

Manual de Manejo de **Efeitos Adversos** **Imunorrelacionados** em Pacientes com **Carcinoma** **Hepatocelular**



APOIO:



2023

O Manual de manejo dos efeitos adversos imunorrelacionados em pacientes com carcinoma hepatocelular foi produzido pela Associação Paulista para Estudo do Fígado (APEF).

Este material é destinado a médicos e sua distribuição é gratuita por meio digital.

Diretoria 2023-2024

Presidente: Rogério Camargo P. Alves

Vice Presidente: Mônica Salum B. Valverde Viana

1º Secretário: Roberto José de Carvalho Filho

2º Secretaria: Marcia do Socorro Ferreira Iasi

1º Tesoureira: Elze Maria Gomes de Oliveira

2º Tesoureiro: Alexandre Buzaid

Conselho Fiscal

Isaac Altikes

Giovanni Faria Silva

Edison Roberto Parise

Claudia P. M. de Oliveira

Maria Beatriz de Oliveira

Comissão Científica

Roberto José de Carvalho Filho

Aline Lopes Chagas

Raul Wahle

Ana Claudia Oliveira

Tiago Sevá Pereira

AGRADECIMENTOS

A APEF faz um agradecimento especial à Daniele Evaristo Vieira Alves pelo apoio na revisão do material.

OS PATROCINADORES NÃO TIVERAM NENHUMA RESPONSABILIDADE OU INFLUÊNCIA NO CONTEÚDO DESTES MATERIAIS.

São Paulo, junho/2023

INTRODUÇÃO

O tratamento imunoterápico trouxe novas esperanças para pacientes portadores de carcinoma hepatocelular (CHC) avançado desde a publicação do Estudo IMbrave150 em junho de 2020, que comparou o Atezolizumabe (Anti-Pd-L1) com o bevacizumabe (Anti-VGFR) trazendo ganhos importantes de sobrevida e qualidade de vida para os pacientes, tratado até então com Sorafenibe.

O CHC, via de regra, se origina em fígado cirrótico o que torna seu tratamento desafiador além da ausência, até o momento, de marcadores genéticos que definam quem se beneficia do tratamento sistêmico. O manejo dos eventos imunomediados e a prevenção de eventos hemorrágicos exige um nível mais amplo de conhecimentos que se diferem dos da quimioterapia ou terapias de alvo-molecular, exigindo um trabalho coordenado de vários especialistas.

O objetivo deste manual é ajudar os hepatologistas que irão usar os tratamentos baseados em imunoterapia para seus pacientes com CHC. Para gradação dos eventos imunomediados usamos o ctc ae (<https://ctep.cancer.gov/>)

Em pacientes com doenças autoimunes ou pós-transplante de órgãos sólidos, deve-se ter cautela em usar imunoterapia pelo risco de exacerbação das primeiras e aumento significativo de rejeição celular aguda nos transplantados devendo ser avaliados caso a caso; Mas não recomendamos o uso de imunoterapia como tratamento de eleição.

