adversos imunomediados publicados.
- **Incidência e apresentação de Efeitos Adversos:** Com a ampliação das indicações de uso de bloqueadores de correceptores imunes, houve um aumento de estudos que caracterizam a frequência de efeitos adversos imunomediados. Dados de diversos ensaios clínicos e metanálises foram considerados para atualizar a incidência dos efeitos adversos, inclusive com novos dados em relação aos efeitos adversos fatais e efeitos adversos raros.
- **Subgrupos de risco:** Foram atualizadas as evidências quanto ao uso de bloqueadores de correceptores imunes em subgrupos de risco: portadores de doença autoimune prévia, indivíduos em uso de corticoterapia antes do início da terapia, pacientes acometidos por infecções virais crônicas, bem como aqueles submetidos a transplantes de órgãos sólidos e idosos.
- **Reexposição a terapia imune:** Com o maior entendimento dos efeitos adversos e manejo adequado, novos estudos foram publicados para avaliar a reinstituição do tratamento. Novas recomendações quanto à descontinuação do tratamento e reexposição da imunoterapia foram realizadas.
- **Efeitos adversos específicos:** As recomendações para a abordagem de toxicidades mais frequentes ou relevantes foram atualizadas com novos quadros em relação ao manejo de toxicidades raras, como EAim cardiológicos, renais, hematológicos, musculoesqueléticos/reumatológicos e neurológicos.



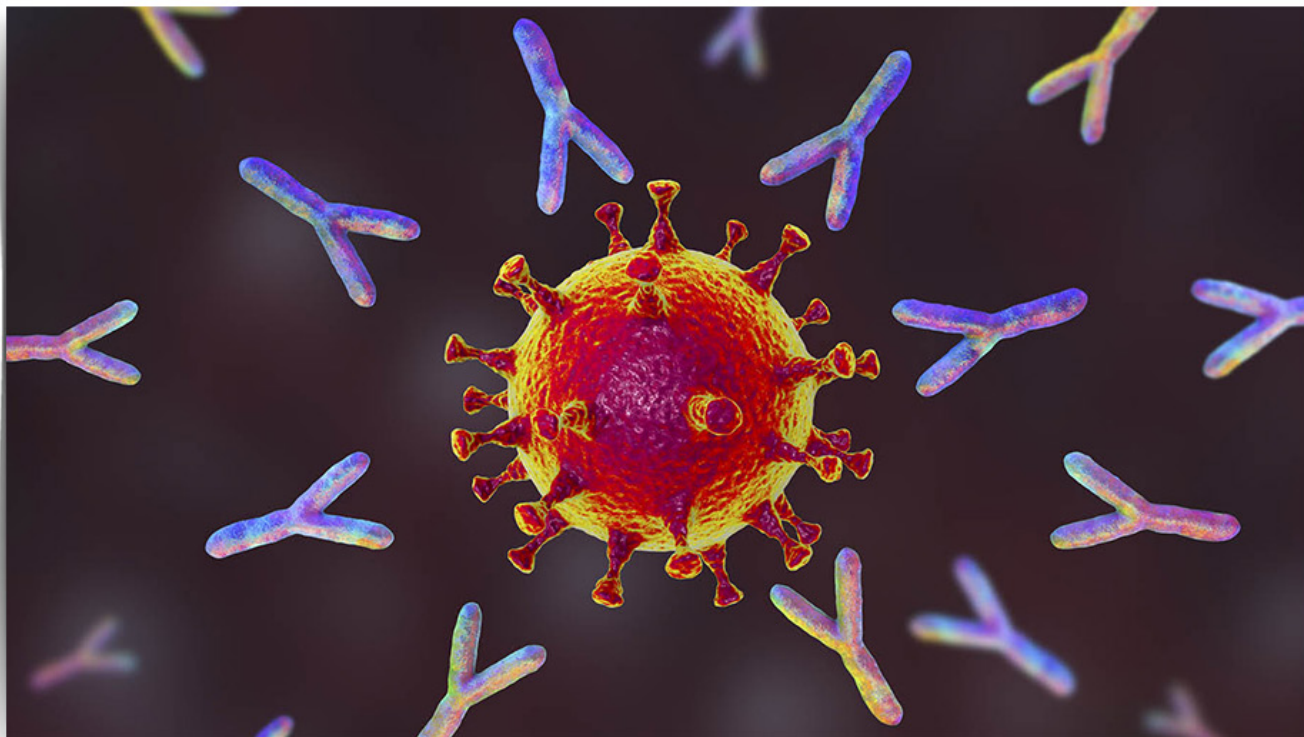
## Capítulo 2:

# VISÃO GERAL DAS TOXICIDADES IMUNOMEDIADAS E MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Os conceitos gerais sobre as toxicidades imunomediadas e os mecanismos fisiopatológicos foram previamente publicados na primeira edição das Diretrizes Brasileiras de Manejo de Toxicidades Imunomediadas Associadas ao Uso de Bloqueadores de Correceptores Imunes<sup>(6)</sup>. Embora os mecanismos subjacentes específicos relacionados aos EAim ainda não estejam completamente elucidados, com os avanços dos últimos anos, tornou-se mais evidente que estão associados ao papel que correceptores imunes exercem na manutenção da homeostase imunológica e autotolerância.

Manifestações cada vez mais diversas de EAim já foram relatadas, o que reflete em diferentes mecanismos fisiopatológicos descritos, incluindo: exacerbação de uma condição autoimune subclínica ou elevação de autoanticorpos preexistentes; desencadeamento de uma nova condição inflamatória ou imunomediada, resultante da ativação aberrante de linfócitos autorreativos; indução de desbalanços nos níveis locais e circulantes de citocinas fisiológicas, levando a um estado inflamatório e autorreativo; surgimento de respostas citotóxicas mediadas pelos próprios anticorpos monoclonais a partir da

interação com seus receptores-alvo (exemplo: CTLA-4 expresso por tecidos saudios)<sup>(7)</sup>. Estudos translacionais sugerem que os EAim se desenvolvem através de uma combinação desses fatores, envolvendo linfócitos T autorreativos, autoanticorpos e produção de citocinas<sup>(8)</sup>. Todavia, a magnitude da contribuição desses componentes na resposta imune de cada toxicidade em particular permanece pouco caracterizada, podendo variar em função da gravidade e perfil do EAim.



## Capítulo 3:

# INCIDÊNCIA E APRESENTAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS IMUNOMEDIADOS

A incidência e a cinética de instalação dos EAim podem sofrer influência do tipo de anticorpo monoclonal empregado se em monoterapia ou em combinação, e, até mesmo, da neoplasia em tratamento, além, naturalmente, de fatores intrínsecos ao paciente. Podem ocorrer a qualquer momento do tratamento, até mesmo após a sua interrupção, manifestando-se clinicamente por quadros de intensidade variada, indo de manifestações leves até casos graves, ocasionando, inclusive, o óbito do paciente. Os dados são baseados principalmente a partir de toxicidades documentadas em ensaios clínicos e, mais recentemente, em diversas metanálises publicadas, a fim de tentar elucidar essa questão.

Considerando-se todos os graus e tratamentos imunoterápicos, os EAim mais comuns são fadiga (18,26%), prurido (10,61%) e diarreia (9,47%). Quando analisados apenas os EAim grau 3 ou superiores, os mais frequentes são fadiga (0,89%), anemia (0,78%) e aumento de aspartato aminotransferase (AST) (0,75%). Se comparado por tipo de câncer, nenhuma diferença estatisticamente significativa é encontrada, sendo a maior incidência de EAim em pacientes com melanoma (1,72%) e a menor em pacientes com câncer de pulmão (1,55%)<sup>(9)</sup>. No entanto, é fundamental reconhecer que as evidências podem ser limitadas pelo tipo de

protocolo de rastreamento utilizado em cada estudo e mesmo na prática clínica. Tais protocolos vêm sofrendo ajustes e modificações constantes à medida que o conhecimento acerca dos EAim é construído.

De uma forma geral, agentes anti-PD-1/PD-L1, quando utilizados em monoterapia, resultam em menor risco de desenvolvimento de EAim quando comparados ao ipilimumabe em monoterapia, com incidência de EAim de qualquer grau e grau 3 ou superior de 60-75% e 10-15%, respectivamente. Já a incidência de EA causados por ipilimumabe monoterapia de qualquer grau e grau 3 ou superior tende a variar de 75-80% e 20-25%, podendo essas incidências serem ainda maiores a depender da dose de anti-CTLA-4 utilizada<sup>(9, 10)</sup>. Exceções existem: tireoidite/disfunção tireoidianas são mais frequentemente observadas com o uso de anti-PD-1/PD-L1. Quando comparados os EAs relacionados ao uso de anti-PD-1 versus anti-PD-L1 em uma metanálise com pacientes de 19 ensaios clínicos randomizados, a incidência EAim foi semelhante (RR=1,24, IC 95%= 0,79-1,93) aos EAim que levaram pacientes a óbito (RR=1,38; IC95%= 0,11-16,89)<sup>(11)</sup>. Por sua vez, estratégias de combinação (12-14), como nivolumabe/ipilimumabe, associam-se ao acréscimo significativo da incidência de toxicidades (qualquer grau: 95%; graus 3 ou superior: 55%) e maiores taxas de

descontinuação do tratamento<sup>(15)</sup>. Outras combinações com agentes antiangiogênicos e/ou quimioterapia, apesar de seguras e de não resultarem em um aumento de EAim, apresentam um incremento em toxicidades devido à soma de EAs de cada classe de tratamento. A combinação com quimioterapia, quando comparada ao tratamento isolado com imunoterápicos, apresenta maior incidência de EA graus 3-4 (RR=1,32, IC 95% 1,12-1,55), mas sem aumento de mortalidade<sup>(16)</sup>.

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<sup>(17)</sup>. De forma semelhante, a maior parte dos EAim associados ao uso de agentes anti-PD-1 ocorre nos primeiros 4 meses após o início da terapia<sup>(18)</sup>. As combinações de tratamento com quimioterapia ou antiangiogênicos não parecem apresentar diferenças em relação ao tempo para início, duração e resolução de EAim<sup>(16, 19)</sup>.

A frequência de eventos fatais relacionados aos EAim foi analisada em uma metanálise com mais de 19.000 pacientes, a qual revelou uma taxa de letalidade de 0,36% com terapia anti-PD-1, 0,38% com

anti-PD-L1, 1,08% com anti-CTLA-4 e 1,23% com a combinação de anti-PD-1/PD-L1 e anti-CTLA-4. Colite é a causa mais frequente de óbito na terapia com anti-CTLA-4. Pneumonite, hepatite e eventos neurológicos são as principais causas de óbito com terapia anti-PD-1/PD-L1. A terapia combinada tem como principais causas de óbito colite e miocardite. Todavia, é fundamental reconhecer que EAs graves e potencialmente fatais podem coexistir<sup>(20)</sup>. A instalação de EA fatais também parece ser precoce na maior parte dos casos, com mediana para instalação de EA fatais também parece ser precoce na maior parte dos casos, com mediana para instalação de agentes anti-PD-1/PD-L1 em monoterapia e menos de 15 dias para aqueles tratados com

a combinação de ipilimumabe e nivolumabe.

Uma possível associação entre o desenvolvimento de EAim e melhores desfechos oncológicos com uso de correceptores imunes tem sido cada vez mais caracterizada em diferentes estudos. Recentemente, duas metanálises demonstraram uma associação positiva entre o desenvolvimento de EAim de baixo grau e taxa de resposta (TR), sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) em pacientes tratados com imunoterapia, independentemente do sítio primário, tipo de imunoterapia utilizada e EAim apresentado. EAim de alto grau (grau 3 ou superior) foram asso-

ciados ao melhor TR, mas SG inferior<sup>(21, 22)</sup>. Um dos desafios em estabelecer a real existência de associação decorre do fato de que os pacientes que alcançam maior benefício da imunoterapia podem, eventualmente, ter sido expostos ao tratamento por mais tempo, induzindo um viés relacionado à duração da exposição. No entanto, como citado anteriormente, EAim tendem a ocorrer nos primeiros meses de tratamento e, além disso, ferramentas estatísticas são utilizadas para diminuir esse viés, sugerindo que, provavelmente, essa é uma associação verdadeira.





