

Artigo Original

Open Access

Caracterização e avaliação de reações imunomediadas dermatológicas associadas a inibidores de checkpoint: um estudo observacional, longitudinal e retrospectivo em um serviço de oncologia de Salvador/BA

Leonardo Bonfim ALMEIDA¹ , Nathalie Ribeiro WINGERT¹ , Islania Almeida BARBOSA² 

¹Universidade Federal da Bahia, Departamento de Farmácia, Salvador, Brasil; ²Clínica AMO, Salvador, Brasil

Autor correspondente: Almeida LB, 55leonardo.almeida@gmail.com

Submetido em: 29-02-2024 Reapresentado em: 24-05-2024 Aceito em: 03-06-2024

Revisão por pares duplo-cego

Resumo

Objetivo: Avaliar as reações imunomediadas dermatológicas em pacientes tratados com inibidores de checkpoint em um centro oncológico de Salvador-BA. **Método:** Foi realizado um estudo observacional, longitudinal, retrospectivo, descritivo e não controlado, em pacientes submetidos ao tratamento com inibidores de checkpoint (n = 72), durante o período de jan/2021 até dez/2021. Após os critérios de exclusão, o tamanho amostral do estudo resultou em 69 pacientes. Planilhas eletrônicas da ferramenta Excel (*Microsoft*[®]) foram utilizadas para tratamento dos dados e análise estatística. A identificação e mensuração da gravidade das toxicidades seguiram os Critérios Comuns de Toxicidade, conforme definidos pelo *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), versão 5.0. **Resultados:** A investigação constatou 84 reações imunomediadas dermatológicas ocorridas em 44 pacientes (63,77%), com maior frequência para pele seca (37%), rash maculopapular (26%) e prurido (20%). O regime com maior incidência de reações foi aquele que incluía o pembrolizumabe, com 47 ocorrências. A gravidade das toxicidades imunomediadas dermatológicas variou de grau 1 a grau 2, indicando um bom perfil de segurança para esses medicamentos. As principais estratégias de gerenciamento incluíram o uso de emolientes, aumento da ingestão de líquidos e a administração de anti-histamínicos e corticosteroides. **Conclusão:** Os achados deste estudo são consonantes com as evidências da literatura clínica e destacam a importância da compreensão aprofundada dos fatores relacionados à toxicidade da imunoterapia, de maneira a detectar prematuramente essas reações, otimizando o manejo e prevenindo complicações mais graves.

Palavras-chave: câncer, imunoterapia, anticorpos monoclonais, eventos adversos.

Characterization and evaluation of dermatological immune-mediated reactions associated with checkpoint inhibitors: an observational, longitudinal and retrospective study in an oncology service in Salvador/BA

Abstract

Objective: To evaluate dermatological immune-mediated reactions in patients treated with checkpoint inhibitors at an oncology center in Salvador-BA. **Method:** An observational, longitudinal, retrospective, descriptive, and uncontrolled study was carried out in patients undergoing treatment with checkpoint inhibitors, during the period from Jan/2021 to Dec/2021. After applying the exclusion criteria, the study's sample size resulted in 69 patients. Electronic spreadsheets from the Excel tool (*Microsoft*[®]) were used for data processing and statistical analysis. The identification and measurement of the severity of toxicities followed the Common Toxicity Criteria, as defined by the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0. **Results:** The investigation found 84 immune-mediated dermatological reactions occurring in 44 patients (63.77%), with the most frequent being dry skin (37%), maculopapular rash (26%), and itching (20%). The regimen with the highest incidence of reactions was the one that included pembrolizumab, with 47 occurrences. The severity of dermatological immune-mediated toxicities ranged from grade 1 to grade 2, indicating a good safety profile for these medications. Key management strategies included the use of emollients, increased fluid intake, and administration of antihistamines and corticosteroids. **Conclusion:** The findings of this study are aligned with the evidence from the clinical literature and highlight the importance of in-depth understanding of factors related to immunotherapy toxicity, in order to detect these reactions prematurely, optimizing management and preventing more serious complications.

Key words: cancer, immunotherapy, monoclonal antibodies. adverse events.