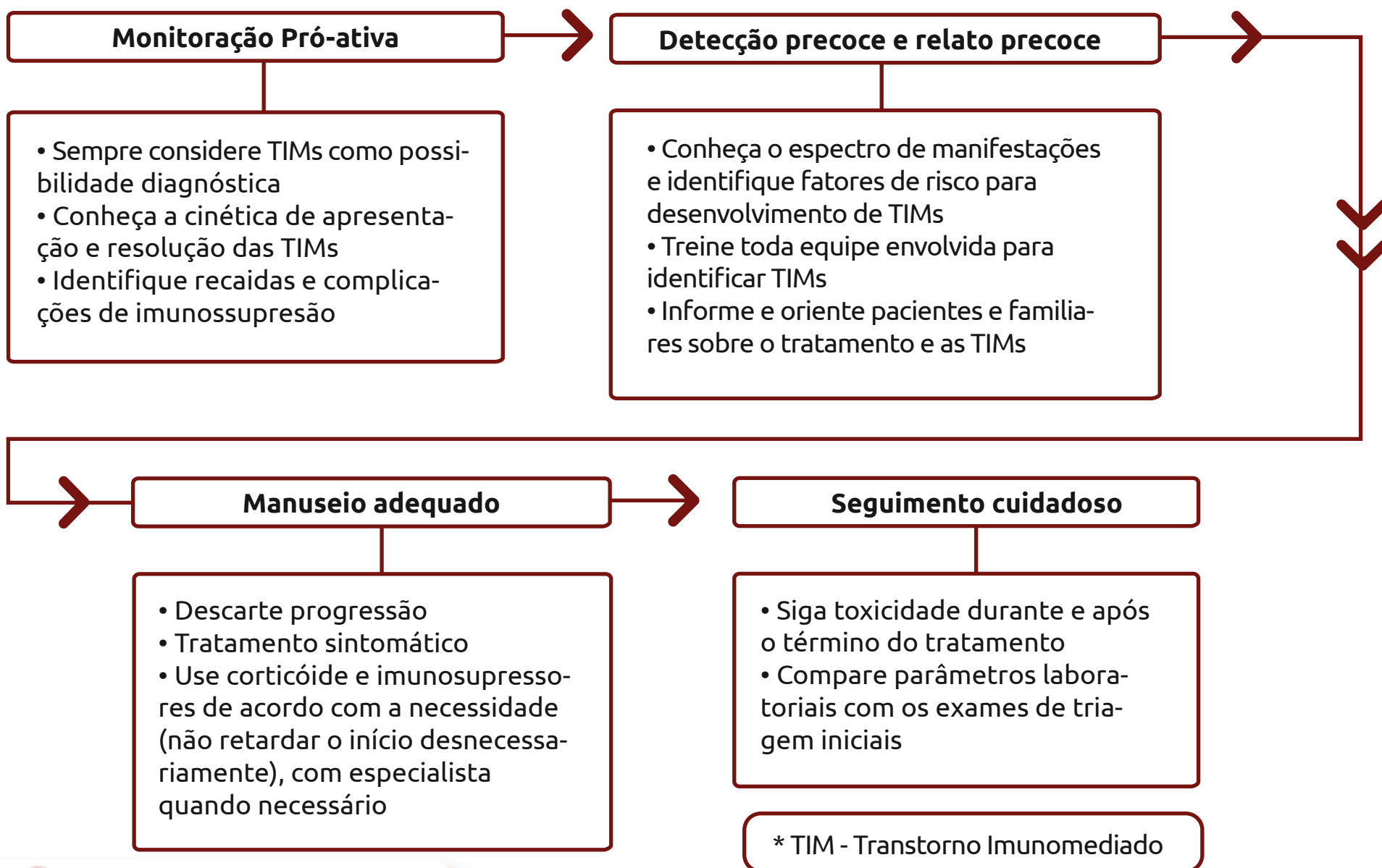
ESQUEMAS DE TRATAMENTO

Atezolizumabe + Bevacizumabe – 1ª Linha

Durvalumabe + Tremelimumabe – 1ª Linha

Ipilimumabe + Nivolumabe – 2ª Linha pós progressão ao Sorafenibe

CUIDADOS GERAIS PARA MINIMIZAR O IMPACTO DOS EVENTOS ADVERSOS IMUNOMEDIADOS



EXAMES LABORATORIAIS RECOMENDADOS PARA O TRATAMENTO COM BLOQUEADORES DE RECEPTORES DE CORRECEPTORES IMUNES (anti - CTLA-4 E OU/ anti PD - 1/ PD-L1)

PERIODICIDADE	HMG/ COAGULOGRAMA	UREIA/ CREATININA	SEDIMENTO URINÁRIO/ PROTEINÚRIA	ELETRÓLITOS (NA/K/MGCA)	TGO TGP BILIRRUBINAS
Antes do início do tratamento	●	●	● **	●	●
A cada ciclo	●	●		●	●
Situações especiais	—	—	Se indicação clínica	—	—

GLICOSE	AMILASE LIPASE	TSH T4L	T3L	ACTH CORTISOL BASAL	FSH LH TESTO	SOROLOGIA PARA HEP B/ HEP C/ HIV
●	●	●	—	●	—	●
●	● **	● *				
—	Se indicação clínica	Se indicação clínica	Se indicação clínica	Se indicação clínica	Se indicação clínica	Se indicação clínica

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

TOXICIDADE**ABORDAGEM (APÓS EXCLUSÃO DE DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS/CONSIDERAR AVALIAÇÃO POR ESPECIALISTA)**

Grau *

Imunoterápico

Tratamento dirigido

Seguimento

Grau 1

Continuar tratamento

Sintomáticos;
esteróides tópicos

Intensificar vigilância

Grau 2*

Considerar suspensão
temporáriaSintomáticos; esteroides tópicos.
Considerar Prednisona VO 0,5 -
1.0mg/kg/dia se persistenteIntensificar vigilância. Em casos
de suspensão/atraso, reintroduzir
imunoterápico se toxicidade
grau 1 ou resolvida

Grau 3

Suspender, considerar reintrodução
apenas em situações selecionadasPrednisona VO 1-2mg/kg/dia ou
Metilprednisolona EV
1 - 2/mg/kg/diaReavaliações a cada 3-5 dias.
Considerar imunossupressores
se ausência de melhora com
esteroides*

Grau 4

Suspender em definitivo

Metilprednisolona EV 1 - 2/mg/kg/
dia. Considerar imunossupressoresReavaliações a cada 24 - 48 horas.
Considerar recorrências tardias¹

ALTERAÇÕES CUTÂNEAS

- Afastar outras drogas como **causa da erupção**¹
- Evitar irritantes cutâneos
- Evitar exposição solar

Rash até 30% de superfície corpórea.
Sem lesões atípicas. Sintomas toleráveis

- Manter imunoterapia
- Emoliente, se tolerado
- Corticoide tópico de potência média a alta (áreas mais sintomáticas se necessário)
- Anti-histamínicos (se prurido)

Reavaliar em até 2 semanas

Melhora

Piora

Programar a retirada do corticosteroide tópico se tiver iniciado

- Desmame gradual em 4 semanas
- Retomar imunoterapia após resolução para G2 leve ou menos e prednisona (ou equivalente) a 10 mg/d ou menos

Avaliação dermatologia

- **Rash \geq 30%** de superfície corpórea ou
- **Rash de qualquer extensão** com sintomas intoleráveis ou
- Lesões atípicas²

Presença de bolhas, rash esfoliativo, pustulose, edema facial, sinal de Nikolsky, ulceração de mucosa ou febre

SIM

NÃO

- Hospitalização/avaliar UTI
- Suspender imunoterapia
- Biópsia
- Prednisona 1 a 2 mg/kg/dia ou **equivalente**³ e/ou outro **imunossupressor**

- Adiar imunoterapia
- Biópsia em casos atípicos e considerar nos casos típicos sem melhora após início de corticoide
- Emoliente (se tolerado)
- Anti-histamínicos (se prurido)
- Corticoide oral 0,5 a 1,0 mg/kg/dia de prednisona ou **equivalente**³

Melhora

Piora

Avaliar suspensão permanente da imunoterapia

OBS: a explicação dos números elevados se encontra na página seguinte

1 Se suspeita de outra droga, como desencadeante, suspendê-la e seguir manejo baseado na extensão do rash e características das lesões

1

2 Lesões que fogem ao padrão do rash maculopapular clássico (rash morbiliforme), caracterizado pela presença de máculas (planas) e pápulas (elevadas) eritematosas, associadas a prurido que, frequentemente afetam o tronco e apresentam disseminação centrípeta

2

3 Afastar a possibilidade de psoríase antes de iniciar corticoide sistêmico

3

4

4 Pacientes com NET/SSJ, avaliar uso de ciclosporina

Drogas

- Corticoide tópico de moderada potência: mometasona (topison creme)
- Corticoide tópico de alta potência: betametasona (betnovate creme)
- Anti-histamínicos: bilastina (alektos 20 mg) 1x ao dia ou 12/12h; hixizine
- Emolientes: lipikar baume, neutrogena fórmula norueguesa, fisiogel loção, cetaphil creme – depende da condição da pele