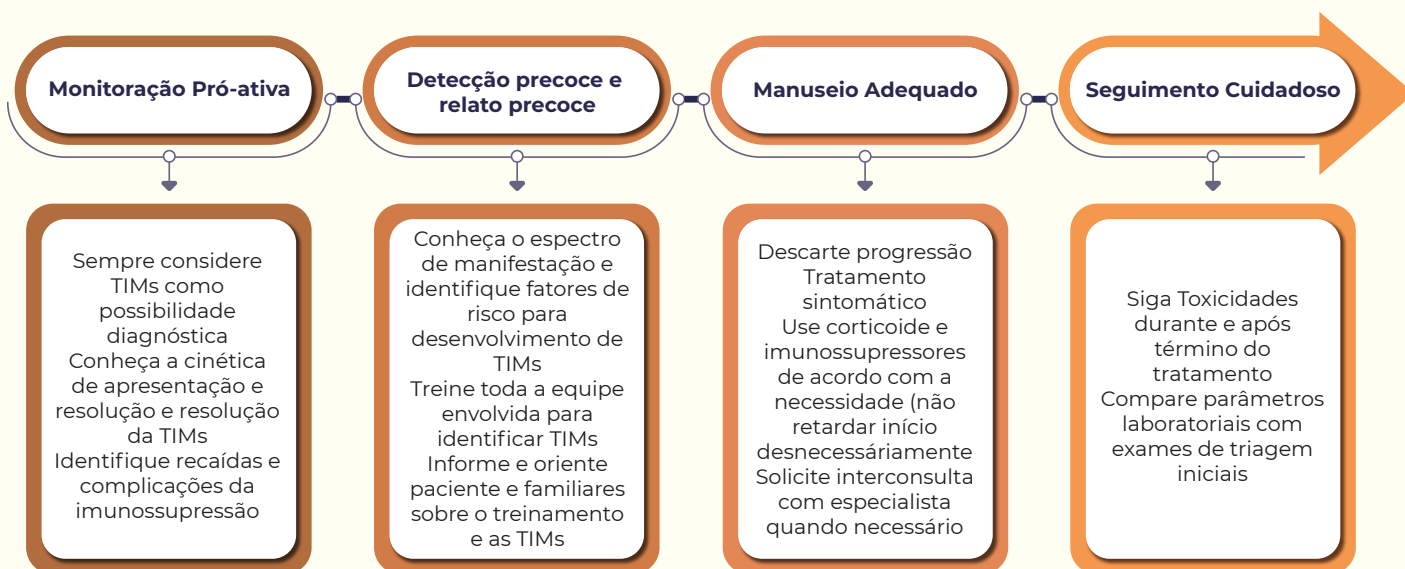
## Capítulo 4:

# RECOMENDAÇÕES DE RASTREAMENTO DE EVENTOS ADVERSOS IMUNOMEDIADOS

Antes do início do tratamento com bloqueadores de correceptores imunes, todos os pacientes devem ser avaliados quanto à susceptibilidade de desenvolver EAim, visto que as toxicida-

des podem envolver, potencialmente, qualquer órgão/tecido. Por vezes, as manifestações podem ser subclínicas, tornando o diagnóstico um desafio para o médico<sup>(23, 24)</sup>. Dessa forma, tanto

os pacientes quanto os demais envolvidos no cuidado precisam estar cientes dos potenciais riscos e identificação precoce dos EAim, conforme resumido na **Figura 1**<sup>(25, 26)</sup>



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

Recomenda-se também que todos os pacientes que recebem bloqueadores de correceptores imunes sejam seguidos de forma próxima e com atenção, sendo submetidos a avaliações periódicas rotineiramente, incluindo anamnese e exame físico detalhados, realizados antes

de cada aplicação. É recomendável ainda que uma triagem laboratorial seja realizada antes do início do tratamento e repetida ao longo do mesmo, conforme resumo disponível na **Tabela 1**<sup>(27)</sup>. A frequência dos testes pode ser modificada com base em avaliações individuais e con-

forme a ocorrência de EA e suspeita clínica, porém não há estudos que tenham claramente uma estratégia ideal. Em consequência, muitas rotinas vigentes foram adaptadas a partir dos protocolos de pesquisa clínica que levaram à aprovação desses medicamentos

**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 Fosfatase alcalina	Glicose	Amilase Lipase	TSH T4L	T3L	ACTH Cortisol basal	FSH LH Testo	Sorologia para Hep B/Hep C/HIV#
Antes do início do tratamento	X	X	X**	X	X	X	X**	X	-	-	-	-
A cada ciclo	X	X	-	X	X	X	X**	X*	-	-	-	-
Situações especiais	-	-	Se indicação clínica	-	-	-	Se indicação clínica	-	Se indicação clínica	Se indicação clínica	Se indicação clínica	Se indicação clínica

\*Em cada 3 a 6 semanas (realização de ciclos alternados, no caso de medicamentos com aplicações a cada 2 semanas, é aceitável) e menos frequentemente após o 6º mês de tratamento/\*\*Exame facultativo (não há recomendações precisas acerca do melhor intervalo e frequência de realização)/# - apesar de evidências sugerindo a segurança do tratamento com bloqueadores de correceptores imunes de pacientes com hepatites virais ou infecção pelo HIV, a triagem pode ser útil ao monitoramento do paciente, interpretação de eventos adversos e consideração de diagnósticos diferenciais.

HMG: hemograma completo; Testo: testosterona (pacientes do sexo masculino); Hep B: hepatite B; Hep C: hepatite C

## Capítulo 5:

# RECOMENDAÇÕES PARA SUBGRUPOS DE RISCO

Pacientes com história de doença autoimune prévia estão sob risco de piora da condição autoimune e demandam maior atenção. Por se tratar de um grupo bastante heterogêneo, com uma ampla gama de patologias e diferentes graus de acometimento, a individualização de tratamento é fundamental na decisão terapêutica, devendo-se avaliar o benefício da intervenção diante do risco de toxicidade e exacerbação do quadro autoimune. Os dados que atestam a segurança e eficácia dos bloqueadores de correceptores imunes em pacientes com doença autoimune são limitados. Dados retrospectivos sugerem que pacientes com doença autoimune preexistente e controlada podem receber terapia anti-PD-1. Ainda que o risco de EAim seja maior nessa população e que exacerbações (“*flare*”) em pacientes com doenças autoimunes, tratados tanto com agentes anti-CTLA-4 quanto anti-PD-1, possam ocorrer, usualmente tais exacerbações são limitadas a, aproximadamente, 20 a 40% dos pacientes, e tendem a ser manejáveis, desde que imediatamente reconhecidas e tratadas adequadamente. Além disso, as taxas de resposta parecem ser semelhantes àquelas alcançadas na população geral<sup>(28-31)</sup>. Todavia, o uso de bloqueadores de correceptores imunes deve ser evitado em pacientes com doença autoimune grave ativa ou que demanda corticoterapia em altas doses/ imunossupressores, uma vez que qualquer ativação imunoló-

gica adicional pode configurar potencial risco à vida. Dois ensaios clínicos, um em câncer de pulmão (NCT03656627) e outro em diversos tipos de tumores (NCT03816345), estão avaliando prospectivamente o uso de bloqueadores de correceptores imunes em pacientes com doença autoimune subjacente.

Com relação ao uso de corticoides, análises retrospectivas sugerem o uso de uma dose > 10 mg/dia de prednisona ou equivalente ao iniciar o tratamento com anti-PD-1/PD-L1. A dose indicada, sobretudo como parte do suporte oncológico ou para controle de sintomas, está associada ao menor TR, SLP e SG. Mesmo quando em análise multivariada, ajustada para *ECOG-performance status*, tabagismo, histórico de metástases cerebrais, o uso de corticoide foi associado à pior sobrevida<sup>(32, 33)</sup>. Dessa forma, o uso prudente de corticoterapia antes do início de bloqueadores de correceptores imunes é recomendado até que evidências mais robustas estejam disponíveis.

Todavia, é importante destacar que a necessidade de corticoides ou imunossupressores para o tratamento de EAim após início do tratamento não parece afetar os desfechos de pacientes recebendo bloqueadores de correceptores imunes. Em análises de eficácia e segurança em pacientes com melanoma avançado e câncer de pulmão que descontinuaram o tratamento com imunoterapia devido aos

EAim, o uso de corticoide não foi associado à pior TR, SLP e SG<sup>(34-37)</sup>.

Pacientes com infecções virais crônicas também foram excluídos da maioria dos ensaios clínicos. No entanto, 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<sup>(38)</sup>. 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<sup>(39)</sup>. Em relação aos pacientes com infecção pelo HIV, uma revisão sistemática identificou 73 pacientes tratados com bloqueadores de correceptores imunes. A eficácia foi semelhante entre os pacientes com e sem HIV e nos pacientes com melanoma e câncer de pulmão, com taxas de resposta de 27% e 30%, respectivamente. Pacientes com HIV não apresentaram aumento da incidência de EAs e a carga viral permaneceu indetectável em 93% dos pacientes (26 de 28), conforme resultado antes do início do tratamento<sup>(40)</sup>. Dessa forma, o tratamento com imunoterapia em pacientes com infecção viral crônica parece ser seguro, mas é de fundamental importância o acompanhamento de uma equipe multidisciplinar.

O cenário parece mais complexo em pacientes receptores de transplantes de órgãos sólidos, que também requerem o manejo multidisciplinar. Dados de segurança e eficácia são ainda mais escassos nessa população, limitando-se a um pequeno número de relatos ou séries de casos. Apesar de relatos da administração segura em casos selecionados, séries recentes sugerem riscos de rejeição que podem passar de 40%, com altas taxas de mortalidade (40-50%) a depender do tipo de órgão transplantado<sup>(41, 42)</sup>. Decisões terapêuticas que envolvam o uso de bloqueadores de correcepto-

res imunes em pacientes transplantados devem ser sempre compartilhadas com o paciente e com as demais equipes envolvidas no cuidado, pesando-se o risco real de rejeição, além de alternativas terapêuticas disponíveis.

Outra população de destaque são os idosos. A idade isoladamente não deve ser contraindicação para o uso de bloqueadores de correceptores imunes. Apesar de sub-representadas em ensaios clínicos randomizados, análises de subgrupos de estudos prospectivos e retrospectivos sugerem que

a eficácia e segurança da imunoterapia em idosos são semelhantes aos adultos em geral<sup>(43, 44)</sup>. Naturalmente, fatores como comorbidades e potenciais interações medicamentosas devem receber atenção nessa população. Avaliações geriátricas e de fragilidade são importantes preditores para EAim e piora em qualidade de vida, sendo recomendadas também nesse subgrupo<sup>(45)</sup>



## Capítulo 6:

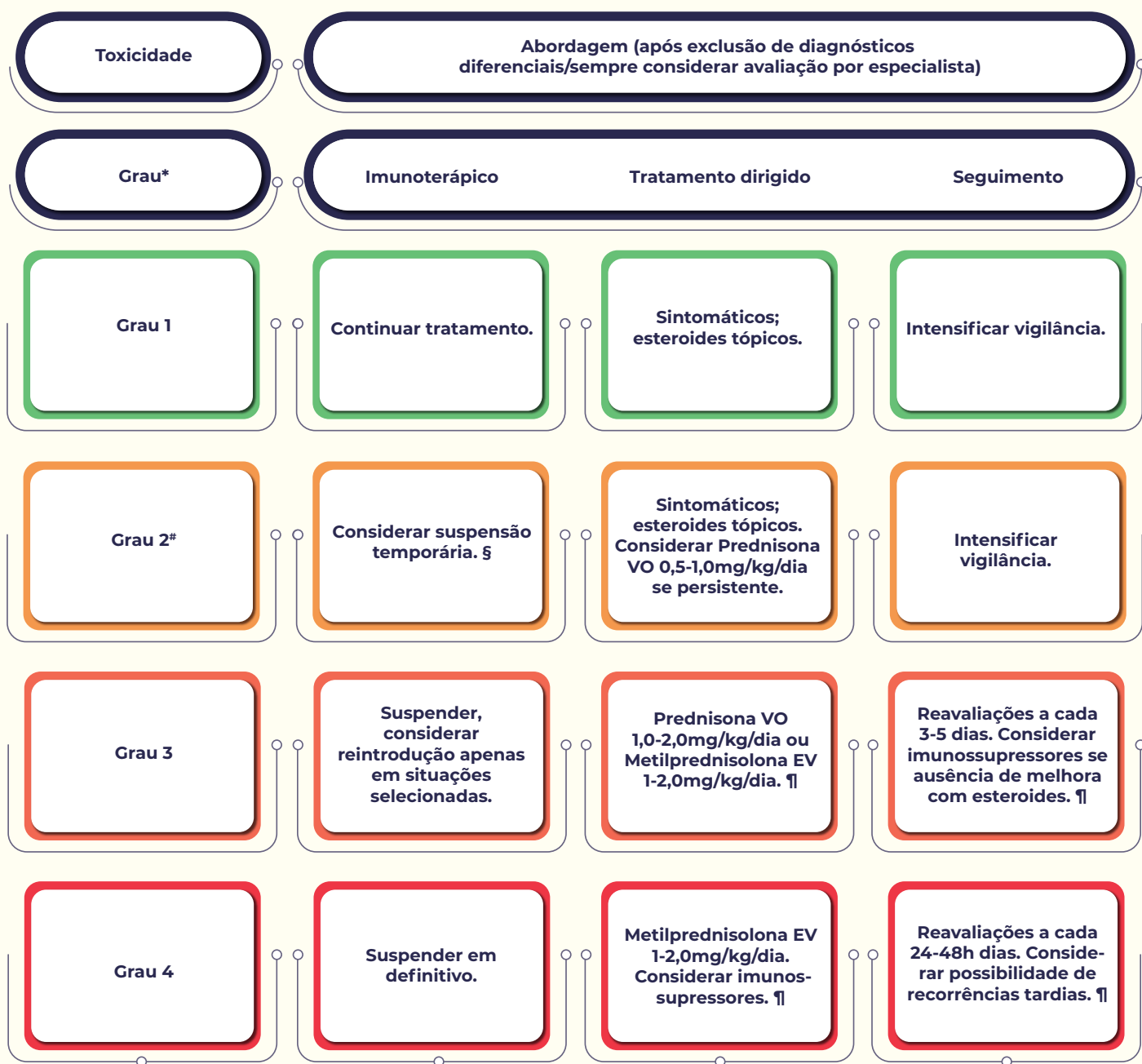
# ABORDAGEM INICIAL DOS EVENTOS ADVERSOS IMUNOMEDIADOS – VISÃO GERAL

O reconhecimento precoce de sintomas e a rápida intervenção seguem como principais medidas na abordagem de pacientes com EAim. Em etapas iniciais da avaliação, a exclusão de diagnósticos diferenciais (como infecciosos, por exemplo) é fundamental. Frequentemente, técnicas invasivas para obtenção de amostras teciduais (broncoscopia, endoscopia, biópsias cutâneas etc.) são indicadas. A suspensão temporária dos bloqueadores de correceptores imunes usualmente é necessária. O uso de corticoides segue sendo um dos pilares do manejo, em associação à terapia sintomática. O emprego da corticoterapia para controle desses eventos parece não afetar a eficácia do tratamento oncológico, como descrito anteriormente<sup>(13, 24, 34)</sup>. A suspensão definitiva da imunoterapia segue sendo indicada em casos severos. Exceção ocorre diante das toxicidades de natureza endócrina marcadas por disfunção glandular, mesmo de grau 4, e que usualmen-

te não requerem descontinuação permanente do tratamento, desde que a adequada reposição hormonal seja instituída e o quadro clínico estabilizado.