Introdução

Ao longo dos séculos, o câncer tem sido uma doença que afeta de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes acometidos. Apesar dos avanços em várias abordagens de tratamento como a radioterapia, cirurgia e quimioterapia convencional, a complexidade multifatorial, resistência às drogas e a rápida disseminação por parte das células neoplásicas, têm limitado a eficácia dessas estratégias consideradas tradicionais. Com o advento das novas tecnologias farmacêuticas e um entendimento mais aprofundado da imunidade antitumoral, novas terapias puderam ser implementadas, incluindo a imunoterapia que revolucionou a terapêutica antineoplásica¹⁻².

Um dos componentes essenciais desse arsenal terapêutico contemporâneo são os inibidores de checkpoints imunológicos, que têm demonstrado significativos benefícios na abordagem contra o câncer. Esses agentes são proteínas que restringem componentes regulatórios imunológicos e desempenham um papel fundamental na reativação das repostas imunes contra as células cancerígenas. Entre eles, destacam-se a inibição da proteína de morte celular programada 1 (PD-1) e seus ligantes (PD-L1 e PD-L2), assim como o antígeno 4 (CTLA-4), associado aos linfócitos T citotóxicos. Essa abordagem terapêutica representa um marco importante no tratamento do câncer, ampliando as opções de tratamento disponíveis³.

Os principais inibidores de checkpoint aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) são Ipilimumabe, Nivolumabe, Pembrolizumabe, Toripalimabe, Retifanlimabe, Dostarlimabe, Atezolizumabe, Durvalumabe e Avelumabe⁴⁻⁸. Apesar da ampla aplicabilidade nos mais diversos tipos de cânceres e resultados promissores na extensão da sobrevivência, é relevante destacar que o uso desses medicamentos tem sido associado à ocorrência de alguns eventos, denominados reações adversas imunomediadas. Estes eventos podem afetar qualquer sistema de órgãos, principalmente os tecidos cutâneos, musculoesqueléticos, endócrinos, intestinais e pulmonares^{3,9}. É descrito que os eventos mais comuns são os dermatológicos e costumam ser os primeiros a se manifestarem. A maioria dessas reações costuma alternar entre grau leve a moderado, de acordo com a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)¹⁶. Além disso, apresentam uma frequência superior em monoterapia com inibidor de CTLA-4 quando comparado a inibidores de PD-1/PD-L1¹⁰.

Essas reações adversas imunomediadas impactam profundamente a qualidade de vida dos pacientes e podem afetar a eficácia do tratamento com inibidores de checkpoint devido aos efeitos limitantes na dose. As reações adversas imunomediadas cutâneas são os eventos mais frequentes e os primeiros a surgir em pacientes que recebem essa classe de medicamento. Portanto, compreender suas características clínico patológicas e desenvolver estratégias de manejo direcionadas e eficazes é fundamental para uma prática oncodermatológica bem-sucedida¹⁰. Afinal, muitos desses inibidores de checkpoint são relativamente novos e existe uma preocupação sobre os efeitos a longo prazo desses agentes, incluindo o potencial para reações imunomediadas tardias e o impacto na função imunológica geral.

Nesse contexto, o presente estudo tem como propósito realizar uma avaliação abrangente das reações imunomediadas dermatológicas em pacientes submetidos ao tratamento com inibidores de checkpoint, sendo possível identificar as principais reações adversas dermatológicas associadas, mensurar quais as mais incidentes, traçar o perfil dos pacientes na ocorrência

dessas reações e registrar as principais condutas tomadas no manejo desses eventos. A partir de tais informações, será possível compreender melhor os desafios associados às reações dermatológicas e implementar estratégias de gerenciamento apropriadas, no intuito de otimizar a eficácia do tratamento e minimizar os impactos adversos sobre a experiência do paciente.

Métodos

Estudo observacional, longitudinal, retrospectivo, descritivo e não controlado, conduzido em pacientes de faixa etária adulta, de ambos os sexos, acometidos com câncer, que fizeram tratamento com inibidores de checkpoint em um centro oncológico de Salvador, Bahia.