Obs: estas recomendações não se aplicam a vitiligo

Grau 1: < 10% ASC com ou sem sintomas

Grau 2: 10-30% ASC

Grau 3: > 30% ou G2 com sintomas importantes

Grau 4: reações com risco de vida: NET, SSJ, DRESS, PEGA

NET

Necrólise Epidérmica Tóxica

SSJ

Síndrome de Stevens-Johnson

DRESS

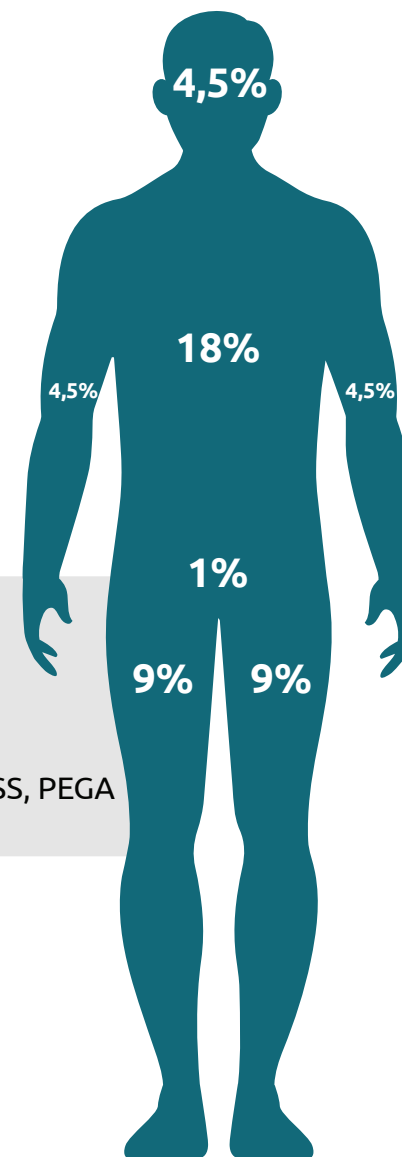
Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

PEGA

Pustulose Exantemática Generalizada Aguda

ASC

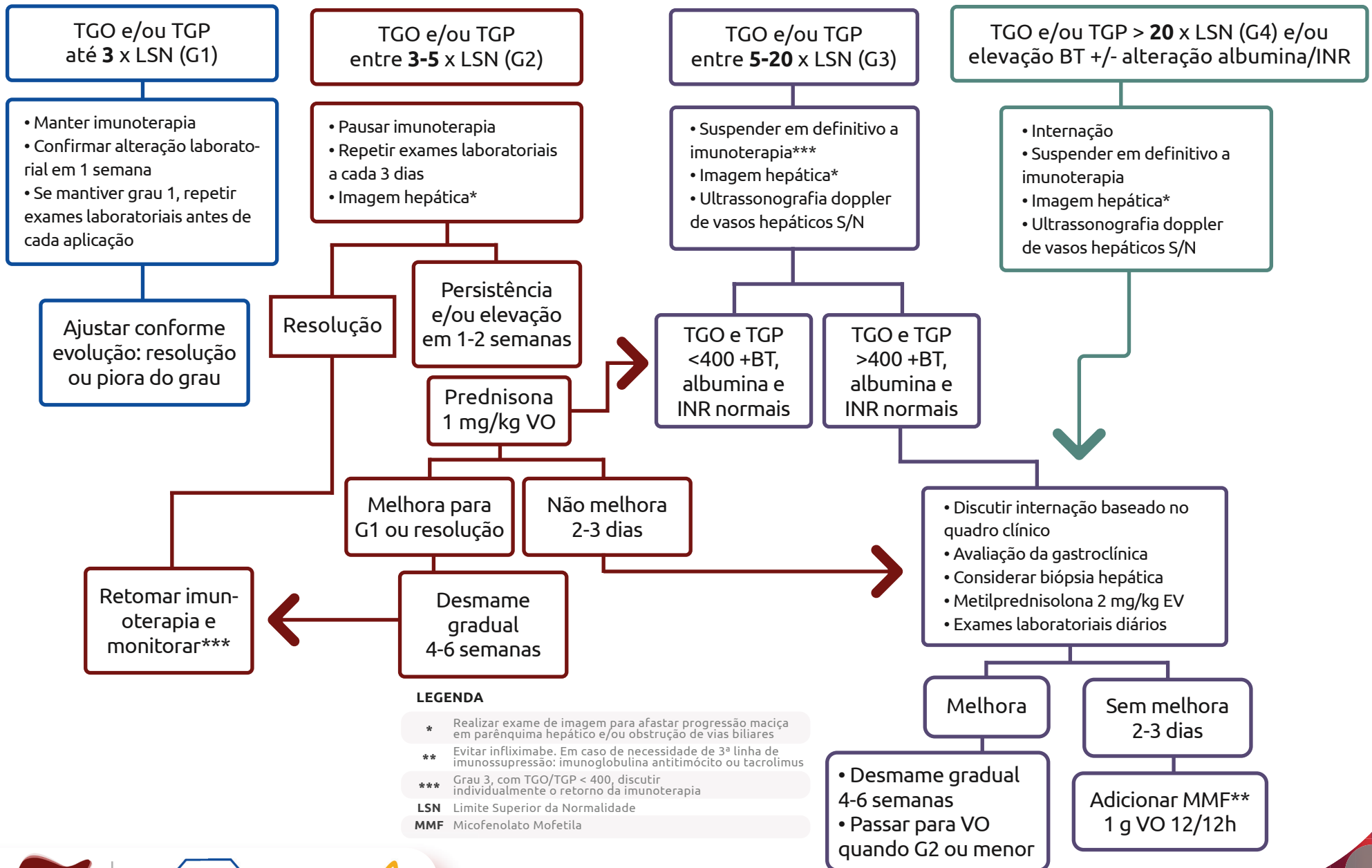
Área de Superfície Corpórea



ALTERAÇÕES HEPÁTICAS

Elevação das transaminases e/ou da BT

Excluir: Drogas concomitantes: estatinas, anticonvulsivantes, antibióticos, fitoterápicos, etc. • Infecções: hepatites virais, CMV, etc. Causas autoimunes • Miopatias: podem alterar TfiO/TfIP. • Álcool • Progressão de doença