Para pacientes com EA graves e refratários à corticoterapia oral ou venosa, linhas subsequentes de manejo incluem anticorpos monoclonais como o infliximabe, rituximabe ou tocilizumabe (entre outros), mico-fenolato de mofetila ou outros imunossuppressores (azatioprina, ciclosporina etc.), sobretudo se ausência de melhora após 3 a 5 dias de corticoterapia venosa. Em casos selecionados, sobretudo diante das complicações neurológicas ou hematológicas, plasmaferese ou imunoglobulina endovenosa também são opções. Convém salientar que o reconhecimento precoce de casos refratários e introdução oportuna de medidas, além da corticoterapia, quando indicadas, são cruciais ao controle dos EAim. Nessas situações, ou mesmo em toxicidades de me-

nor grau, a avaliação por um especialista (endocrinologista, gastroenterologista etc.) é encorajada, desde que este tenha conhecimento do perfil de toxicidades no contexto em questão e esteja habituado ao seu manejo. Uma vez instituída a corticoterapia e obtida a resposta desejada, o esquema de retirada deve ser lento, usualmente ao longo de 4 semanas, porém podendo se estender para 6 a 8 semanas ou mais no caso de EAim pulmonares ou hepáticos. Deve-se atentar para potenciais infecções oportunistas e risco de reativação de tuberculose. Profilaxias frente à imunossupressão devem ser instituídas e o paciente monitorado para quadros infecciosos. A abordagem inicial e o manejo de EAim estão resumidos na Figura 2. As doses dos principais fármacos empregados nesse cenário são descritas no Apêndice 1 (Material Suplementar).



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

\* - Conforme classificação CTCAE v4 / # - Toxicidades de Grau 2 persistentes 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 / ¶ - infliximabe não deve ser empregado em caso de toxicidade hepática ou suspeita de perfuração intestinal.

## Capítulo 7:

# CONTROLE APÓS TRATAMENTO E REINSTITUIÇÃO DA TERAPIA IMUNE

Com o maior acesso à imunoterapia e melhor entendimento e manejo dos EAim, a reinstituição da terapia imune é cada vez mais utilizada. Dados prospectivos de ensaios clínicos randomizados são escassos, uma vez que a maioria dos estudos prospectivos empregou algoritmos de manejo que estabeleciam a descontinuação do tratamento em caso de EAim graves. Em uma coorte com 93 pacientes tratados com anti-PD-1/PD-L1 e que apresentaram EAim grau 2 ou superior, 40 pacientes foram reexpostos ao mesmo agente imunoterápico; 55% destes

apresentaram recorrência de algum EAim. Não foi observado um aumento na gravidade dos EAim durante a reexposição e cerca de 20% dos pacientes apresentaram um EAim distinto do apresentado previamente<sup>(46)</sup>. Esses dados estão em linha com outras coortes previamente publicadas<sup>(47)</sup> e sugerem que, com o devido monitoramento, a reexposição a agentes anti-PD-1/PD-L1 pode ser considerada.

As recomendações quanto à descontinuação do tratamento e restituição da imunoterapia estão resumidas na **Tabela 2**.

Deve-se salientar que EAim podem ocorrer tardiamente, mesmo após a suspensão da imunoterapia; logo, a monitorização para esses efeitos adversos deve ser contínua<sup>(48)</sup>. Sugerem-se reavaliações de toxicidade (anamnese, exame físico e exames laboratoriais) a cada 3-4 meses no primeiro ano e, posteriormente, a cada 6 meses<sup>(12, 48, 49)</sup>, após a 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 grau 3 recorrente.	Toxicidade prévia resolvida para grau 1 ou menor.
Toxicidade grau 3 específica (pneumonia, hepatite, nefrite).	Dose de corticoide < 10 mg/dia de prednisona ou equivalente.
Toxicidade grau 2 que não se resolve após 3 meses de tratamento adequado.	Sem necessidade de outro imunossupressor.
Toxicidade grau 1 específica (cardíaca, neurológica)	

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

## Capítulo 8:

# EVENTOS ADVERSOS SELECIONADOS

## Eventos adversos gastrointestinais

Os eventos gastrointestinais podem se apresentar como diarreia ou sintomas de colite, que incluem cólicas abdominais, diarreia aquosa e urgência. Outras manifestações incluem pancreatite, colangite, enterite. Apesar do tempo para o surgimento da diarreia/colite ser variável, essa toxicidade, em geral, tem início a partir da sexta ou oitava semana após o começo de ipilimumabe (ou suas combinações), em comparação com o uso de anti-PD-1/PD-L1 isolado, que ocorre após 3 e 6 meses<sup>(50, 51)</sup>. A incidência de diarreia parece ser dose-dependente em pacientes que recebem terapia com anti-CTLA-4. Os pacientes que recebem a combinação de anti-CTLA-4 e anti-PD-1/PD-L1 possuem maior risco dessa toxicidade<sup>(15)</sup>.

Com relação ao manejo clínico, este é baseado na gravidade dos sintomas (Anexo 1. [Material Suplementar](#)). Para pacientes que não responderam à corticoterapia em 3 a 5 dias, o uso de infliximabe ou vedolizumabe é indicado. O uso precoce de imunossupressores é associado aos melhores desfechos clínicos. É importante ressaltar que o infliximabe não deve ser empregado em casos suspeitos de sepse ou confirmados de perfuração intestinal. Nessas situações, exames laboratoriais e exame de fezes (cultura, protoparasitológico, *Clostridium difficile*, citomegalovírus ou outras etiologias virais) devem ser realizados. A resposta geralmente ocorre em

1 a 3 dias, podendo ser repetida a sua aplicação após 2 semanas, se necessário<sup>(52, 53)</sup>. O vedolizumabe, um agente anti-integrina, foi recentemente comparado à infliximabe em uma coorte retrospectiva unicêntrica com 150 pacientes. O uso de vedolizumabe foi associado às taxas de remissão clínica de diarreia semelhantes às obtidas com o infliximabe, porém com menor taxa de recorrência de EA gastrointestinais. Interessante destacar que os pacientes que receberam vedolizumabe apresentaram também melhores desfechos oncológicos, com SLP e SG superiores em relação aos pacientes que receberam infliximabe<sup>(54)</sup>. Apesar da limitação de ser um estudo retrospectivo e necessitar de validação prospectiva, deve-se considerar a possibilidade do uso de vedolizumabe nesses pacientes, um imunossupressor pouco familiar à maioria dos oncologistas.

Colonoscopia é recomendada em pacientes com diarreia grau 2 persistente ou diarreias graves. Achados endoscópicos, como ulcerações ou pancolite, estão associados à maior gravidade do quadro e à maior taxa de refratariedade à corticoterapia. Sua ocorrência frequentemente indica a necessidade da adição ao tratamento de imunossupressores, como infliximabe, vedolizumabe ou micofenolato<sup>(52, 55)</sup>. Neste momento, não existe tratamento profilático validado para a diarreia induzida por esses agentes.

O potencial significado das elevações dos níveis de lipase

e amilase permanece incerto e sua dosagem em pacientes assintomáticos é bastante questionável. A descontinuação da terapia não é usualmente recomendada, tendo em vista esses achados laboratoriais isolados<sup>(56)</sup>. Diante de uma elevação das enzimas pancreáticas em pacientes sintomáticos, recomenda-se avaliação laboratorial adicional e exame de imagem abdominal, além de minucioso exame clínico, com o objetivo de excluir uma pancreatite<sup>(24)</sup>.

## Eventos adversos hepáticos

A incidência estimada de EAim de natureza hepática é baixa, ocorrendo em cerca de 2-7% dos pacientes com uso de anti-PD-1/PD-L1 ou anti-CTLA-4, isoladamente. A maior parte dos casos se apresenta como alteração assintomática de exames laboratoriais, principalmente AST, ALT e gama-glutamilttransferase (GGT) ou bilirrubinas<sup>(14, 15, 17, 57)</sup>. No entanto, há aumento significativo de EAs hepáticos quando o duplo bloqueio imunológico é utilizado (qualquer grau 15-30%, graus 3/4 6,0-18,8%)<sup>(15, 57)</sup>. Raramente, a apresentação inicial é insuficiência hepática aguda e o início dos sintomas tipicamente ocorre entre 4-12 semanas<sup>(58)</sup>. Frente à suspeita de toxicidade hepática relacionada ao tratamento, o diagnóstico é por exclusão e hepatites virais e causas oncológicas devem ser sempre afastadas. Diferentemente da hepatite autoimune, a hepatotoxicidade causada pela imunoterapia não tem predominância no sexo feminino; anticorpo an-



tinuclear (FAN) pode estar presente em até 50% dos pacientes, geralmente em baixos títulos (1:80); e anticorpo antimúsculo liso raramente é positivo. A biópsia hepática apresenta nenhum ou poucos plasmócitos e menos linfócitos CD20+ e CD4+ quando comparada com hepatite autoimune<sup>(58)</sup>.

O manejo dessa toxicidade envolve uso de corticoide sistêmico e, em situações mais graves, outros imunossuppressores, como micofenolato de mofetila (Anexo 2. [Material Suplementar](#)), são utilizados. O uso de infliximabe é contraindicado pela potencial toxicidade hepática desse imunossupressor. A realização de biópsia hepática ainda é controversa e baseada em recomendações de especialistas. Pode ser considerada em pacientes com baixo risco de sangramento e em casos refratários a corticoide, uso de outras medicações hepatotóxicas ou suspeita de metástases hepáticas. A principal limitação da biópsia hepática, além do custo e de ser um exame invasivo, deve-se ao fato de não haver achados histológicos patognomônicos. Ademais, a biópsia não altera o manejo da toxicidade na maioria dos casos<sup>(59)</sup>.

## Eventos adversos pulmonares

Embora a toxicidade pulmonar seja relativamente incomum, é um evento potencialmente fatal e que deve ser considerado em pacientes que apresentem novos sintomas respiratórios<sup>(12, 49)</sup>. É importante destacar que, considerando dados de vida real, a frequência de pneumonite pode ser superior à reportada em ensaios clínicos, com uma incidência de 8

a 19% em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) e tratados com anti-PD-1/PD-L1<sup>(60, 61)</sup>. Além disso, pneumonite representa o EAim fatal mais comum, responsável por cerca de 35% das causas de óbito devido ao uso de anti-PD-1/PD-L1, enfatizando a relevância desse EAim<sup>(20)</sup>.

Análises retrospectivas e *post hoc* sugerem que pacientes previamente expostos à radioterapia de tórax podem apresentar risco aumentado de pneumonite e "*radiation recall*", e, portanto, requerem maior atenção. Em análise do KEYNOTE-001, pacientes com CPNPC tratados com pembrolizumabe e expostos à radioterapia torácica prévia tiveram numericamente maior incidência de pneumonite comparado ao grupo não exposto à radioterapia (8% versus 1%,  $p=0,15$ )<sup>(62)</sup>. No entanto, no estudo PACIFIC, que avaliou a adição de durvalumabe após quimiorradioterapia em pacientes com estágio III de CPNPC, o uso da imunoterapia aumentou numericamente o risco de pneumonite, pneumonite induzida por radioterapia ou pneumonia de qualquer grau, porém não aumentou o risco de pneumonite graus 3-4 (3,4% versus 2,6%)<sup>(63)</sup>.

O tratamento da pneumonite deve ser adequado à gravidade do quadro (Anexo 3. [Material Suplementar](#)). Nessa população é frequente o uso concomitante de antibioticoterapia empírica; todavia, a exclusão de diagnósticos diferenciais deve ser buscada. O uso de técnicas como broncoscopia ou mesmo biópsia pulmonar deve ser considerado quando há dúvida sobre o diagnóstico.