Foram analisadas informações sociodemográficas, existência de outras comorbidades, utilização de outros medicamentos (que poderiam ser fatores confundidores), possíveis interações medicamentosas, informações referentes ao protocolo de tratamento, triagem de toxicidades, suas graduações e manejo, além do tipo de neoplasia e hábitos de vida. Foram investigados pacientes com diagnóstico de câncer e em tratamento com inibidores de checkpoint entre os períodos de janeiro de 2021 até dezembro 2021. Aqueles pacientes que já haviam iniciado o protocolo antes do período em questão, desde que tenham mantido continuidade no tratamento ao longo do ano de 2021, também foram selecionados. Essa abordagem foi adotada a fim de garantir uma análise temporal consistentemente relevante. Excluiu-se os pacientes que não possuíam dados suficientes para identificação e mensuração das reações. Ademais, o tamanho da amostra foi determinado por conveniência, em virtude da disponibilidade do número de participantes por protocolo de tratamento e recursos disponíveis. Para que se minimizasse possíveis vieses, as comparações estabelecidas foram realizadas levando em consideração características similares entre grupos.

Planilhas eletrônicas a partir do programa Excel, versão 2308 da Microsoft, foram utilizadas para tratamento dos dados e análise estatística. Iniciou-se com uma revisão dos principais efeitos adversos dos medicamentos utilizados pelos pacientes, para reduzir a chance de interferência estatística da polifarmácia no estudo. Além disso, no que diz respeito a possíveis vieses da pesquisa, outros estudos que fizeram a associação entre o uso de inibidores de checkpoint e reações dermatológicas, evidenciaram que existe uma incidência menor para outros tratamentos ou protocolos, sobretudo do ponto de vista mecânico pelo qual ele se discorre.

Para a análise da incidência, calculou-se o risco relativo com base nos participantes que apresentaram o desfecho em relação ao total de participantes que seguiram o protocolo. A taxa de reações foi determinada pelo número de participantes que experimentaram o evento em comparação com o total de participantes do estudo. A identificação e mensuração da gravidade das toxicidades seguiram os Critérios Comuns de Toxicidade, conforme definidos pelo *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) – versão 5.0, desenvolvido pelo *National Cancer Institute* (NCI) e *National Institutes of Health* (NIH) dos Estados Unidos. Essa versão foi publicada em novembro de 2017 (CTEP, 2017). A graduação dos eventos adversos de acordo com o CTCAE, ocorre em uma escala de 1 a 5, no qual o grau 1 representa toxicidades leves e o grau 5 corresponde a situações de óbito.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia, com parecer enumerado em 5.756.057, CAAE: 62083922.5.0000.8035.



Resultados

A amostra foi composta por 72 pacientes. Destes, 3 foram excluídos devido à ausência de dados em prontuário ou realização de ciclos do protocolo em outra instituição. Os pacientes do estudo tinham idade entre 30 e 94 anos e o perfil de diagnóstico de mais de 50% desses pacientes era melanoma maligno de pele, neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões e melanoma maligno de pele. A maioria são do sexo masculino, representando 55,07% (38), enquanto 44,93% (31) pertenciam ao sexo feminino. A média de idade da população total foi de 67,90 anos (DP = 12,64). Ao analisar separadamente os grupos de sexo, observou-se uma média para a população feminina de 67,81 anos (DP = 13,48) e para a população masculina de 65,84 anos (DP = 12,11).

Grande parte dos pacientes eram portadores de comorbidades, cerca de 78,26% (54) dos casos, com uma prevalência maior entre a população idosa (≥ 65 anos). Entre as comorbidades mais recorrentes destacam-se hipertensão, diabetes e dislipidemia. No contexto da polifarmácia (uso concomitante ≥ 5 medicamentos), 60,87% (42) dos pacientes se enquadravam nessa categoria e esse percentual expressivo pode ser atribuído ao fato de que indivíduos com comorbidades, frequentemente, necessitam de tratamentos específicos para cada uma das condições de saúde que apresentam. Não foram encontradas reações adversas clinicamente significativas que associassem outros medicamentos utilizados pelos pacientes com eventos adversos dermatológicos.

Durante o período do estudo, foram identificadas 84 reações imunomediadas dermatológicas relacionadas aos inibidores de checkpoint, conforme ilustrado na Figura 1. Os eventos mais proeminentes incluíram pele seca, que representou 37% (31 casos), rash maculo papular com 26% (22 casos) e prurido com 20% (17 casos).