LEGENDA

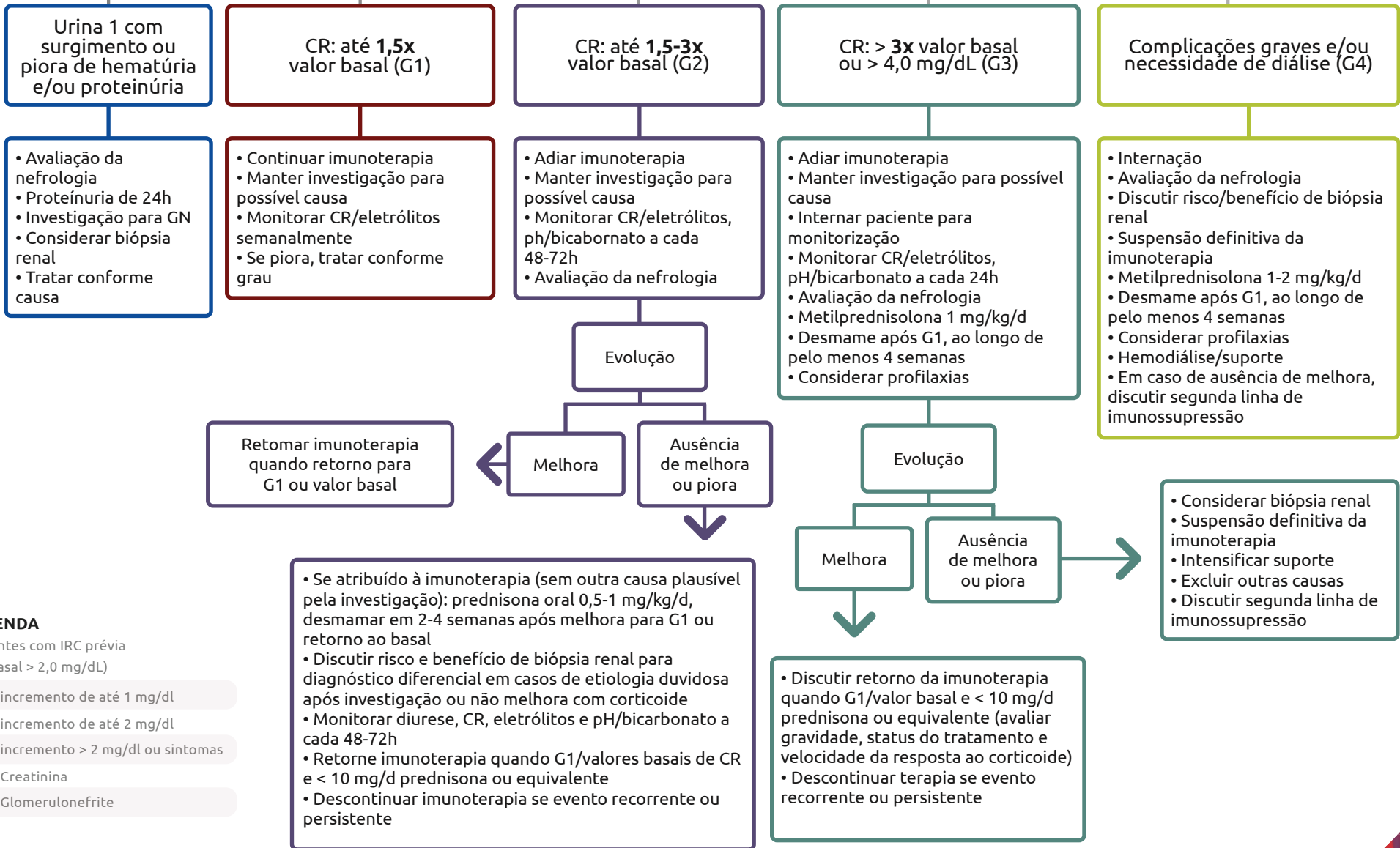
- * Realizar exame de imagem para afastar progressão maciça em parênquima hepático e/ou obstrução de vias biliares
- ** Evitar infliximabe. Em caso de necessidade de 3ª linha de imunossupressão: imunoglobulina antitímocito ou tacrolimus
- *** Grau 3, com TGO/TGP < 400, discutir individualmente o retorno da imunoterapia
- LSN Limite Superior da Normalidade
- MMF Micofenolato Mofetila

- Para pacientes com cirrose hepática que apresentam transaminases alteradas, portanto deve-se considerar principalmente a variação das enzimas hepáticas em relação ao seu aumento isolado. Considera-se biópsia hepática em pacientes que desenvolvam icterícia ou não apresentam resposta à corticoterapia. A biópsia pode fornecer informações importantes sobre a fisiopatologia e evolução, diversos padrões de agressão aos ductos biliares estão sendo descritos mais comumente com uso de anti-PD1; discutir a rebiópsia para acompanhamento histológico da melhora ou piora em casos de colestase prolongada. Considerar descalonar imunossupressão nesses casos.
- Importante excluir outras doenças intrínsecas do fígado não diagnosticadas antes do tratamento.
- Realizar ultrassom doppler de vasos hepáticos para descartar trombose aguda em casos de elevação significativa das transaminases em pacientes com fatores de risco.
- Pacientes com elevação de bilirrubina total ou achados sugestivos de destruição/inflamação ductal na biópsia ou imagem sugestiva de colangite, considerar o uso de ácido ursodesoxicólico e colestiramina. Atentar em pacientes com colestase para reposição de vitamina D e K.
- Sugestão de investigação: CPK, aldolase, sorologias para hepatites A, B e C, CMV, EBV, eletroforese de proteínas, FAN, anti-músculo liso, anti-LKM1, anti-LC1, anti-SLA/LP, pANCA, investigação para deficiência de alfa-1 antitripsina, doença de Wilson (cobre e ceruloplasmina) e hemocromatose (ferritina e saturação de transferrina).