## Eventos adversos cutâneos

Toxicidades dermatológicas, incluindo prurido, xerodermia, erupções maculopapulares (*rash*), psoriasiformes e liquenoides, correspondem aos EAim mais comuns nos pacientes submetidos a tratamento com bloqueadores de correceptores imunes. São mais incidentes naqueles tratados com agentes anti-CTLA-4 e imunoterapia combinada. Embora a maior parte dos casos seja de grau 1 ou 2, eventos graves podem ocorrer, como necrólise epidérmica tóxica (NET) ou Síndrome de Stevens-Johnson. As erupções psoriasiformes e maculopapulares são frequentemente os EAim de instalação mais precoce, com mediana para manifestação de 2-5 semanas após início da terapia<sup>(64)</sup>. Por outro lado, as dermatoses liquenoides, as bolhosas (penfigoide bolhoso) e as alterações de hipopigmentação/despigmentação semelhante ao vitiligo ocorrem mais tardiamente<sup>(64)</sup>. Observa-se maior incidência de EAim cutâneos em pacientes tratados por melanoma avançado em comparação a outras neoplasias, sobretudo em relação às alterações semelhantes ao vitiligo, fortemente associadas a ganho de SLP e SG<sup>(13, 48)</sup>.<sup>(64)</sup>

Uma vez instalada a toxicidade cutânea, seu manejo segue, em linhas gerais, o preconizado para outros EAim. O envolvimento de um dermatologista no cuidado é recomendado, com baixo limiar para realização de biópsias (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. Para pacientes com prurido, o uso de agonistas dos receptores GABA, como pregabalina ou gabapentina, ou o antagonista do receptor de NK-1, aprepitanto, podem ser considerados. Em casos refratários ou graves, a biópsia de pele torna-se imperativa. Estratégias como corticoterapia sistêmica, imunossuppressores ou anticorpos monoclonais podem ser necessários ao manejo terapêutico<sup>(65)</sup>.

## Eventos adversos endócrinos

Endocrinopatias associadas a bloqueadores de correceptores imunes podem ocorrer em até 10% dos casos. A vigilância constante é recomendada, uma vez que os sintomas podem ser inespecíficos<sup>(66)</sup>. A instalação se dá usualmente entre a 4ª e a 18ª semana de tratamento (mediana de 11 semanas), mas manifestações tardias podem ocorrer<sup>(67)</sup>. Uma metanálise que incluiu 38 ensaios clínicos randomizados comparou a incidência de endocrinopatias resultantes de diferentes imunoterapias. Pacientes que receberam a combinação de anti-PD-1/PD-L1 e anti-CTLA-4 apresentaram maior incidência de disfunção tireoidiana quando comparados aos pacientes que receberam apenas ipilimumabe. Quando analisados os usos de anti-PD-1 e ipilimumabe em monoterapia, o uso de anti-PD-1 apresentou maior chance de induzir hipotireoidismo, enquanto o uso de ipilimumabe foi associado à maior incidência de hipofisite. Outras endocrinopatias, incluindo insuficiência adrenal primária e diabetes mellitus insulino-dependente, foram raras e reportadas em 0,7% e 0,2% dos pacientes, respectivamente<sup>(66)</sup>.

Em pacientes que recebem bloqueadores de correceptores imunes e que apresentam hipotensão/choque, náuseas, vômitos, confusão mental, a possibilidade de crise adrenal deve ser afastada, ainda que seja um evento extremamente incomum. A abordagem e o manejo dos principais EAim de natureza endócrina estão resumidos no Anexo 5 – [Material Suplementar](#). Convém salientar o uso da corticoterapia, exceto com o intuito de reposição hormonal é controverso nas toxicidades endócrinas e usualmente não recomendado (exceto em situações de sintomas locais/efeito de massa).

Tireoidopatias: tanto hipotireoidismo, hipertireoidismo ou tireoidite podem ocorrer, ainda que essa última apresentação seja incomum. Hipotireoidismo com uso de bloqueadores de correceptores imunes ocorre em cerca de 6,6% dos pacientes, com a menor incidência (3,8%) reportada em pacientes que usam ipilimumabe e a maior incidência (13,2%) reportada em uso combinado. O risco de hipertireoidismo, mas não hipotireoidismo, parece ser maior com uso de anti-PD-1 quando comparado ao uso de anti-PD-L1 (OR=5,36, P=0,002), frequentemente de caráter transitório<sup>(66)</sup>. O perfil tireoidiano deve ser monitorado antes de cada dose ou mensalmente, e a cada 6-12 semanas por 6 meses, após completar o tratamento. A mediana do aparecimento de disfunção tireoidiana é de 4 semanas após o início da imunoterapia<sup>(68)</sup>. O tratamento recomendado é o habitual: reposição hormonal ou fármacos antitireoidianos em casos selecionados.

Hipofisite e hipopituitarismo: Disfunção pituitária está

entre as endocrinopatias reportadas mais comuns. As maiores incidências ocorrem com anti-CTLA-4 em monoterapia e com terapia combinada. A incidência é dose-dependente (1,0-4,0% com ipilimumabe na dose de 3 mg/kg e 16% com a dose de 10 mg/kg). É um evento raro com uso de anti-PD-1 em monoterapia (0,4%)<sup>(66)</sup>.

Insuficiência adrenal: é usualmente permanente e requer reposição hormonal contínua. Apresenta níveis elevados de ACTH na vigência de cortisol baixo, diferenciando da hipofisite. Se insuficiência adrenal e hipotireoidismo estiverem presentes, corticoide deve ser iniciado antes da reposição de hormônio tireoidiano, devido ao risco de crise adrenal. Sepses deve ser sempre investigada<sup>(69)</sup> e antibioticoterapia empírica de amplo espectro é usualmente empregada.

Diabetes autoimune: Diabetes Mellitus (DM) tipo 1, ou autoimune, é um evento raro e tem sido reportado em cerca de 0,4-0,9% dos pacientes em uso de anti-PD-1. Glicemia em jejum é o exame preferencial para seguimento e vigilância dos pacientes. É importante destacar que o uso de corticoide em altas doses para tratamento de outros EAim pode induzir ou exacerbar hiperglicemia. Deve-se atentar para o risco de cetoacidose diabética, mesmo em paciente com diagnóstico prévio de DM tipo 2, que pode apresentar sintomas como aumento de sede, polaciúria, náuseas, vômitos, confusão mental, dor abdominal, desidratação. Terapia com corticoides não é recomendada para tratar DM tipo 1, uma vez que não há evidência que suporte seu uso, podendo ainda agravar o controle glicêmico<sup>(69, 70)</sup>.

Qualquer que seja a apresentação da endocrinopatia, a descontinuação definitiva do tratamento raramente é recomendada, desde que instituída terapia de reposição hormonal e resolvidos os sintomas. Naturalmente, acompanhamento por especialista endocrinologista é recomendado.

## 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. Com a maior expansão do uso de bloqueadores de correceptores imunes, um maior conhecimento sobre EAim raros foi adquirido.

### › EAim cardiológicos:

EAim cardíacos incluem miocardite, pericardite, fibrose cardíaca, arritmias, insuficiência cardíaca, e podem ocorrer mesmo em pacientes sem fatores de risco significantes, podendo resultar em elevada letalidade. O tempo para instalação é variável, podendo acontecer após uma única dose de imunoterapia. Pacientes que recebem terapia combinada parecem ter maior risco para esse tipo de evento, seguidos por pacientes que recebem anti-PD-1 em monoterapia<sup>(71)</sup>. O papel do monitoramento dos níveis de enzimas cardíacas, ainda que incluído em protocolos de pesquisa mais recentes, ainda permanece incerto, bem como a realização periódica de ecocardiograma ou outros exames de imagem. O tratamento dos EAim cardiológicos deve ser adequado à gravidade do quadro (Anexo 6. [Material Suplementar](#)). Reco-

menda-se suspensão definitiva da terapia, caso esse tipo de evento ocorra, e início de corticoide em altas doses (1-2 mg/kg de prednisona). O momento para início de corticoterapia em casos leves deve ser individualizado, visto a ausência de dados que avaliem o início da terapia. Em pacientes não responsivos, são indicadas doses usadas em casos de rejeição de transplante cardíaco (1g metilprednisolona por dia, por 3 a 5 dias) e adição de micafenolato ou infliximabe<sup>(72)</sup>.

### › EAim hematológicos:

Alterações hematológicas são raras, porém diferentes tipos de manifestações já foram descritos. Análise do banco de dados de farmacovigilância da Organização Mundial da Saúde (OMS) identificou 168 casos relatados de EAim hematológicos, sendo os mais comuns púrpura trombocitopênica imune (68 casos) e anemia hemolítica (57 casos), incluindo 4 casos concomitantes das duas condições<sup>(73)</sup>. 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<sup>(74)</sup>. O tratamento dos EAim hematológicos deve ser adequado à gravidade do quadro (Anexo 7. [Material Suplementar](#)). Em caso de refratariedade à corticoide, biópsia de medula óssea deve ser considerada. Além das medidas usuais, suporte transfusional, rituximabe e plasmafereze podem ser considerados. A avaliação de diagnósticos diferenciais é fundamental e inclui progressão da doença, infiltração de medula óssea, sangramentos e efeitos colaterais de outras drogas.

### › EAim neurológicos:

Cerca de 14% dos pacientes em uso de ipilimumabe associado à nivolumabe apresentam EAim neurológicos, uma incidência significativamente maior do que o uso de anti-CTLA-4 ou anti-PD-1 em monoterapia, cuja incidência aproximada é de 1% e 3%, respectivamente. Foram relatados casos de síndrome de *Guillain-Barré*, *miastenia gravis*, meningite asséptica, encefalite límbica, 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. Síndromes paraneoplásicas neurológicas ou encefalites autoimunes podem ser exacerbadas ou reveladas através do estímulo imune desencadeado pela imunoterapia. Dessa forma, tumores com maior tendência a síndromes paraneoplásicas neurológicas, como carcinoma de pequenas células de pulmão e carcinoma de Merkel, merecem acompanhamento com especial atenção à possibilidade de EAim neurológicos<sup>(75-77)</sup>.

O manejo de EAim segue, em linhas gerais, o preconizado para outros EAim (Anexo 8. [Material Suplementar](#)). Em pacientes cujos sintomas sejam sugestivos para toxicidades neurológicas, corticoterapia e interrupção da imunoterapia devem ser considerados, mesmo em casos iniciais. Além de esteroides e imunossupressores, o uso de imunoglobulina endovenosa e plasmafereze podem ser considerados. Pridostigmina pode ser benéfica em pacientes com *miastenia*

*gravis*. Aproximadamente um terço dos pacientes que apresentam EAim neurológicos permanecem com alguma seqüela residual<sup>(77)</sup>. Condições neurológicas preexistentes não devem ser consideradas contraindicações ao tratamento; no entanto, riscos individuais devem ser analisados previamente ao uso de bloqueadores de correceptores imunes<sup>(78)</sup>.

### › EAim reumatológicos:

Os sintomas musculoesqueléticos e reumatológicos mais comuns são artrite e polimialgia, porém sua incidência não é bem caracterizada, o que reflete uma dificuldade em distinguir entre EAim e sintomas musculoesqueléticos por outros fatores. Artralgias sem sinais flogísticos claros também pode resultar em impacto significativo na qualidade de vida e demandar condutas específicas. Uma metanálise com ensaios clínicos, estudos observacionais e relatos ou série de casos reportou uma incidência de artralgia de 1,0 a 43% e de mialgia de 2,0 a 20%, evidenciando a grande variabilidade entre sintomas reportados e EAim reumatológicos diagnosticados. A terapia anti-PD-1 está mais frequentemente associada aos EAim reumatológicos. Miosite, apesar de rara, pode ser fatal e pode se apresentar como reativação de polimiosite paraneoplásica previamente existente, ou dermatomiosite.

A depender da manifestação clínica, o manejo de casos leves pode ser iniciado com o uso de anti-inflamatórios. Em caso de falha terapêutica, o uso de corticoides deve ser iniciado. As drogas antirreumáticas modificadoras da doença, também conhecidas como DMARDs, e, até mesmo, plasmaferese po-

dem ser utilizadas em casos refratários à corticoterapia, além de outros anticorpos monoclonais de uso reumatológico<sup>(79-82)</sup>. O tratamento dos EAim reumatológicos deve ser adequado à gravidade do quadro (Anexo 9. [Material Suplementar](#)). Em uma coorte de 65 pacientes, formada majoritariamente por casos de câncer de pulmão e melanoma, em uso de imunoterapia, desenvolvimento de sintomas musculoesqueléticos e seguindo um algoritmo para o manejo de EAim, 54,4% dos casos apresentaram controle dos sintomas com o uso de prednisona 10 mg associado ou não a anti-inflamatórios não esteroidais; e 12,3% necessitaram do uso de DMARDs. O tratamento foi descontinuado em 8,8% dos casos e, assim como já demonstrada em outras toxicidades imuno-mediadas, a remissão completa da doença em pacientes com melanoma foi observada em 39% dos pacientes com EAim reumatológicos, comparado a 4% dos pacientes sem histórias de EAim<sup>(83)</sup>.

### › EAim renais:

Embora inicialmente caracterizada como rara (3,0-5,0% dos pacientes), toxicidade renal pode estar associada a uma maior incidência com bloqueadores de correceptores imunes, estando presente em algum grau em até 15-20% dos casos. Nefrite intersticial aguda é o resultado mais encontrado em biópsias renais. Essa toxicidade ocorre mais precocemente com uso de ipilimumabe (2-3 meses), comparado à anti-PD-1 (3-10 meses). Especial atenção ao risco de toxicidade renal deve ser dada aos pacientes que recebem a combinação de platina, pemetrexede e pembrolizumabe. O tratamento dos EAim renais deve ser adequado à

gravidade do quadro (Anexo 10. [Material Suplementar](#)).