Três regimes de tratamento apresentaram uma maior quantidade de pacientes (Figura 2), o protocolo com pembrolizumabe (n = 44), nivolumabe (n = 12) e durvalumabe (n = 5). Além disso, foram os que resultaram em uma maior frequência de eventos adversos.

A tabela 1, exibe a frequência de reações nesses principais protocolos, em que as mais comuns incluíram rash maculopapular, pele seca e prurido. Notavelmente, a linha de tratamento com pembrolizumabe apresentou a mais alta incidência de reações, registrando 47 ocorrências. Dessas, 38,30% foram identificadas como pele seca, seguidas por 29,79% de rash maculopapular.

As linhas de tratamento em monoterapia com nivolumabe e/ou nivolumabe + ipilimumabe apresentaram 21 registros, com apenas 3 dessas reações associadas à terapia combinada. Por

Figura 1. Análise quantitativa de pacientes por protocolo de tratamento (n = 84).

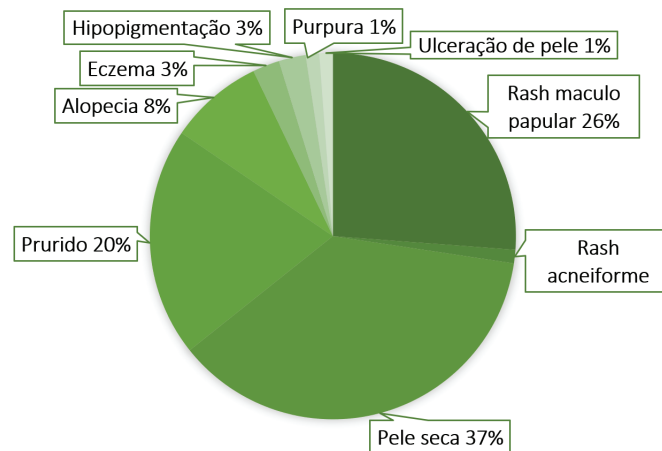
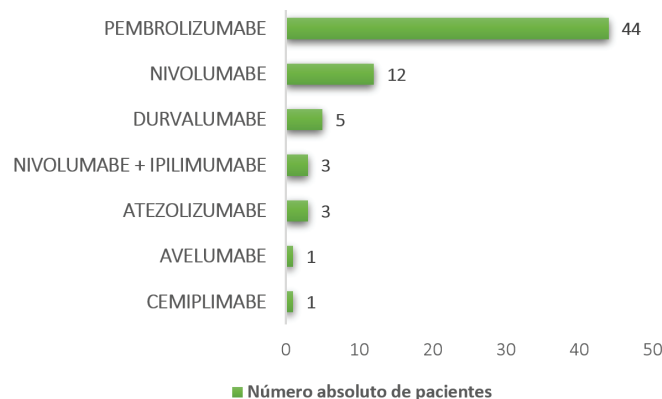


Figura 2. Relação quantitativa entre o número de pacientes x Protocolo (n = 69).



Fonte: De autoria própria

fim, nove reações foram registradas para o agente durvalumabe, com 44,45% delas relacionadas à pele seca e 33,33% associadas à alopecia.

A gravidade das toxicidades imunomediadas dermatológicas variou de grau 1 a grau 2, conforme mostrado na Tabela 2. Não houve identificação de toxicidades de maior complexidade.

Tabela 1. Perfil de reações imunomediadas dermatológicas entres os protocolos com alta frequência de eventos adversos.

Reação Imunomediada	Protocolo		
	Pembrolizumabe	Nivolumabe (monoterapia) e/ou Nivolumabe + Ipilimumabe	Durvalumabe
Rash maculopapular	14 (29,79%)	7 (33,33%)	1 (11,11%)
Pele seca	18 (38,30%)	6 (28,57%)	4 (44,45%)
Prurido	11 (23,40%)	5 (23,82%)	1 (11,11%)
Alopecia	1 (2,13%)	1 (4,76%)	3 (33,33%)
Purpura	-	1 (4,76%)	-
Hipopigmentação	1 (2,13%)	1 (4,76%)	-
Eczema	2 (4,26%)	-	-
Total de reações	47 (100%)	21 (100%)	9 (100%)

Fonte: De autoria própria



Tabela 2. Distribuição da gravidade segundo graduação de toxicidade pelo CTCAE 5.0.