ALTERAÇÕES RENAIIS Alteração/piora da função renal iniciada após início da imunoterapia

Excluir: Drogas nefrotóxicas concomitantes • Infecção • Desidratação • Uso recente de contraste • Hipo ou hipertensão • Causas obstrutivas

Urina 1 com pesquisa de eosinófilos urinários, microalbuminúria isolada • Urocultura • Ultrassom de rins e vias com doppler s/n



LEGENDA

Pacientes com IRC prévia (CR basal > 2,0 mg/dL)

G1 incremento de até 1 mg/dl

G2 incremento de até 2 mg/dl

G3 incremento > 2 mg/dl ou sintomas

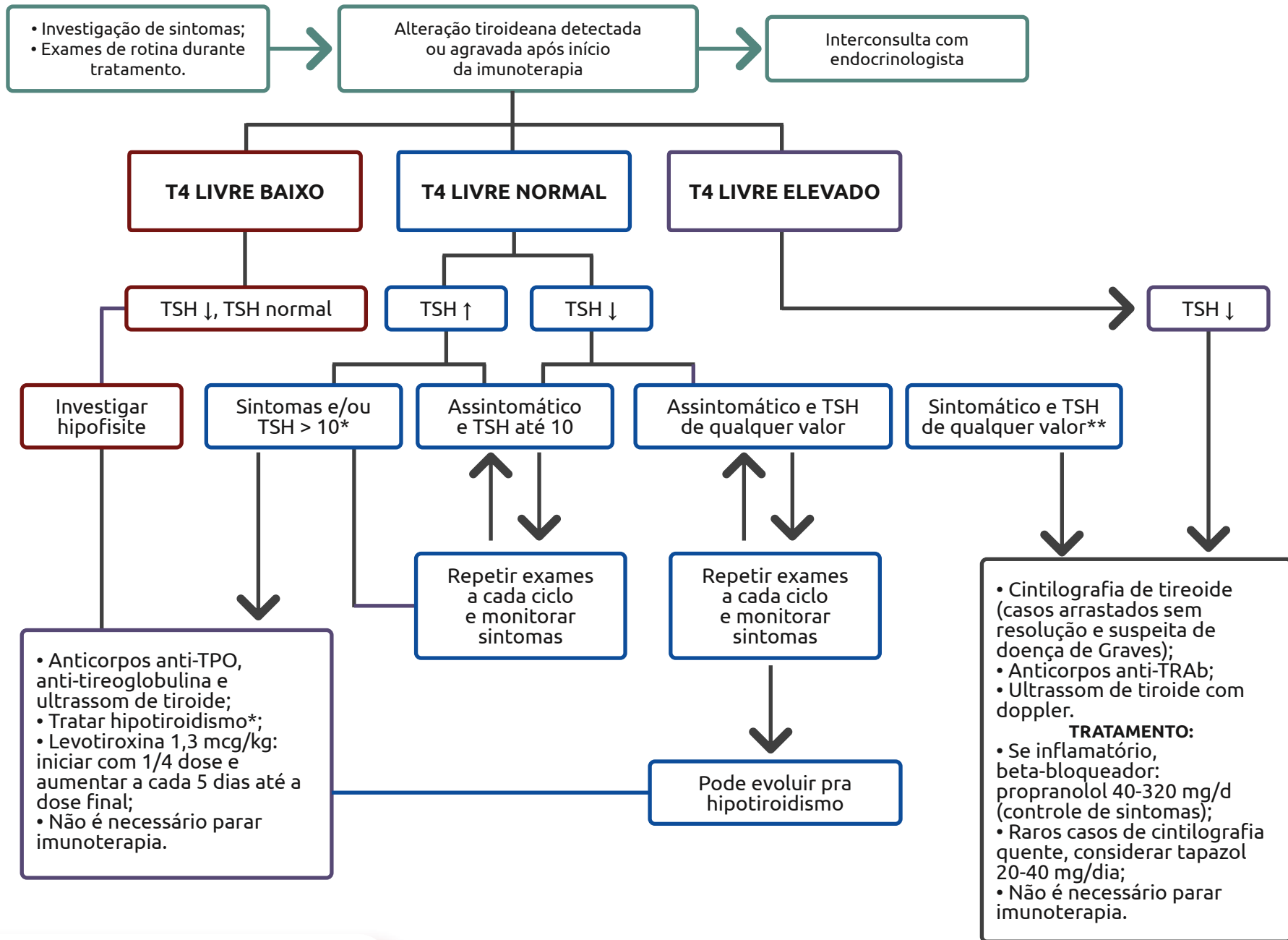
CR Creatinina

GN Glomerulonefrite

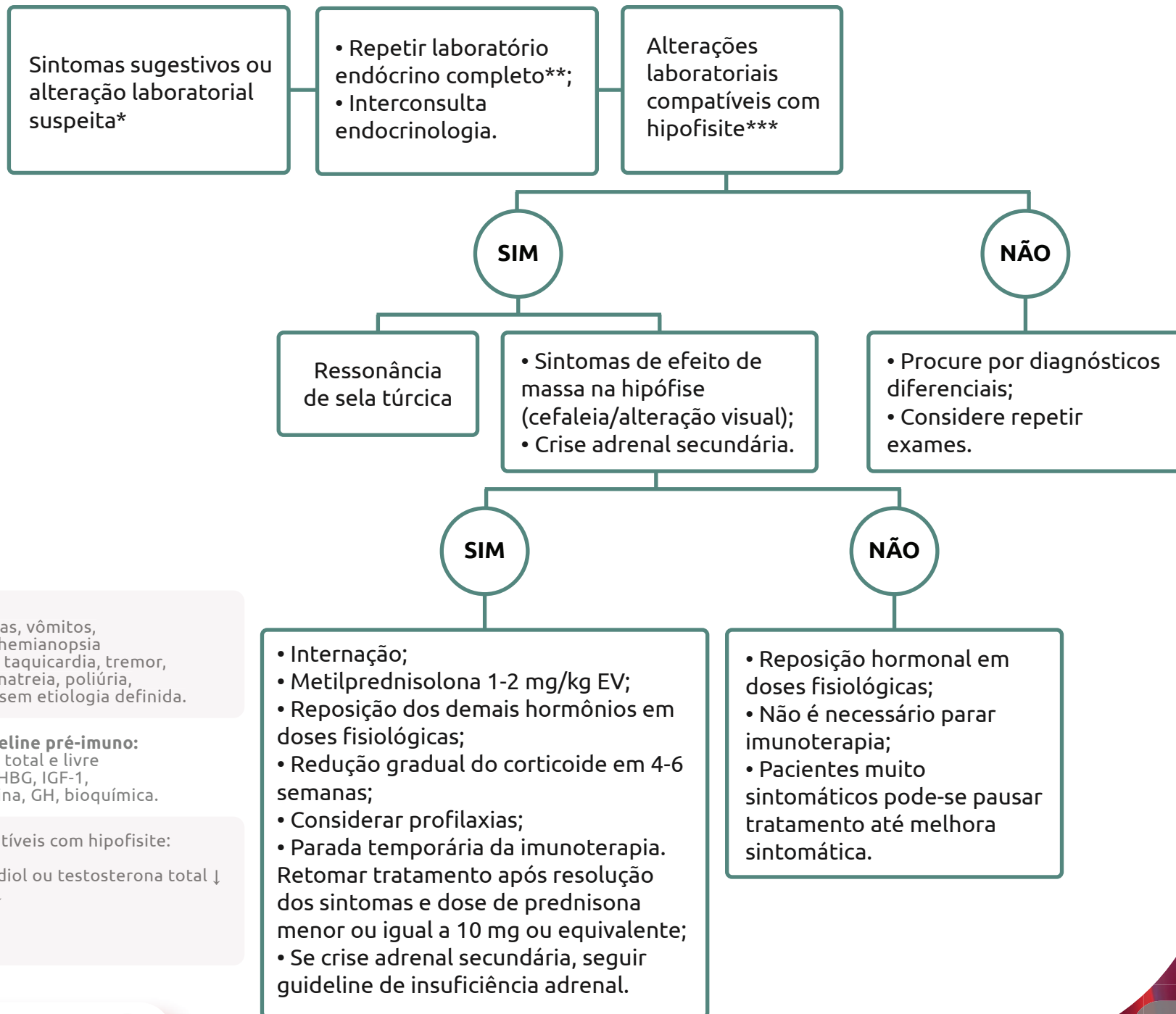
- Considerar elevação da creatinina acima do basal do paciente em relação ao parâmetro de limite superior da normalidade (LSN).
- A toxicidade renal necessita de julgamento clínico considerável. A maioria dos casos irá se apresentar com elevação assintomática da creatinina e sedimento normal quando então a suspeita se dará pela exclusão de outras causas; casos com oligúria, hematúria e edema periférico podem ocorrer, embora bem mais raros.
- Nos pacientes que irão iniciar imunoterapia, sugere-se não usar medicações sabidamente nefrotóxicas como: inibidor de bomba de prótons e AINEs.
- Discutir biópsia renal com equipe da nefrologia nos casos de Grau 2 (ou maior) de elevação de creatinina evoluindo sem melhora, quando a imunoterapia não pareça ser a causa mais provável após ter realizado a avaliação inicial e nos casos refratários à corticoterapia. O achado de nefrite túbulo-intersticial aguda com infiltrado linfocítico pode ajudar a estabelecer a relação de causa e efeito.