### › EAim oftalmológicos:

Alterações oculares incluem uveíte, episclerite e conjuntivite, todas de natureza inflamatória<sup>(84)</sup>. Em banco de dados de farmacovigilância, eventos oftalmológicos são raros, representando até 3% de todos os EAim reportados, sendo as desordens visuais (30,8%) e as uveítes (15%) os eventos mais comuns. A combinação de anti-CTLA-4 e anti-PD-1 apresenta o maior risco para o desenvolvimento de uveíte (OR 4,77 - IC95% 3,83-5,94). Em relação aos tipos de tumores, pacientes com diagnóstico de melanoma (OR 14,7, IC 95% 10,7-20,2) parecem apresentar maior risco de apresentar uveíte quando comparados aos pacientes com câncer de pulmão (OR 2,67, IC 95% 1,68-4,23)<sup>(85)</sup>.

## Perspectivas e conclusões

Apesar dos benefícios clínicos inequívocos em diferentes cenários às custas do uso de bloqueadores de correceptores imunes, seu mecanismo de ação justifica o risco de desenvolvimento de respostas direcionadas aos tecidos sadios, manifestando-se clinicamente como EAim. Dessa forma, o melhor entendimento de suas toxicidades e o manejo adequado dos efeitos adversos são fundamentais para o sucesso terapêutico dos pacientes. Além de uma comunicação eficaz, diagnóstico precoce e instituição oportuna de medidas para mitigar o impacto dos EAim, a identificação de biomarcadores de EAim é crítica para determinar o risco/benefício dessas terapias. Dados sugerem que a diversidade de receptores de

células T<sup>(71)</sup> e carga mutacional tumoral (*Tumor Mutational Burden - TMB*)<sup>(86)</sup> podem estar associados à maior incidência de EAim. No entanto, estudos maiores são necessários para confirmar essa correlação. Mais recentemente, análises integradas de fármaco-vigilância e multiômica identificaram possível correlação entre alterações gênicas em *LCPI* e *ADPGK*, considerando-os fatores preditores de EAim, mas carecem de validação em coortes maiores<sup>(87)</sup>.

Atualmente, uma grande limitação no tratamento de EAim é a falta de correlação anatomopatológica e de uma melhor definição dos mecanismos envolvidos em cada manifestação de um EAim, o que se traduz em abordagens ainda pouco específicas ou personalizadas. Na prática clínica atual, a maioria dos tratamentos ainda

são empíricos e baseados em terapias utilizadas em doenças autoimunes. O avanço na caracterização dos mecanismos fisiopatológicos das toxicidades provavelmente se traduzirá em um refinamento das abordagens terapêuticas nesse cenário. Por exemplo, dermatites imunomediadas podem estar relacionadas ao aumento de IL-6, IgE, infiltrado eosinofílico, e cada uma dessas fisiopatologias podem ser tratadas de forma individualizada com diferentes terapias.

Um crescente e contínuo desenvolvimento de bloqueadores de correceptores imunes, combinações e outras formas de imunoterapia é esperado para os anos seguintes, tornando o reconhecimento e manejo adequado de EAim ainda mais desafiador. A conscientização e educação de pacientes e

profissionais de saúde envolvidos no tratamento oncológico (nutricionistas, fisioterapeutas, profissionais de enfermagem, cuidadores), a educação continuada e atualização de diretrizes e o estímulo à abordagem multidisciplinar com especialistas nas respectivas áreas (dermatologistas, reumatologistas, gastroenterologistas, pneumologistas etc.) são cruciais para o sucesso terapêutico e redução do impacto dessas toxicidades. Por fim, fomentar pesquisas que busquem elucidar os mecanismos fisiopatológicos e criar registros multicêntricos nacionais e internacionais devem ser encorajados, pois representam ferramentas fundamentais para um melhor entendimento e manejo dos EAim.

**APLICATIVO  
IMUNOTOX**

Instale no seu celular o aplicativo Imunotox, desenvolvido pela SBOC, pesquise pelo evento adverso e conheça a conduta sugerida.

**ANDROID**

**iOS**

**DOWNLOAD**

# Material Suplementar

## Anexo 1. Abordagem e manejo: colite/diarreia

Colite/Diarreia			
Grau*	Manejo	Tratamento	Observações
1 menos de 4 evacuações/dia	Ambulatorial. Prosseguir tratamento com imunoterápico.	Observação/Sintomáticos (loperamida). Hidratação.	Manter vigilância. Controle laboratorial a cada aplicação.
2 4-6 evacuações/dia além do usual Dor abdominal ou muco/sangue nas fezes	Ambulatorial. Suspender/adiar aplicação do imunoterápico. Considerar colonoscopia em casos refratários.	Hidratação/correção de distúrbios hidroeletrólíticos. Se persistência por mais de 2-3 dias ou piora: prednisona VO 0,5-1,0 mg/kg (ou equivalente).	Reavaliação clínica a cada 3-5 dias, até melhora. Se piora, ajustar tratamento conforme gravidade/grau. Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4 - 6 semanas. Considerar profilaxias para infecções oportunistas e parasitoses. Considerar reintrodução do tratamento se dose de prednisona < 10 mg/dia, grau 1 ou resolução completa. Se em uso de combinação de anti-CTLA-4 e anti-PD-1/PD-L1, continuar apenas agente anti-PD-1/PD-L1.
3-4 7 ou mais evacuações/dia além do usual/incontinência Instabilidade/dor grave/sinais peritoneais/febres	Hospitalar. Suspender imunoterápico. Considerar colonoscopia. Considerar interconsulta.	Considerar suporte intensivo. Hidratação/correção de distúrbios hidroeletrólíticos. Metilprednisolona EV 1,0-2,0 mg/kg/dia (ou equivalente). Considerar profilaxias. Considerar infliximabe ou vedolizumabe se ausência de melhora em 3 dias; Vedolizumabe pode ser uma alternativa em casos refratários ou contra-indicação a infliximabe, bem como outros imunossupressores (exemplo: micofenolato). Antibioticoterapia empírica se febre/instabilidade hemodinâmica ou suspeita de coinfeção.	Corticoide venoso pode ser substituído por oral se melhora/estabilização clínica Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 6 semanas. Considerar profilaxias para infecções oportunistas e parasitoses. Grau 3: Considerar reintrodução do tratamento se dose de prednisona < 10 mg/dia, grau 1 ou resolução completa. Se em uso de combinação contendo anti-CTLA-4 e anti-PD-1/PD-L1, considerar continuar apenas agente anti-PD-1/PD-L1 Grau 4: Descontinuação definitiva do imunoterápico.

\*Conforme CTCAE v.4 / Em qualquer grau, excluir diagnósticos diferenciais, com destaque para diarreias infecciosas (ex: *Clostridium difficile*) / #Não utilizar infliximabe se suspeita de perfuração intestinal ou sepse – nessas situações, considerar micofenolato ou outro imunossupressor.

## Anexo 2. Abordagem e manejo: hepatite e/ou elevação de alanina aminotransferase/aspartato aminotransferase

Hepatite e/ou elevação de AST/ALT			
Grau*	Manejo	Tratamento	Observações
1 AST ou ALT até 3x LSN e/ou bilirrubinas até 1,5x LSN	Ambulatorial. Prosseguir tratamento com imunoterápico.	Observação.	Manter vigilância (controle laboratorial 1-2 vezes por semana). Controle laboratorial a cada aplicação. Se piora, ajustar tratamento conforme gravidade/grau.
2 AST ou ALT > 3 até 5x LSN ou bilirrubinas >1,5 até 3x LSN	Ambulatorial. Suspender/adiar aplicação do imunoterápico.	Se persistência por mais de 5-7 dias ou piora: prednisona VO 0,5-1,0 mg/kg (ou equivalente).	Reavaliação clínica/laboratorial a cada 3 dias até melhora. Se piora, ajustar tratamento conforme severidade/grau. Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4-6 semanas. Considerar profilaxias para infecções oportunistas e parasitoses. Considerar reintrodução do tratamento se dose de prednisona < 10 mg/dia, grau 1 ou resolução completa.
3 ou 4 AST ou ALT superior a 5x LSN e/ou bilirrubinas superiores a 3x LSN	Hospitalar. Suspender imunoterápico. Biópsia hepática não recomendada rotineiramente, mas pode ser considerada em casos selecionados. Considerar interconsulta.	Metilprednisolona EV 1,0-2,0 mg/kg/dia (ou equivalente). Considerar profilaxias. Considerar imunossupressor (micofenolato de mofetila 500-1000 mg 12/12h) se ausência de melhora em 3-5 dias. Antibioticoterapia empírica se febre/instabilidade hemodinâmica. Não utilizar infliximabe.	Monitorização a cada 24-48h. Corticoide venoso pode ser substituído por oral se melhora/estabilização clínica. Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4-6 semanas. Considerar profilaxias para infecções oportunistas e parasitoses. Descontinuação definitiva do imunoterápico**

\*Conforme CTCAE v.4/Em qualquer grau, excluir diagnósticos diferenciais com destaque para infecção por hepatites virais e uso de outras medicações (estatinas, antibióticos)/# - se hepatite grau 4, a dose recomendada de metilprednisolona EV é de 2 mg/kg/\*\*Considerar, em casos selecionados, atraso do imunoterápico e não suspensão definitiva, se AST/ALT até 8x LSN e/ou bilirrubinas até 5x LSN

LSN: limite superior da normalidade

### Anexo 3. Abordagem e manejo: eventos adversos pulmonares/pneumonite

Eventos adversos pulmonares/pneumonite			
Grau*	Manejo	Tratamento	Observações
1 Assintomático (Apenas alterações radiológicas)	Ambulatorial. Considerar suspender/ adiar aplicação do imunoterápico.	Observação.	Reavaliação clínica a cada 2-3 dias; controle por imagem em 2-3 semanas. Considerar reintrodução do tratamento se melhora ou resolução de alterações radiológicas. Se piora, ajustar tratamento conforme gravidade/grau.
2 Sintomático (com limitação das atividades diárias)	Ambulatorial. Suspender/adiar aplicação do imunoterápico. Considerar interconsulta.	Prednisona 1,0 mg/kg/dia (ou equivalente).	Reavaliação clínica a cada 1-2 dias; controle por imagem a cada 3 dias. Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4-6 semanas. Considerar profilaxias para infecções oportunistas e parasitoses. Considerar antibioticoterapia empírica. Considerar reintrodução do tratamento se grau 1 ou resolução completa. Se persistente após 2 semanas ou recorrente, considerar suspensão definitiva e tratamento como grau 3-4.
3-4 Sintomático (com limitação de autocuidado) ou ameaça à vida/ hipóxia	Hospitalar. Suspender imunoterápico. Considerar broncoscopia/biópsia pulmonar. Considerar interconsulta.	Considerar suporte intensivo/ oxigenioterapia. Metilprednisolona EV 2,0-4,0 mg/kg/dia (ou equivalente). Considerar profilaxias. Considerar infliximabe, micofenolato de mofetila ou ciclofosfamida se ausência de melhora em 48h. Antibioticoterapia empírica.	Corticoide venoso pode ser substituído por oral se melhora/ estabilização clínica. Considerar antibioticoterapia empírica. Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 6-8 semanas. Considerar profilaxias para infecções oportunistas e parasitoses Grau 3: Considerar reintrodução do tratamento em casos selecionados após resolução do quadro. Descontinuação definitiva do imunoterápico.

\*Conforme CTCAE v.4 /Em qualquer grau, excluir diagnósticos diferenciais com destaque para infecções respiratórias.



## Anexo 4. Abordagem e manejo de erupções cutâneas (rash) ou prurido

Manejo de erupção cutânea maculopapular e/ou prurido				
Grau*	Manejo	Tratamento tópico	Tratamento sistêmico	Observações
1(<10%SC) ou 2 (10-30% SC) tolerável	Ambulatorial. Prosseguir tratamento com imunoterápico.	Corticoide de baixa a média potência 2x/dia.  (mometasona, desonida)	Anti-histamínico VO (se prurido associado).	Reavaliação clínica a cada 1-2 semanas. Se piora/persistência, escalonar tratamento e considerar suspender/adiar aplicação.
2 (intolerável) 10-30% SC	Ambulatorial. Considerar suspender/adiar aplicação. Considerar biópsia cutânea. Considerar interconsulta.	Corticoide média/alta potência 2x/dia.  (betametasona creme 0,1%, valerato).	Anti-histamínico VO (se prurido associado).  Considerar agonistas dos receptores GABA (pregabalina, gabapentina) (se prurido associado).  Prednisona 0,5 -1,0 mg/kg/dia (ou equivalente).	Reavaliação clínica a cada 1-2 semanas. Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4 semanas. Considerar profilaxias. Considerar reintrodução do tratamento se grau 1 ou resolução completa.  Se piora/persistência ou se recorrente, escalonar tratamento.
3 >30% SC	Hospitalar. Suspender/adiar aplicação.  Interconsulta e biópsia cutânea recomendadas.	Corticoide alta potência 2x/dia  (betametasona, dipropionato)	Anti-histamínico VO.  Considerar agonistas dos receptores GABA (pregabalina, gabapentina), ou antagonista do receptor de NK-1, aprepitanto (se prurido associado).  Metilprednisolona EV 1,0-2,0 mg/kg/dia (ou equivalente) ou Prednisona 1,0-2,0 mg/kg/dia (ou equivalente). Considerar profilaxias.	Corticoide venoso pode ser substituído por oral se melhora/estabilização clínica.  Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4 semanas. Considerar profilaxias para infecções oportunistas e parasitoses.  Considerar reintrodução do tratamento se grau 1 ou resolução completa. Considerar suspensão definitiva se recorrente.
4 (Pápulas e/ou pústulas, NET, SSJ)	Hospitalar Suspender imunoterápico Interconsulta e biópsia cutânea recomendadas	Medidas de suporte e reestabelecimento de barreira cutânea.	Considerar suporte intensivo. Metilprednisolona EV 1,0-2,0 mg/kg/dia (ou equivalente).  Considerar agonistas dos receptores GABA (pregabalina, gabapentina), ou o antagonista do receptor de NK-1, aprepitanto (se prurido associado).  Antibioticoterapia empírica.	Corticoide venoso pode ser substituído por oral se melhora/estabilização clínica.  Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4 semanas. Considerar profilaxias para infecções oportunistas e parasitoses.  Suspensão definitiva da imunoterapia.