Inibidores de checkpoints imunológicos	Grau 1	Grau 2
Agentes anti PD-1	53 (63,10%)	14 (16,67%)
Agentes anti PD-1/1	12 (14,28%)	2 (2,38%)
Agentes anti CTLA-4/ PD-1	2 (2,38%)	1 (1,19%)
Total	67 (79,76%)	17 (20,24%)

Fonte: de autoria própria

As principais estratégias de gerenciamento das reações imunomediadas dermatológicas estão elencadas na Tabela 3. Foram ao todo 152 abordagens adotadas para manejo dessas toxicidades. Algumas dessas condutas não foram empregadas isoladamente, em alguns casos houve combinação das estratégias para otimização da resposta, com destaque para a aplicação de emolientes e a recomendação no aumento da ingestão hídrica.

Tabela 3. Medidas terapêuticas adotadas para manejo de reações imunomediadas dermatológicas.

Grau de severidade	Anti-histamínicos	Corticosteroides	Emolientes	Ingesta hídrica	Outras condutas	Conduta não descrita
1 ¹	16 (13,11%)	4 (3,29%)	53 (43,44%)	39 (31,96%)	8 (6,56%)	2 (1,64%)
2 ²	5 (16,67%)	5 (16,67%)	8 (26,66%)	2 (6,67%)	7 (23,33%)	3 (10,00%)

¹Dados apresentados em números absolutos e porcentagem (Total de condutas = 122). ²Dados apresentados em números absolutos e porcentagem (Total de condutas = 30). Fonte: De autoria própria

Quanto às reações classificadas com grau de severidade 1, houve um predomínio do uso de emolientes em 43,44%, seguido pela recomendação de aumento da ingestão hídrica em 31,96%, e a administração de anti-histamínicos em 13,11%. A maioria das intervenções terapêuticas foi direcionada para reações como rash maculopapular, pele seca e prurido, que se manifestaram com maior frequência. No que concerne aos anti-histamínicos, observou-se uma diversidade de opções, sendo a loratadina e a fexofenadina as mais empregadas, especialmente no manejo de reações como rash maculopapular e prurido. Enquanto que o corticosteroide mais utilizado foi a prednisona. Outras medidas importantes adotadas compreenderam o uso de filtro solar, sabonetes antissépticos e touca térmica.

Para reações categorizadas com grau de severidade 2, o uso de emolientes (26,66%) e abordagens direcionadas ao manejo de ulcerações de pele e eczema (23,33%) foram as mais proeminentes, devido ao seu grau moderado de severidade. Estas intervenções englobaram a aplicação de antibióticos bacteriostáticos tópicos, cremes para recuperação de descamações e ressecamento, além do filtro solar. Em 5 casos (3,29%), não foi encontrado descrição de abordagens para gerenciamento de ambos os graus de gravidade.

O protocolo com maior incidência de reações foi o pembrolizumabe, com quase 60% dos eventos, sendo os principais pele seca e prurido. Esse perfil também é recorrente com Naidoo *et al.* (2015), onde foi evidenciado em uma análise de segurança que rash, prurido e vitiligo foram as toxicidades mais prevalentes em agentes anti PD-1 isolados, observadas em 39% dos pacientes que receberam pembrolizumabe e 34% dos que foram tratados com nivolumabe¹¹. Monoterapia com nivolumabe e/ou nivolumabe + ipilimumabe correspondem a 25% das reações. É crucial destacar a possibilidade de viés na inferência desses dados, dado o número limitado de pacientes submetidos ao tratamento com agentes combinados, o que impede comparações robustas. No entanto, esse resultado é ratificado com os achados de Wolchok *et al.* (2016), em que se observou na terapia combinada de nivolumabe + ipilimumabe para o tratamento de melanoma avançado, uma incidência de 55% de reações relacionadas a erupção cutânea e 47% associadas ao prurido. Resultados muito semelhantes com o do estudo vigente¹². Para o durvalumabe, foi observado o maior percentual de alopecia, cerca de 33,33%, evento este mais frequente pra essa linha de tratamento, que é corroborado por Al-Salama (2022), onde 32% dos pacientes apresentaram esta reação em um estudo de fase III conduzido em pacientes em tratamento do câncer de pulmão de pequenas células em estágio avançado¹³.