- Surgimento ou piora da hematúria e/ou proteinúria é incomum como manifestação de toxicidade renal relacionada aos inibidores de checkpoints imunológicos. Realizar investigação mais detalhada em conjunto com nefrologista. Em casos de suspeita de glomerulonefrite (GN), considerar biópsia renal, pesquisa de dismorfismo eritrocitário, FAN, Anti-DNA, complemento C3, C4, ANCA, anti-MBG (membrana basal glomerular), Anti-Ro/Anti-La, FR, sorologias para hepatites B, C, HIV e VDRL, eletroforese de proteínas e imunoglobulinas.

- A toxicidade renal tipicamente resolve-se de forma rápida. Em alguns casos, a melhora pode acontecer apenas com a suspensão temporária da imunoterapia. Portanto, em casos Grau 2, sem sinais e sintomas importantes, a observação inicial pode ser uma opção. Casos Grau3, sem complicações associadas e rápida resolução com corticoterapia, podem retomar tratamento quando Grau1/ou valor basal. Casos com risco de vida, complicações graves, necessidade de hemodiálise, bem como casos G2/3 recorrentes e/ou persistentes devem ter a imunoterapia suspensa.
- Em casos de uso de doses de prednisona 1 mg/kg ou equivalente por 4 semanas ou mais: considerar profilaxias infecciosas, reposição de cálcio/vitamina D, proteção gástrica e avaliação para hiperglicemia.
- É necessária monitorização após suspensão da imunoterapia sugerindo-se até 1 ano após interrupção do uso (avaliação da creatinina).

ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS: TIREOIDEOPATIAS



ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS: HIPOFISITE



LEGENDA

* Sintomas sugestivos:

Cefaleia, astenia, fadiga, náuseas, vômitos, alterações visuais (diplopia ou hemianopsia bitemporal), tonturas, diarreia, taquicardia, tremor, hipotensão, hipoglicemia, hiponatremia, poliúria, polidipsia ou qualquer sintoma sem etiologia definida.