\*Conforme CTCAE v.4/Em qualquer grau, excluir diagnósticos diferenciais e recomendar cuidados básicos de hidratação e de fotoproteção.

SC: superfície corpórea; NET: necrose epidérmica tóxica; SSJ: síndrome de Stevens-Johnson.

## Anexo 5. Abordagem e manejo: endocrinopatias

Endocrinopatias			
Descrição*	Manejo	Tratamento	Observações**
Elevação assintomática de TSH	Ambulatorial. Prosseguir tratamento com imunoterápico. Considerar interconsulta.	Observação.	Manter vigilância. Controle laboratorial a cada aplicação. Se piora, ajustar tratamento conforme severidade/grau.
Hipertireoidismo	Ambulatorial em casos assintomáticos. Considerar hospitalização em casos sintomáticos. Recomendada interconsulta.	Considerar suspender/ adiar imunoterapia se sintomático.  Se sintomas, avaliar introdução de betabloqueador e demais medidas, como agentes antitireoideanos.	Manter vigilância e considerar possibilidade de hipotireoidismo após resolução de hipertireoidismo. Se hipertireoidismo persistente, avaliar doença de Graves e necessidade de tratamento. Considerar reintrodução do tratamento**
Endocrinopatia sintomática	Ambulatorial. Considerar suspender/ adiar aplicação. Considerar RM de hipófise. Recomendada interconsulta.	Iniciar reposição hormonal.  Prednisona 1,0-2,0 mg/kg VO ou metilprednisolona 1,0-2,0 mg/kg EV (ou equivalente) em casos de hipofisite com efeito de massa.  No caso de hipofisite, sempre iniciar corticoide dias antes de reposição de hormônio tireoideano devido ao risco de crise adrenal.	Reavaliação a cada 1-3 semanas. Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4 semanas. Considerar profilaxias para infecções oportunistas e parasitoses. Considerar reintrodução do tratamento**
Suspeita de crise adrenal	Hospitalar. Suspender/adiar aplicação. Recomendada interconsulta. Afastar sepse.	Suporte intensivo.  Hidratação/correção de distúrbios hidroeletrólíticos.  Reposição de glicocorticoides e mineralocorticoides.  Considerar antibioticoterapia empírica.	Monitorização a cada 24-48h. Via de administração da reposição hormonal pode ser ajustada após melhora. Considerar reintrodução do tratamento**

\*Em qualquer grau, excluir diagnósticos diferenciais/\*\*Considera-se aceitável a reintrodução do tratamento diante de endocrinopatias mesmo se grau 3 ou superior, desde que adequadamente controlada com reposição hormonal e assintomática/sem efeito de massa.

## Anexo 6. Abordagem e manejo: eventos adversos cardíacos

Eventos adversos cardíacos			
Grau*	Manejo	Tratamento	Observações
1 Alteração de marcadores de necrose miocárdica e/ou ECG	Suspender aplicação do imunoterápico. Considerar interconsulta.	Transferir pacientes para unidade coronariana em caso de aumento de troponina ou alterações em ECG.  Otimização de controle de doenças cardíacas (por exemplo: fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial).  Considerar início precoce de prednisona 1,0-2,0 mg/kg/dia (ou equivalente) a depender de alterações em exames.	Considerar suspensão definitiva mesmo em eventos grau 1.  Se piora, ajustar tratamento conforme gravidade/grau.
2 Alteração de exames com sintomas leves	Suspender aplicação do imunoterápico. Considerar interconsulta.	Transferir pacientes para unidade coronariana em caso de aumento de troponina ou alterações em ECG.  Otimização de controle de doenças cardíacas (por exemplo: fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial).  Prednisona 1,0-2,0 mg/kg/dia (ou equivalente).	Considerar suspensão definitiva.  Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4-6 semanas. Considerar profilaxias para infecções oportunistas e parasitoses.  Se piora, ajustar tratamento conforme gravidade/grau.
3-4 Descompensação cardíaca moderada/grave	Hospitalar. Suspender imunoterápico. Considerar interconsulta.	Considerar suporte intensivo.  Metilprednisolona EV 2,0-4,0 mg/kg/dia (ou equivalente). Considerar profilaxias.  Considerar infliximabe, micofenolato de mofetila ou tacrolimus se ausência de melhora em 48h.	Corticoide venoso pode ser substituído por oral se melhora/estabilização clínica.  Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 6-8 semanas. Considerar profilaxias para infecções oportunistas e parasitoses.  Descontinuação definitiva do imunoterápico.

\*Conforme CTCAE v.4/Em qualquer grau, excluir diagnósticos diferenciais.

## Anexo 7. Abordagem e manejo: eventos adversos hematológicos

Eventos adversos cardíacos			
Grau*	Manejo	Tratamento	Observações
1 Hb>10 g/dL; Plaquetas >75 mil	Prosseguir tratamento com imunoterápico. Considerar interconsulta.	Observação.  Considerar início precoce de Prednisona 1,0-2,0 mg/kg/dia (ou equivalente) a depender de sintomas e velocidade de instalação.	Manter vigilância.  Controle laboratorial a cada aplicação.  Se piora, ajustar tratamento conforme gravidade/grau.
2 Hb entre 10 e 8 g/dL; Plaquetas entre 75 e 50 mil	Suspender/adiar aplicação do imunoterápico. Considerar interconsulta.	Prednisona 1,0-2,0 mg/kg/dia (ou equivalente).	Considerar suspensão definitiva.  Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4-6 semanas. Considerar profilaxias para infecções oportunistas e parasitoses.  Se piora, ajustar tratamento conforme gravidade/grau.
3-4 Hb<8 g/dL; Plaquetas <50 mil	Hospitalar. Suspender imunoterápico. Considerar interconsulta. Considerar biópsia de medula óssea.	Considerar suporte intensivo.  Suporte transfusional.  Considerar rituximabe, micofenolato de mofetil, imunoglobulina EV ou plasmaferese se ausência de melhora em 48h.	Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 6-8 semanas. Considerar profilaxias para infecções oportunistas e parasitoses.  Descontinuação definitiva do imunoterápico.

\*Conforme CTCAE v.4/Em qualquer grau, excluir diagnósticos diferenciais

## Anexo 8. Abordagem e manejo: eventos adversos neurológicos

Eventos adversos neurológicos			
Grau*	Manejo	Tratamento	Observações
1 Leve (Sem alteração funcional)	Baixo limiar para suspensão do imunoterápico. Considerar interconsulta.	Observação.  Considerar início precoce de Prednisona 1,0-2,0 mg/kg/dia (ou equivalente) a depender de alterações em exames.	Considerar screening para Diabetes Mellitus, folato/B12, HIV, TSH, vasculites, histórico de alcoolismo.  Se piora, ajustar tratamento conforme gravidade/grau.
2 Moderado (sintomas causam alguma limitação funcional)	Suspender aplicação do imunoterápico. Considerar interconsulta.	Prednisona 1,0-2,0 mg/kg/dia (ou equivalente).	Considerar teste de função pulmonar e análise de líquido.  Considerar suspensão definitiva se refratariedade ou não melhora do quadro.  Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4-6 semanas. Considerar profilaxias para infecções oportunistas e parasitoses.  Se piora, ajustar tratamento conforme gravidade/grau.
3-4 Grave Limitação funcional / sintomas respiratórios	Hospitalar. Suspender imunoterápico. Considerar interconsulta.	Considerar suporte intensivo. Metilprednisolona EV 2,0-4,0 mg/kg/dia (ou equivalente). Considerar profilaxias.  Considerar imunoglobulina EV ou plasmaférese se ausência de melhora em 48h.  Piridostigmina pode ser benéfica em pacientes com miastenia gravis	Corticoide venoso pode ser substituído por oral se melhora/estabilização clínica.  Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 6-8 semanas. Considerar profilaxias.  Descontinuação definitiva do imunoterápico.

\*Conforme CTCAE v.4/Em qualquer grau, excluir diagnósticos diferenciais.

## Anexo 9. Abordagem e manejo: eventos adversos reumatológicos/ musculoesqueléticos

Eventos adversos reumatológicos			
Grau*	Manejo	Tratamento	Observações
1 Leve dor com sintomas inflamatórios	Prosseguir tratamento com imunoterápico.	Analgesia: Anti-inflamatório não esteroidal, dipirona, paracetamol	Manter vigilância. Considerar RX de articulação acometida para excluir sítio de metástase. Se piora, ajustar tratamento conforme gravidade/grau.
2 Dor moderada com sintomas inflamatórios; alguma limitação funcional	Suspender/adiar aplicação do imunoterápico. Considerar interconsulta.	Escalonar analgesia. Considerar corticoide intra-articular. Prednisona 10-20mg/dia (ou equivalente).	Considerar Ultrassonografia ou Ressonância Magnética de articulações mais acometidas. Considerar reintrodução do tratamento se grau 1 ou resolução completa. Se piora, ajustar tratamento conforme gravidade/grau.
3-4 Dor severa com sintomas inflamatórios e limitação funcional debilitante	Hospitalar. Suspender imunoterápico. Considerar interconsulta. Considerar biópsia de medula óssea	Prednisona 1,0-2,0 mg/kg/dia (ou equivalente). Metilprednisolona EV 2,0-4,0 mg/kg/dia (ou equivalente). Considerar profilaxias, se ausência de melhora. Considerar infliximabe ou drogas antirreumáticas modificadoras de doença (DMARDs) se ausência de melhora em 48h, bem como imunossupressores.	Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 6-8 semanas. Considerar profilaxias para infecções oportunistas e parasitoses. Considerar descontinuação definitiva do imunoterápico.

\*Conforme CTCAE v.4/Em qualquer grau, excluir diagnósticos diferenciais.

## Anexo 10. Abordagem e manejo: eventos adversos renais

Eventos adversos reumatológicos			
Grau*	Manejo	Tratamento	Observações
1 Cr >1,5x valor basal	Prosseguir tratamento com imunoterápico.	Observação.	Manter vigilância semanal da função renal. Rever hidratação, medicações, exame de urina. Se piora, ajustar tratamento conforme gravidade/grau.
2 Cr entre 1,5x e 3x valor basal	Suspender/adiar aplicação do imunoterápico. Avaliar biópsia renal. Considerar interconsulta.	Avaliar hidratação. Prednisona 1,0-2,0 mg/kg (ou equivalente).	Reavaliar Cr em 48-72h. Considerar Ultrassonografia Renal. Considerar reintrodução do tratamento se grau 1 ou resolução completa. Se piora, ajustar tratamento conforme gravidade/grau.
3-4 Cr >3x valor basal	Hospitalar. Suspender imunoterápico. Biópsia renal. Considerar interconsulta.	Metilprednisolona EV 2,0-4,0 mg/kg/dia (ou equivalente). Considerar profilaxias, se ausência de melhora.  Considerar infliximabe, ciclosporina, micofenolato de mofetila se ausência de melhora em 48h.	Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 6-8 semanas. Considerar profilaxias para infecções oportunistas e parasitoses.  Considerar descontinuação definitiva do imunoterápico.

\*Conforme CTCAE v.4/Em qualquer grau, excluir diagnósticos diferenciais.

\*\*Cr = Creatinina

## Apêndice 1. Medicamentos e doses mais frequentemente usados para manejo de eventos adversos imunomediados

Medicamento	Dose	Observação
Prednisona	0,5-2,0 mg/kg/dia por via oral.	Recomenda-se longo intervalo para retirada completa, usualmente de 4-6 semanas. Considerar profilaxias para infecções oportunistas.
Metilprednisolona	1,0-4,0 mg/kg/dia por via endovenosa.	Troca para corticoide oral deve ser considerada após estabilização do quadro. Recomenda-se longo intervalo para retirada completa, usualmente de 4-6 semanas. Considerar profilaxias para infecções oportunistas.
Micofenolato de mofetila	500-1000 mg 12/12h.	Uma vez iniciado, descontinuar se evento adverso à melhora e dose de prednisona 10 mg/dia ou inferior.
Infliximabe	5,0 mg/kg por via endovenosa a cada 2 semanas.	Não utilizar em casos de sepse, suspeita de perfuração intestinal ou toxicidade hepática.
Vedolizumabe	300 mg por via endovenosa (pode ser repetido após duas semanas).	Contraindicado em casos de sepse ou presença de infecções ativas graves, tais como tuberculose, citomegalovírus ou outras infecções oportunistas.
Imunoglobulina endovenosa	2,0 g/kg por 5 dias (0,4 g/kg/dia).	Terapia de manutenção pode ser necessária a depender do EAim e gravidade. Vigilância de função renal em pacientes com nefropatia.
Rituximabe	375 mg/m <sup>2</sup> semanalmente por 4 semanas ou 500 mg/m <sup>2</sup> a cada 2 semanas (realizar 2 doses).	Risco de reativação de vírus da hepatite B – recomenda-se realização de sorologia antes de iniciar tratamento.
Ciclosporina	2-5 mg/kg/dia IV ou VO de 12/12h	Dose a depender de toxicidade e grau.