A gravidade das reações adversas oscilou entre o grau leve a moderado. Este cenário encontra respaldo na literatura, com uma incidência reduzida de reações classificadas como grau 3 ou superior. Conforme observações de Sibaud (2017), Villadolid e Amin (2015), essas reações ocorrem em cerca de 40% dos pacientes submetidos à monoterapia com anti-CTLA-4 ou anti-PD-1 e em 60% daqueles que recebem terapia combinada com ambos os tipos de agentes¹⁴⁻¹⁵. Apesar de apenas 2,38% das reações terem sido registradas em pacientes submetidos à terapia combinada, é crucial destacar a limitação do número de pacientes que foram submetidos a esse tipo específico de tratamento durante o período de estudo.

No que diz respeito as estratégias de manejo das reações imunomediadas dermatológicas, o consenso do Grupo de Trabalho de Gerenciamento de Toxicidade da Sociedade de Imunoterapia do Câncer (SITC), estabelece algumas estratégias de gerenciamento de toxicidade por sistemas. Para o tratamento do rash maculopapular e dermatite de grau de severidade 1, caracterizado por lesões que cobrem menos de 10% da superfície corporal, com ou sem sintomas de prurido, queimação e aperto, não é necessário a interrupção

Discussão

No presente estudo, os resultados sugerem que mais de 20% das reações imunomediadas dermatológicas associadas ao uso dos inibidores de checkpoint foram caracterizadas como pele seca, rash maculo papular e prurido. Esses achados são consonantes com Geisler *et al.* (2020), que descreveu como manifestações cutâneas comumente relatadas, a erupção maculopapular inespecífica (MPR) e o prurido. Além disso, outros eventos adversos identificados como pele seca, alopecia e hipopigmentação, também foram bem documentados pelo autor. É importante ressaltar que essas complicações cutâneas geralmente apresentam caráter autolimitado e de fácil manejo, muito embora, alguns eventos raros possam surgir, tais como a síndrome de Stevens-Johnson, ulcerações, necrólise epidérmica tóxica e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)¹⁰.



da imunoterapia. Além disso, são sugeridos anti-histamínicos orais como cetirizina ou loratadina (10 mg/dia) ou hidroxizina (10-25 mg/dia). Para o corpo, recomenda-se o uso de corticosteroides tópicos de classe I, como clobetasol, halobetasol, creme ou pomada de betametasona. Na região da face, corticosteroides de classe V ou VI, como aclometasona, desonida e creme de hidrocortisona 2,5%, são indicados. Em casos de severidade 2, com lesões abrangendo de 10% a 30% da superfície corporal e possíveis limitações nas atividades diárias, a continuidade da imunoterapia permanece, o manejo sugestivo inclui anti-histamínicos e corticosteroides utilizados no grau 1. Recomenda-se também o encaminhamento ao dermatologista, embora sem grande urgência. Para situações de severidade grau 3, com lesões cobrindo mais de 30% da superfície corporal, com ou sem sintomas limitantes nas atividades diárias, a imunoterapia pode ser mantida, necessitando de acompanhamento imediato do dermatologista, descarte de hipersensibilidade sistêmica e manejo com anti-histamínicos orais conforme graus 1 e 2. Além disso, a associação com corticosteroides sistêmicos, como prednisona (0,5 a 1 mg/kg/dia) ou dose equivalente de metilprednisolona, é recomendada até que o evento atinja grau de severidade igual ou inferior a 1¹.

Quanto ao manejo do prurido, em casos de severidade 1, caracterizado por ser leve ou localizado, a intervenção tópica é indicada. Emolientes sem perfume à base de creme ou pomada são recomendados. Corticosteroides tópicos de classe I para o corpo e de classe V ou VI para o rosto também são apropriados, assim como a incorporação de anti-histamínicos orais conforme descrito para o rash. Para situações de severidade 2, em que o prurido é intenso ou generalizado, podendo causar alterações na pele, a intervenção com corticosteroides tópicos e a incorporação de anti-histamínicos orais é recomendada. Em alguns casos, corticosteroides orais (prednisona 0,5 a 1 mg/kg/dia ou equivalente de metilprednisolona) podem ser utilizados gradualmente ao longo de 2 semanas. Nesse grau de severidade, também se sugere o encaminhamento ao dermatologista para acompanhamento, entretanto, ainda sem caráter de urgência. Nas situações de severidade grau 3, definido como prurido intenso ou generalizado, constante e que limita as atividades de autocuidado ou o sono, é recomendado o uso de corticoesteroide oral ou terapia imunossupressora, conforme descrito anteriormente, além de acompanhamento imediato do dermatologista. Agonistas gabaérgicos como a pregabalina e gabapentina, 100-300 mg, três vezes por dia também podem ser opções de manejo¹.