**Apêndice 2. Potenciais conflitos de interesse dos autores envolvidos na elaboração das diretrizes nos 12 meses anteriores à publicação**

<b>Profissional</b>	<b>Participação em Advisory Board</b>	<b>Honorários para aulas/palestras/cursos</b>	<b>Apoio para viagens/participação de congressos/eventos médicos</b>	<b>Participação em projetos de pesquisa</b>	<b>Affiliations</b>
Alberto Julius Alves Wainstein	BMS e MSD	BMS, MSD, Roche e Sanofi	MSD, Roche e Sanofi	--	Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais e Hospital Mater Dei – Belo Horizonte
Aknar Freire de Carvalho Calabrich	AstraZeneca, Pfizer, Takeda, MSD, BMS, GSK e Janssen	AstraZeneca, Pfizer, Takeda, MSD, BMS, Janssen, Eli Lilly e Novartis	MSD, Eli Lilly, BMS e Janssen	Astrazeneca, Takeda e Eli Lilly	Clínica AMO
Andréia Cristina de Melo	BMS, MSD, Roche e GSK	BMS, MSD, Novartis, Roche, Sanofi, AstraZeneca, Libbs e GSK	BMS, MSD e Roche	Amgen, Eli Lilly, Clovis Oncology, Pierre Fabre, Sanofi, Pfizer, GSK, BMS, MSD, Novartis e Roche	Chefe da Divisão de Pesquisa Clínica e Desenvolvimento Tecnológico do Instituto Nacional de Câncer (INCA), Oncologista do Grupo Oncoclínicas – Rio de Janeiro
Antônio Carlos Buzaid	AstraZeneca, Astellas, BMS, Eisai, MSD, Novartis, Pfizer e Roche	--	--	AstraZeneca, Astellas, BMS, Eisai, MSD, Novartis, Pfizer e Roche	A Beneficência Portuguesa de São Paulo
Artur Katz	--	--	--	--	Hospital Sírio Libanês – São Paulo
Carlos Henrique dos Anjos	--	AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Pfizer e MDHealth	--	Janssen, Novartis, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Pfizer, Roche, Astellas, BMS, Merck e Puma.	Hospital Sírio Libanês – São Paulo

Profissional	Participação em Advisory Board	Honorários para aulas/palestras/cursos	Apoio para viagens/participação de congressos/eventos médicos	Participação em projetos de pesquisa	Affiliations
Carlos Gil Moreira Ferreira	--	--	--	--	Oncoclínicas – Rio de Janeiro
Clarissa Seródio da Rocha Baldotto	AstraZeneca, BMS, MSD, Roche, Janssen e Pfizer	AstraZeneca, BMS, MSD, Roche, Janssen, Novartis, Takeda e Pfizer	AstraZeneca, BMS, MSD e Roche	--	Oncologia D'Or – Rio de Janeiro
Clarissa Maria de Cerqueira Mathias	--	--	--	--	Oncoclínicas – Salvador
Elimar Elias Gomes	L'Oreal	BMS, MSD, Novartis, Eucerin, Roche, L'Oreal e Johnson&Johnson	--	Roche e Pierre Fabre	A Beneficência Portuguesa de São Paulo
Fernando Moura	--	Amgen, MSD e AstraZeneca	Astellas, AstraZeneca, BMS, MSD, Pfizer e Roche	Astellas, AstraZeneca, Bayer, BMS, Mylan, Pfizer e Roche	Hospital Israelita Albert Einstein
Gilberto de Castro Junior	BMS, MSD, AstraZeneca, Novartis, Roche, Sanofi-Aventis, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Merck, Bayer, Eli Lilly, TEVA, Yuhan, Amgen, Libbs, e Janssen	MSD, AstraZeneca, Roche, Pfizer, Bayer, Amgen, Janssen, Novartis, Boehringer Ingelheim, Merck, TEVA e BMS	MSD, AstraZeneca, Roche, Pfizer, Bayer, Novartis, Boehringer Ingelheim, Merck Serono e BMS	Bayer, Merck, BMS, MSD, Roche, AstraZeneca, Pfizer, GSK, Novartis, Eli Lilly, AstraZeneca, Janssen, Sanofi, Pfizer, BeiGene e Amgen	Hospital Sírio Libanês e ICESP – São Paulo
Guilherme Harada	--	MSD, AstraZeneca	AstraZeneca e Takeda	Janssen e Amgen	Hospital Sírio Libanês – São Paulo
Guilherme Nader Marta	--	--	Roche e Bayer	Roche	--

<b>Profissional</b>	<b>Participação em Advisory Board</b>	<b>Honorários para aulas/palestras/cursos</b>	<b>Apoio para viagens/participação de congressos/eventos médicos</b>	<b>Participação em projetos de pesquisa</b>	<b>Affiliations</b>
Gustavo dos Santos Fernandes	Roche, BMS, MSD, Bayer, Servier e Boehringer Ingelheim	--	--	--	Hospital Sírio Libanês – Brasília
Mariana Tosello Laloni	--	--	--	--	Oncoclínicas – São Paulo
Paulo Marcelo Gehm Hoff	--	--	--	--	Oncologia D'Or e ICESP – São Paulo
Rodrigo Ramella Munhoz	Bayer, Daiichi-Sankyo, BMS, MSD e Sanofi	Bayer, Daiichi-Sankyo, BMS, MSD, Novartis, Merck e Sanofi	BMS	Bayer, BMS, Merck, MSD, Novartis e Roche	Hospital Sírio Libanês e ICESP – São Paulo
Romualdo Barroso de Souza	AstraZeneca, Eli Lilly, Libbs, MSD e Roche	BMS, Bard Access, Eli Lilly, Libbs, Novartis, Pfizer, MSD e Roche	Roche, Eli Lilly, Daiichi-Sankyo e MSD	Roche e BMS	Hospital Sírio-Libanês e Instituto Hospital de Base – Brasília
Sergio Jobim de Azevedo	--	--	--	--	Oncoclínicas – Porto Alegre
Vladmir C. C. de Lima	BMS, Amgen, Merck-Serono, Janssen, AstraZeneca, MSD e Novartis	Amgen, AstraZeneca, BMS, GSK, Novartis, MDHealth e MSD	BMS, AstraZeneca, Eli Lilly e MSD	BMS (destinado à instituição)	A.C.Camargo Cancer Center
William Nassib William Junior	AstraZeneca, Roche, BMS, Sanofi, Janssen, Pfizer, Novartis, MSD e Takeda	Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck, AstraZeneca, Roche, BMS, Sanofi, Janssen, Pfizer, Novartis, MSD e Takeda	AstraZeneca, Roche, BMS, Eli Lilly, MSD e Takeda	AstraZeneca, Roche, BMS e MSD	A Beneficência Portuguesa de São Paulo

# REFERÊNCIAS

1. HODI, F. S. *et al.* Abstract CT001: Durable, long-term survival in previously treated patients with advanced melanoma (MEL) who received nivolumab (NIVO) monotherapy in a phase I trial. **Cancer Research**, v. 76, n. 14 Supplement, p. CT001, 2016. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2016-CT001
2. RIBAS, A. *et al.* Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. **JAMA**, v. 315, n. 15, p. 1600-9, 2016. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4059>
3. LE, D. T. *et al.* PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 26, p. 2509-20, 2015. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1500596>
4. BRAHMER, J. *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 2, p. 123-35, 2015. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1504627>
5. ROSENBERG, J. E. *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. **The Lancet**, v. 387, n. 10031, p. 1909-20, 2016. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00561-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00561-4)
6. WAINSTEIN, A. J. *et al.* Brazilian guidelines for the management of immune-related adverse events associated with checkpoint inhibitors. **Braz J Oncol.**, v. 13, n. 43, p. 1-15, 2017.
7. DAS, S.; JOHNSON, D. B. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. **Journal for immunotherapy of cancer**, v. 7, n. 1, p. 306, 2019. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0805-8>
8. POSTOW, M. A.; SIDLOW, R.; HELLMANN, M. D. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 2, p. 158-68, 2018. <https://doi.org/10.1056/nejmra1703481>
9. WANG, Y. *et al.* Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Oncology**, v. 5, n. 7, p. 1008-19, 2019. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0393>
10. ABDEL-WAHAB, N.; SHAH, M.; SUAREZ-ALMAZOR, M. E. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade in Patients with Cancer: A Systematic Review of Case Reports. **PLOS ONE**, v. 11, n. 7, e0160221, 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160221>
11. DUAN, J. *et al.* Use of Immunotherapy With Programmed Cell Death 1 vs Programmed Cell Death Ligand 1 Inhibitors in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Oncology**, v. 6, n. 3, p. 375-84, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.5367>
12. CHAMPIAT, S. *et al.* Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. **Annals of Oncology**, v. 27, n. 4, p. 559-74, 2016. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv623>
13. BOUTROS, C. *et al.* Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 13, n. 8, p. 473-86, 2016. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.58>
14. ROBERT, C. *et al.* Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. **New England Journal of Medicine**, v. 72, n. 26, p. 2521-32, 2015. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1503093>
15. LARKIN, J. *et al.* Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 1, p. 23-34, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoal504030
16. CARRETERO-GONZÁLEZ, A. *et al.* Comparative safety analysis of immunotherapy combined with chemotherapy versus monotherapy in solid tumors: a meta-analysis of randomized clinical trials. **Oncotarget**, v.10, n. 35, p. 3294-301, 2019. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26908>
17. HODI, F. S. *et al.* Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 8, p. 711-23, 2010. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1003466>
18. WEBER, J. S. *et al.* Safety profile of nivolumab (NIVO) in patients (pts) with advanced melanoma (MEL): A pooled analysis. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 15\_suppl, p. 9018, 2015. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.66.1389>
19. SONG, Y.; FU, Y.; XIE, Q.; ZHU, B.; WANG, J.; ZHANG, B. Anti-angiogenic Agents in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors: A Promising Strategy for Cancer Treatment. **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. 1956, 2020. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01956>
20. WANG, D. Y. *et al.* Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Oncology**, v. 4, n. 12, p. 1721-8, 2018. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3923>
21. ZHOU, X.; YAO, Z.; YANG, H.; LIANG, N.; ZHANG, X.; ZHANG, F. Are immune-related adverse events associated with the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer? A systematic review and meta-analysis. **BMC Medicine**, v. 18, n. 1, p. 87, 2020. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01549-2>
22. HUSSAINI, S. *et al.* Association between immune-related side effects and efficacy and benefit of immune checkpoint inhibitors - a systematic review and meta-analysis. **Cancer Treatment Reviews**, p. 102134, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102134>
23. MICHOT, J. M. *et al.* Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. **European Journal of Cancer**, v. 54, p. 139-48, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.11.016>
24. WEBER, J. S.; YANG, J. C.; ATKINS, M. B.; DISIS, M. L. Toxicities of Immunotherapy for the Practi-

- tioner. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 18, p. 2092-9, 2015. <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.60.0379>
25. FECHER, L. A.; AGARWALA, S. S.; HODI, F. S.; WEBER, J. S. Ipilimumab and Its Toxicities: A Multidisciplinary Approach. **The Oncologist**, v. 18, n. 6, p. 733-43, 2013. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0483>
  26. KOTTSCHADE, L. *et al.* A multidisciplinary approach to toxicity management of modern immune checkpoint inhibitors in cancer therapy. **Melanoma Research**, v. 6, n. 5, 2016. <https://doi.org/10.1097/cmr.0000000000000273>
  27. EIGENTLER, T. K. *et al.* Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. **Cancer Treatment Reviews**, v. 45, p. 7-18, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.02.003>
  28. LEONARDI, G. C. *et al.* Safety of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors Among Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Preexisting Autoimmune Disorders. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 19, p. 1905-12, 2018. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.77.0305>
  29. ABDEL-WAHAB, N.; SHAH, M.; LOPEZ-OLIVO, M. A.; SUAREZ-ALMAZOR, M. E. Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease. **Annals of Internal Medicine**, v. 168, n. 2, p. 121-30, 2018. <https://doi.org/10.7326/m17-2073>
  30. LAURA, C. K.; SHAILENDER, B.; JOHN, A. T.; PETROS, G. Preexisting Autoimmune Disease: Implications for Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Solid Tumors. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw**, v. 17, n. 6, p. 750-7, 2019. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.7310>
  31. CORTELLINI, A. *et al.* Clinical Outcomes of Patients with Advanced Cancer and Pre-Existing Autoimmune Diseases Treated with Anti-Programmed Death-1 Immunotherapy: A Real-World Transverse Study. **The Oncologist**, v. 24, n. 6, e327-e37, 2019. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0618>
  32. ARBOUR, K. C. *et al.* Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 28, p. 2872-8, 2018. <https://doi.org/10.1200/jco.2018.79.0006>
  33. DRAKAKI, A. *et al.* Association of systemic corticosteroids with overall survival in patients receiving cancer immunotherapy for advanced melanoma, non-small cell lung cancer or urothelial cancer in routine clinical practice. **Annals of Oncology**, v. 30, n. 11, xi16-xi7, 2019. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz449.001>
  34. HORVAT, T. Z. *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. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 2, p. 3193-8, 2015. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.60.8448>
  35. WEBER, J. S. *et al.* Management of gastrointestinal (GI) toxicity associated with nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or IPI alone in phase II and III trials in advanced melanoma (MEL). **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 15\_suppl, p. 9523, 2017. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.9523
  36. SCHADENDORF, D. *et al.* Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 34, p. 3807-14, 2017. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.73.2289>
  37. LEIGHL, N. *et al.* (eds.). Pembrolizumab for NSCLC: immune-mediated adverse events and corticosteroid use. **Journal of Thoracic Oncology**. New York, NY: Elsevier Science Inc., 2015.
  38. RAVI, S. *et al.* Ipilimumab administration for advanced melanoma in patients with pre-existing Hepatitis B or C infection: a multicenter, retrospective case series. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, v. 2, n. 1, p. 33, 2014. <https://doi.org/10.1186/s40425-014-0033-1>
  39. EL-KHOUEIRY, A. B. *et al.* Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. **The Lancet**, v. 389, n. 10088, p. 2492-502, 2017. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31046-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31046-2)
  40. COOK, M. R.; KIM, C. Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With HIV Infection and Advanced-Stage Cancer: A Systematic Review. **JAMA Oncology**, v. 5, n. 7, p. 1049-54, 2019. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6737>
  41. LIPSON, E. J.; BODELL, M. A.; KRAUS, E. S.; SHARFMAN, W. H. Successful Administration of Ipilimumab to Two Kidney Transplantation Patients With Metastatic Melanoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, n. 19, e69-e71, 2014. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.49.2314>
  42. ABDEL-WAHAB, N. *et al.* Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: an institutional experience and a systematic review of the literature. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, v. 7, n. 1, p. 106, 2019. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0585-1>
  43. NISHIJIMA, T. F.; MUSS, H. B.; SHACHAR, S. S.; MOSCHOS, S. J. Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: A systematic review and meta-analysis. **Cancer Treatment Reviews**, v. 45, p. 30-7, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.02.006>
  44. ELIAS, R.; GIOBBIE-HURDER, A.; MCCLEARY, N. J.; OTT, P.; HODI, F. S.; RAHMA, O. Efficacy of PD-1 &

- PD-L1 inhibitors in older adults: a meta-analysis. **Journal for Immunotherapy of Cancer**, v. 6, n. 1, p. 26, 2018. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0336-8>
45. DECOSTER, L. *et al.* Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. **Annals of Oncology**, v. 26, n. 2, p. 288-300, 2015. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu210>
46. SIMONAGGIO, A. *et al.* Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. **JAMA Oncology**, v. 5, n. 9, p. 1310-7, 2019. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1022>
47. SANTINI, F. C. *et al.* Safety and Efficacy of Re-treating with Immunotherapy after Immune-Related Adverse Events in Patients with NSCLC. **Cancer Immunology Research**, v. 6, n. 9, p. 1093, 2018. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-17-0755>
48. SPAIN, L.; DIEM, S.; LARKIN, J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. **Cancer Treatment Reviews**, v. 44, p. 51-60, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.02.001>
49. NAIDOO, J. *et al.* Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. **Annals of Oncology**, v. 26, n. 12, p. 2375-91, 2015. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv383>
50. WEBER, J. S.; DUMMER, R.; DE PRIL, V.; LEBBÉ, C.; HODI, F. S.; INVESTIGATORS ftM-. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab. **Cancer**, v. 119, n. 9, p. 1675-82, 2013. <https://doi.org/10.1002/cncr.27969>
51. GONZALEZ, R. S.; SALARIA, S. N.; BOHANNON, C. D.; HUBER, A. R.; FEELY, M. M.; SHI, C. PD-1 inhibitor gastroenterocolitis: case series and appraisal of 'immunomodulatory gastroenterocolitis'. **Histopathology**, v. 70, n. 4, p. 558-67, 2017. <https://doi.org/10.1111/his.13118>
52. ABU-SBEIH, H. *et al.* Early introduction of selective immunosuppressive therapy associated with favorable clinical outcomes in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis. **Journal for Immunotherapy of Cancer**, v. 7, n. 1, p. 93, 2019. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0577-1>
53. GEUKES FOPPEN, M. H. *et al.* Immune checkpoint inhibition-related colitis: symptoms, endoscopic features, histology and response to management. **ESMO Open**, v. 3, n. 1, e000278, 2018. <https://dx.doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000278>
54. ZOU, F. *et al.* Comparative study of vedolizumab and infliximab treatment in patients with immune-mediated diarrhea and colitis. **The American College of Gastroenterology**, v. 115, p. S68, 2020. doi: 10.14309/ajg.0000000000000848
55. BERGQVIST, V. *et al.* Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. **Cancer Immunology, Immunotherapy**, v. 66, n. 5, p. 581-92, 2017. <https://doi.org/10.1007/s00262-017-1962-6>
56. KUMAR, V.; CHAUDHARY, N.; GARG, M.; FLOUDAS, C. S.; SONI, P.; CHANDRA, A. B. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, p. 49, 2017. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00049>
57. POSTOW, M. A. *et al.* Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 21, p. 2006-17, 2015. <https://dx.doi.org/10.1056%2FNEJMoa1414428>
58. PEERAPHATDIT, T.; WANG, J.; ODENWALD, M. A.; HU, S.; HART, J.; CHARLTON, M. R. Hepatotoxicity From Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Management Recommendation. **Hepatology**, v. 72, n. 1, p. 315-29, 2020. <https://doi.org/10.1002/hep.31227>
59. REYNOLDS, K.; THOMAS, M.; DOUGAN, M. Diagnosis and Management of Hepatitis in Patients on Checkpoint Blockade. **The Oncologist**, v. 23, n. 9, p. 991-7, 2018. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0174>
60. SURESH, K. *et al.* Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Immunotherapy: Incidence and Risk Factors. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 13, n. 12, p. 1930-9, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.2035>
61. SHIMOKAWAJI, T. *et al.* Clinical characteristics of nivolumab-induced radiation recall pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer: A multicenter real-world analysis of 669 patients. **Journal of Clinical Oncology**, v. 38, n. 5\_suppl, p. 88, 2020. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.5\_suppl.88
62. SHAVERDIAN, N. *et al.* Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. **The Lancet Oncology**, v. 18, n. 7, p. 895-903, 2017. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30380-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30380-7)
63. ANTONIA, S. J. *et al.* Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 24, p. 2342-50, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1809697
64. SIBAUD, V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 19, n. 3, p. 345-61, 2018. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0336-3>
65. PHILLIPS, G. S. *et al.* Treatment Outcomes of Immune-Related Cutaneous Adverse Events. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 30, p. 2746-58, 2019. <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.18.02141>
66. BARROSO-SOUSA, R. *et al.* Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different

Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Oncology**, v. 4, n. 2, p. 173-82, 2018. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3064>

67. TEULINGS, H-E. 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. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 7, p. 773-81, 2015. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.57.4756>
68. MORGANSTEIN, D. L. et al. Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma. **Clinical Endocrinology**, v. 86, n. 4, p. 614-20, 2017. <https://doi.org/10.1111/cen.13297>
69. CUKIER, P.; SANTINI, F.; SCARANTÌ, M.; HOFF, A. O. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. **Endocrine-Related**, v. 24, n. 12, p. T331-T47, 2017. <https://doi.org/10.1530/erc-17-0358>
70. CLOTMAN, K.; JANSSENS, K.; SPENCENIER, P.; WEETS, I.; DE BLOCK, C. E. M. Programmed Cell Death-1 Inhibitor-Induced Type 1 Diabetes Mellitus. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 103, n. 9, p. 3144-54, 2018. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00728>
71. JOHNSON, D. B. et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 18, p. 1749-55, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoal609214
72. UPADHRASTA, S.; ELIAS, H.; PATEL, K.; ZHENG, L. Managing cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitors. **Chronic diseases and translational medicine**, v. 5, n. 1, p. 6-14, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2019.02.004>
73. DAVIS, E. J. et al. Hematologic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. **The Oncologist**, v. 24, n. 5, p. 584-8, 2019. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0574>
74. ANSELL, S. M. et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. **The New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 4, p. 311-9, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoal411087
75. CUZZUBBO, S. et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. **European Journal of Cancer**, v. 73, p. 1-8, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.001>
76. KAO, J. C. et al. Neurological Complications Associated With Anti-Programmed Death 1 (PD-1) Antibodies. **JAMA Neurology**, v. 74, n. 10, p. 1216-22, 2017. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.1912>
77. SPAIN, L. et al. Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: a single centre experience and review of the literature. **Annals of Oncology**, v. 28, n. 2, p. 377-85, 2017. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw558>
78. YSHII, L. M.; HOHLFELD, R.; LIBLAU, R. S. Inflammatory CNS disease caused by immune checkpoint inhibitors: status and perspectives. **Nature Reviews Neurology**, v. 13, n. 12, p. 755-63, 2017. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.144>
79. SUAREZ-ALMAZOR, M. E.; KIM, S. T.; ABDEL-WAHAB, N.; DIAB, A. Review: Immune-Related Adverse Events With Use of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Cancer. **Arthritis & Rheumatology**, v. 69, n. 4, p. 687-99, 2017. <https://doi.org/10.1002/art.40043>
80. CAPPELLI, L. C.; GUTIERREZ, A. K.; BINGHAM, C. O.; 3RD, SHAH, A. A. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. **Arthritis Care & Research**, v. 69, n. 11, p. 1751-63, 2017. <https://doi.org/10.1002/acr.23177>
81. BELKHIR, R. et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 76, n. 10, p. 1747, 2017. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211216>
82. BENESOVA, K.; LORENZ, H-M.; LEIPE, J.; JORDAN, K. How I treat cancer: treatment of rheumatological side effects of immunotherapy. **ESMO open**, v. 4, n. Suppl 4, e000529-e, 2019. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000529>
83. BENESOVA, K. et al. 18090 TRheuma registry provides real world data on rheumatic immune-related adverse events. **Annals of Oncology**, v. 31, n. 4, S1046, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1456>
84. FANG, T.; MABERLEY, D. A.; ETMINAN, M. Ocular adverse events with immune checkpoint inhibitors. **Journal of Current Ophthalmology**, v. 31, n. 3, p. 319-22, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.joco.2019.05.002>
85. BOMZE, D.; MEIRSON, T.; HASAN ALI, O.; GOLDMAN, A.; FLATZ, L.; HABOT-WILNER, Z. Ocular Adverse Events Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Comprehensive Pharmacovigilance Analysis. **Ocular Immunology and Inflammation**, p. 1-7, 2020. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1773867>
86. BOMZE, D.; HASAN ALI, O.; BATE, A.; FLATZ, L. Association Between Immune-Related Adverse Events During Anti-PD-1 Therapy and Tumor Mutational Burden. **JAMA Oncology**, v. 5, n. 11, p. 1633-5, 2019. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3221>
87. JING, Y. et al. Multi-omics prediction of immune-related adverse events during checkpoint immunotherapy. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 4946, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18742-9>

## CARTA DE AUTORIZAÇÃO DE REPLICAÇÃO DE ARTIGO

A *Brazilian Journal of Oncology* (BJO), ISSN 2526-8732, autoriza a publicação gratuita da íntegra do artigo intitulado: *Updated Brazilian Guidelines for the Management of Immune-related Adverse Events Associated with Checkpoint Inhibitors - Edition 2.0*, dos autores Aknar Calabrich; Alberto Julius Wainstein; Andréia Cristina de Melo; Antonio Carlos Buzaid; Artur Katz; Carlos Gil Ferreira; Carlos Henrique dos Anjos; Clarissa Baldotto; Clarissa Maria de Cerqueira Mathias; Elimar Elias Gomes; Fernando Moura; Gilberto de Castro Junior; Guilherme Harada; Guilherme Nader Marta; Gustavo dos Santos Fernandes; Luiza Dib Batista Bugiato Faria; Mariana Lalon; Paulo Marcelo Gehm Hoff; Rodrigo Ramella Munhoz; Romualdo Barroso de Sousa; Sergio Jobim de Azevedo; Vladimir Cláudio Cordeiro de Lima; William Nassib William Junior, no site da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), associação civil, científica, de âmbito nacional, sem fins lucrativos, inscrita no CNPJ sob o nº 18.274.290/0001-27, com sede na cidade de São Paulo.

Sponsored by: \_\_\_\_\_



Para a replicação do documento, o editor da BJO concorda em ceder os direitos autorais, além do direito à tradução livre do artigo, que foi publicado originalmente em inglês. Os autores relacionados se responsabilizam publicamente pelo conteúdo científico e cognitivo do documento.

São Paulo, 08 de novembro de 2021.



---

**Dr. Jorge Sabbaga**  
Editor Executivo da *Brazilian Journal of Oncology*

Sponsored by: \_\_\_\_\_



---

A SBOC reserva todos os direitos autorais deste documento, que é disponibilizado gratuitamente ao público da entidade e demais interessados. Sua reprodução com fins comerciais é expressamente proibida, sujeitando-se o infrator às penalidades cíveis e criminais cabíveis.

---

Outras reproduções devem ser solicitadas diretamente à [SBOC](#).

---