Com relação as demais reações, inclusive de outros sistemas, de acordo com as orientações gerais para manejo de toxicidades imunomediadas da SITC, em toxicidades grau 1, os corticoides geralmente não são indicados. A partir do grau 2 é sugerido a suspensão da imunoterapia durante o uso de corticosteroides, inclusão de inibidores da bomba de prótons para profilaxia gastrointestinal e continuar a imunoterapia quando solucionado o evento para grau 1 ou inferior. A partir do grau de severidade 3, adota-se prednisona em uma dosagem de 1-2 mg/kg/dia (ou dose equivalente de metilprednisolona). Se não houver melhora em até 3 dias, a inclusão de um imunossupressor como o infliximabe, é indicada. Após alcançar uma melhora para grau 1 ou inferior, é aconselhável iniciar uma redução gradual dos esteroides ao longo de 6 semanas. Além disso, a continuidade da imunoterapia pode ser mantida, desde que os sintomas melhorarem dentro deste período. Deve-se também considerar o uso de inibidores da bomba de prótons para profilaxia gastrointestinal e ponderar sobre a prescrição de antibióticos profiláticos para pneumonia, especialmente se a imunossupressão for esperada por mais

de 3 semanas. Em casos de severidade 4, o manejo segue uma abordagem semelhante ao grau 3. No entanto, é recomendado considerar a interrupção da imunoterapia nesses casos¹.

As condutas utilizadas para o manejo das reações imunomediadas dermatológicas foram condizentes com as diretrizes estabelecidas pelo consenso do SITC. No entanto, uma vez que essas orientações fornecidas se fundamentam em relatos e séries de casos, bem como consenso de especialistas, é válido que cada instituição implemente uma discussão com a equipe de oncologia médica, levando em conta as particularidades de cada paciente. Outro aspecto crucial reside no manejo efetivo das reações adversas, sendo vital o reconhecimento precoce e a intervenção imediata por meio de estratégias apropriadas ao órgão afetado e à gravidade da toxicidade. A contribuição da equipe multiprofissional, inclusive do farmacêutico é indispensável nesse quesito e envolve a familiarização com tais reações imunomediadas, agilizando investigações e prevenindo complicações potencialmente fatais. A avaliação de interações medicamentosas e a promoção da educação em saúde junto ao paciente, com ênfase na participação ativa no tratamento, além da prática da farmacovigilância nesses eventos também representam medidas importantes que devem ser implementadas. Essas ações visam evitar a progressão das reações imunomediadas para estágios de severidade que comprometam o tratamento, ao mesmo tempo em que buscam aprimorar a qualidade de vida do paciente.

É importante destacar algumas limitações da investigação, principalmente por se tratar de um estudo observacional retrospectivo. Uma vez que houve um número limitado de participantes para certos protocolos, existe uma chance de generalização dos resultados para outras populações ou ambientes clínicos. Portanto, os achados do estudo podem não ser totalmente representativos. Além disso, por se tratar de um estudo realizado em uma clínica especializada, podem haver viés do local, incluindo diferenças nas características dos pacientes, que poderiam dificultar a interpretação dos resultados e sua aplicabilidade. Para mitigar essas limitações, seriam necessários estudos multicêntricos com um número significativo de participantes, incluindo uma variedade de populações e ambientes clínicos. Além disso, uma análise minuciosa dos dados, considerando fatores de confusão e viés, é fundamental para interpretar corretamente os resultados e fazer recomendações clínicas relevantes.

Essas direções para pesquisas futuras podem fornecer insights valiosos sobre o manejo e a compreensão das reações imunomediadas dermatológicas associadas ao uso de inibidores de checkpoint, contribuindo para uma abordagem mais eficaz e personalizada na prática clínica.

Conclusão

O estudo analisou a incidência e perfil das reações imunomediadas dermatológicas em pacientes submetidos a tratamentos com inibidores de checkpoint, além de investigar as abordagens adotadas para o seu manejo. Os resultados encontrados refletem os dados apresentados na literatura clínica, tanto nacional, quanto internacional. Da mesma forma, as práticas de tratamento estiveram alinhadas com as diretrizes para o manejo de reações imunomediadas associadas aos inibidores de checkpoint. Uma compreensão mais aprofundada dos fatores relacionados à toxicidade da imunoterapia pode permitir a identificação precoce de pacientes com maior propensão a essas reações. E dessa forma, fornecer aspectos para detecção prematura desses eventos, acelerando o manejo das reações e prevenindo complicações mais graves.



Fontes de financiamento

Declaramos que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

Colaboradores

Almeida LB: 1. Concepção e delineamento do estudo. 2. Análise e interpretação dos dados. 3. Redação do artigo.

Wingert NR: 1. Revisão crítica do conteúdo metodológico.

Barbosa IA: 1. Auxílio no delineamento do estudo. 2. Revisão da interpretação dos dados e conteúdo intelectual.

Agradecimentos

À Clínica AMO por ter cedido os dados de seus pacientes e por acreditar na importância da pesquisa.

Declaração de conflito de interesse

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

Referências

1. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, *et al.* Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*, 2017; 5 (1): 95. DOI: 10.1186/s40425-017-0300-z
2. Wang JJ, Lei KF, Han F. Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018; 22 (12): 3855-3864. DOI:10.26355/eurrev_201806_15270
3. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, *et al.* Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol*, 2017; 8 (49): 14. DOI: 10.3389/fphar.2017.00049
4. Ellis SR, Vierra AT, Millsop JW, *et al.* Dermatologic toxicities to immune checkpoint inhibitor therapy: A review of histopathologic features. *J Am Acad Dermatol*, 2020; 83 (4): 1130-1143. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.105
5. Gong J, Chehrizi-Raffle A, Reddi S, *et al.* Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *J Immunother Cancer*. 2018; 6 (8): 1-18. DOI: 10.1186/s40425-018-0316-z
6. Loqtorzi®: solução injetável. Redwood City: Coherus BioSciences. [bula de medicamento]. 2023: 26. Available in: <https://www.coherus.com/>. Accessed on: 19st Dez 2023.
7. Zynyz®: solução injetável. Wilmington: Incyte Corporation. [bula de medicamento]. 2023: 20. Available in: <https://incyte.com/>. Accessed on: 19st Dez 2023.
8. Jemperli®: Solução para diluição. Responsável técnico Rafael Salles de Carvalho. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline Brasil Ltda. [bula de medicamento]. 2023: 15. Available in: <https://br.gsk.com/>. Accessed on: 19st Dez 2023.
9. Gault A, Anderson AE, Plummer R, *et al.* Cutaneous immune-related adverse events in patients with melanoma treated with checkpoint inhibitors. *Br J Dermatol*, 2021; 185 (2): 263-271. DOI: 10.1111/bjd.19750
10. Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, *et al.* Immune checkpoint inhibitor: related dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol*, 2020; 83 (5): 1255-1268. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.03.132
11. Naidoo J, Page DB, Li BT, *et al.* Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol*, 2015; 26 (12): 2375-2391. DOI: 10.1093/annonc/mdv383.
12. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2013; 369 (2): 122-133. DOI: 10.1056/NEJMoa1302369
13. Al-salama ZT. Durvalumab: A Review in Extensive-Stage SCLC. *Target Oncol*, 2022; 16 (6): 857-864. DOI: 10.1007/s11523-021-00843-0
14. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors. *Am J Clin Dermatol*, 2017; 19 (3): 345-361. DOI: 10.1007/s40257-017-0336-3
15. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res*, 2015; 4 (5): 560-575. DOI: 10.3978/j.issn.2218-6751.2015.06.06
16. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. U.S. National Institutes of Health National Cancer Institute. [s.l: s.n.]. Available in: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf. Accessed on: 10st Dez 2023.