** Exames endócrinológicos baseline pré-imuno:

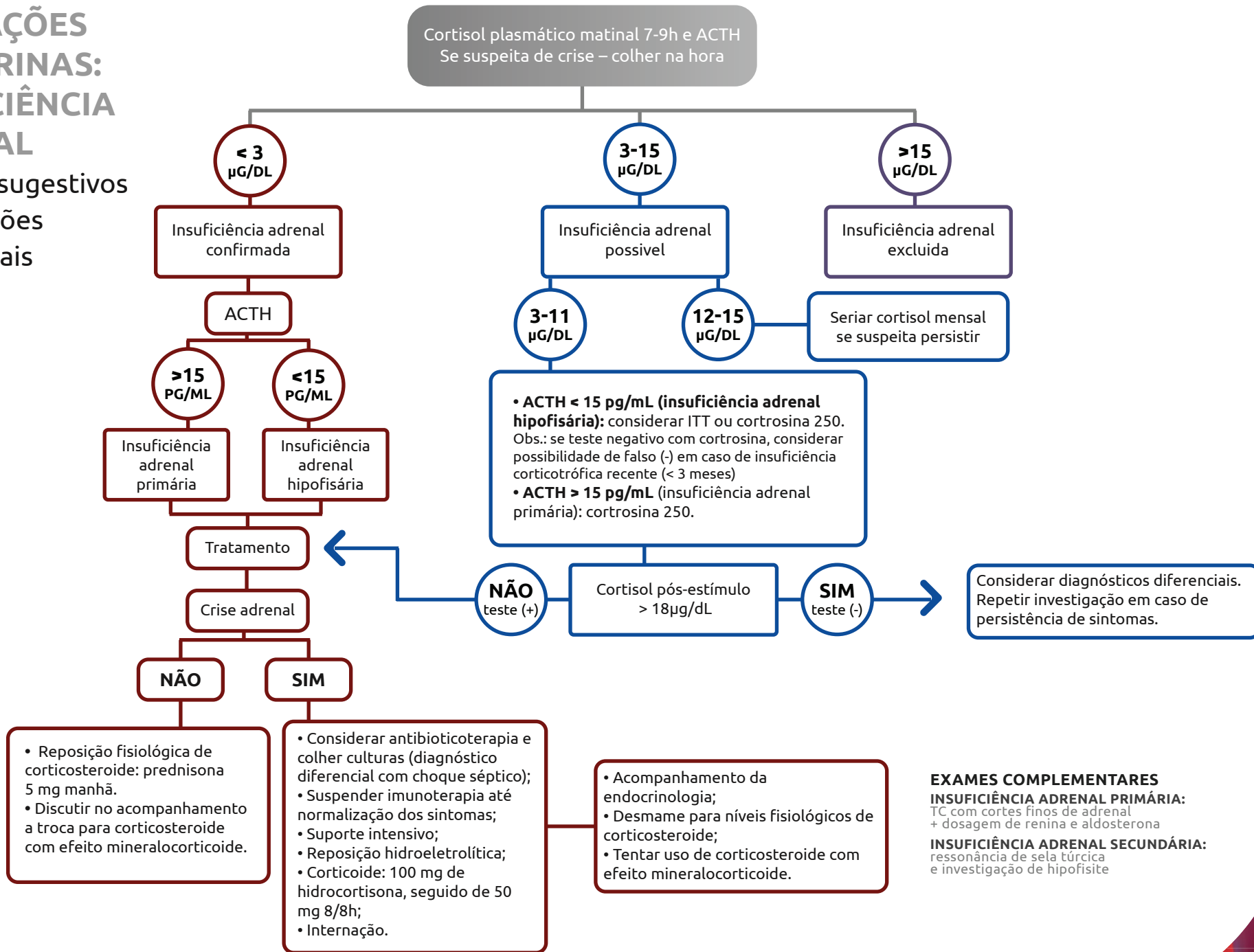
TSH, T4l, LH, FSH, testosterona total e livre (homens)/estradiol (mulher), SHBG, IGF-1, cortisol matinal, ACTH, prolactina, GH, bioquímica.

*** Alterações laboratoriais compatíveis com hipofisite:

- TSH normal ou ↓ e T4L ↓
- LH e FSH normal ou ↓ e estradiol ou testosterona total ↓
- ACTH normal ou ↓ e cortisol ↓
- IGF-1 ↓
- Prolactina baixa ou elevada
- Hiper ou hiponatremia

ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS: INSUFICIÊNCIA ADRENAL

Sintomas sugestivos ou alterações laboratoriais suspeitas



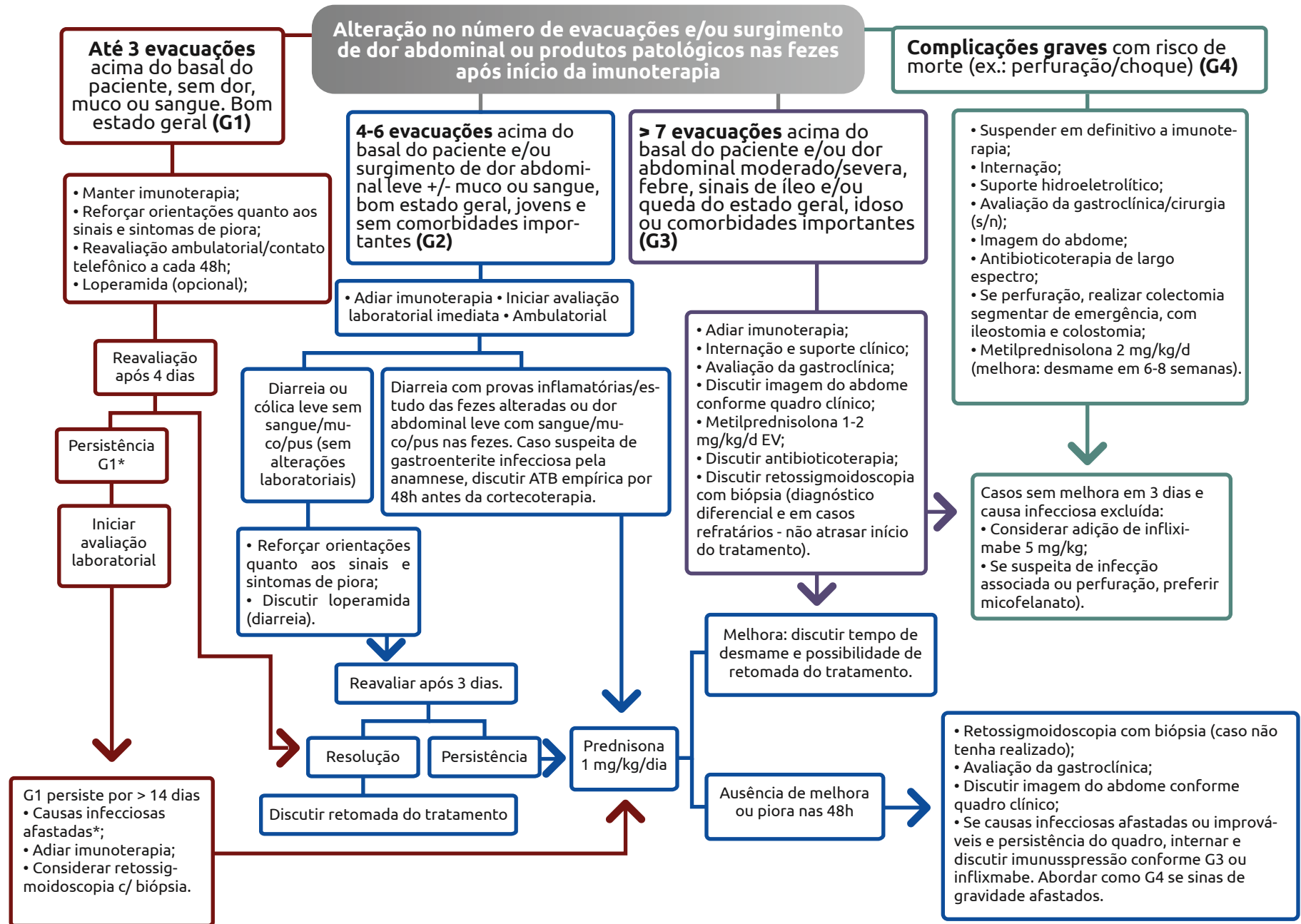
EXAMES COMPLEMENTARES
INSUFICIÊNCIA ADRENAL PRIMÁRIA:
 TC com cortes finos de adrenal + dosagem de renina e aldosterona
INSUFICIÊNCIA ADRENAL SECUNDÁRIA:
 ressonância de sela túrcica e investigação de hipofisite

ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS

- Alterações tiroideanas são as manifestações endócrinas mais comuns. O achado mais frequente é a elevação assintomática do TSH. Durante o tratamento é comum variações dos valores de TSH com T4 livre normal. Considerar iniciar reposição hormonal em pacientes assintomáticos com TSH > 10, presença de sintomas atribuíveis com elevações menores que 10 e, em todos os casos com queda de T4 livre. Quadros de queda do TSH, de qualquer valor, com T4 livre normal e assintomáticos (hipertiroidismo subclínico) devem ser apenas acompanhados. A maioria desses casos evoluirá para hipotiroidismo por falência da glândula tireoide. Nos raros casos de hipertiroidismo sintomático, os exames geralmente apontam para uma cintilografia fria por destruição glandular e o manejo deve ser sintomático até resolução (afastar doença de Graves). Não é necessário interromper a imunoterapia.
- Hipofisite é comumente vista com uso de anti-CTLA4 isolado ou em combinação com anti-PD1. Realizar perfil hormonal completo do paciente antes do início do tratamento para que possa servir de comparação mediante suspeita. O quadro clínico pode ser desde alterações laboratoriais, comumente detectadas pela queda do T4 livre com TSH baixo ou normal nos exames de rotina (o que vai desencadear a solicitação dos demais exames), passando por quadros inespecíficos como astenia significativa e sem explicação, até quadros neurológicos de cefaleia e hemianopsia temporal bilateral pelo crescimento glandular. Deve-se ter alto índice de suspeita de toxicidade endócrina para qualquer sintoma sem uma explicação clara (vide quadro de sintomas), haja visto que a maioria dos sintomas são inespecíficos.
- Em caso de hipofisite, proceder com reposição do hormônio deficiente. O emprego de doses altas de corticoide só se justifica para casos de controle de sintomas locais decorrentes do crescimento glandular (cefaleia, alterações visuais) e/ou choque adrenal por insuficiência secundária. Não existe a necessidade de suspensão definitiva da imunoterapia, uma vez que os sintomas estejam controlados.

• Quadros de astenia significativa, náuseas, dor abdominal e febre de origem desconhecida, bem como quadro de hipotensão ou de choque (diagnóstico diferencial de choque séptico) devem ser rastreados para o diagnóstico de insuficiência adrenal. O exame de triagem inicial deve ser o cortisol e ACTH matinal, mas na suspeita de crise adrenal, colher no momento da suspeita para não retardar o início do tratamento. Valores de cortisol acima de $> 15 \mu\text{g/dL}$ virtualmente afastam o diagnóstico e $< 3 \mu\text{g/dL}$ confirmam o diagnóstico. Valores entre 3-15 $\mu\text{g/dL}$ ainda colocam insuficiência adrenal como uma possibilidade e, a depender dos níveis de cortisol, deve-se proceder à algum teste de estímulo da glândula. Nesses casos, se $\text{ACTH} < 15 \text{ pg/mL}$ (suspeita de insuficiência adrenal secundária), caso o teste realizado seja o da cortrosina, considerar a possibilidade de falso-negativo pela possibilidade de pouco tempo para a ocorrência da “atrofia glandular”.

ALTERAÇÕES GASTROINTESTINAIS

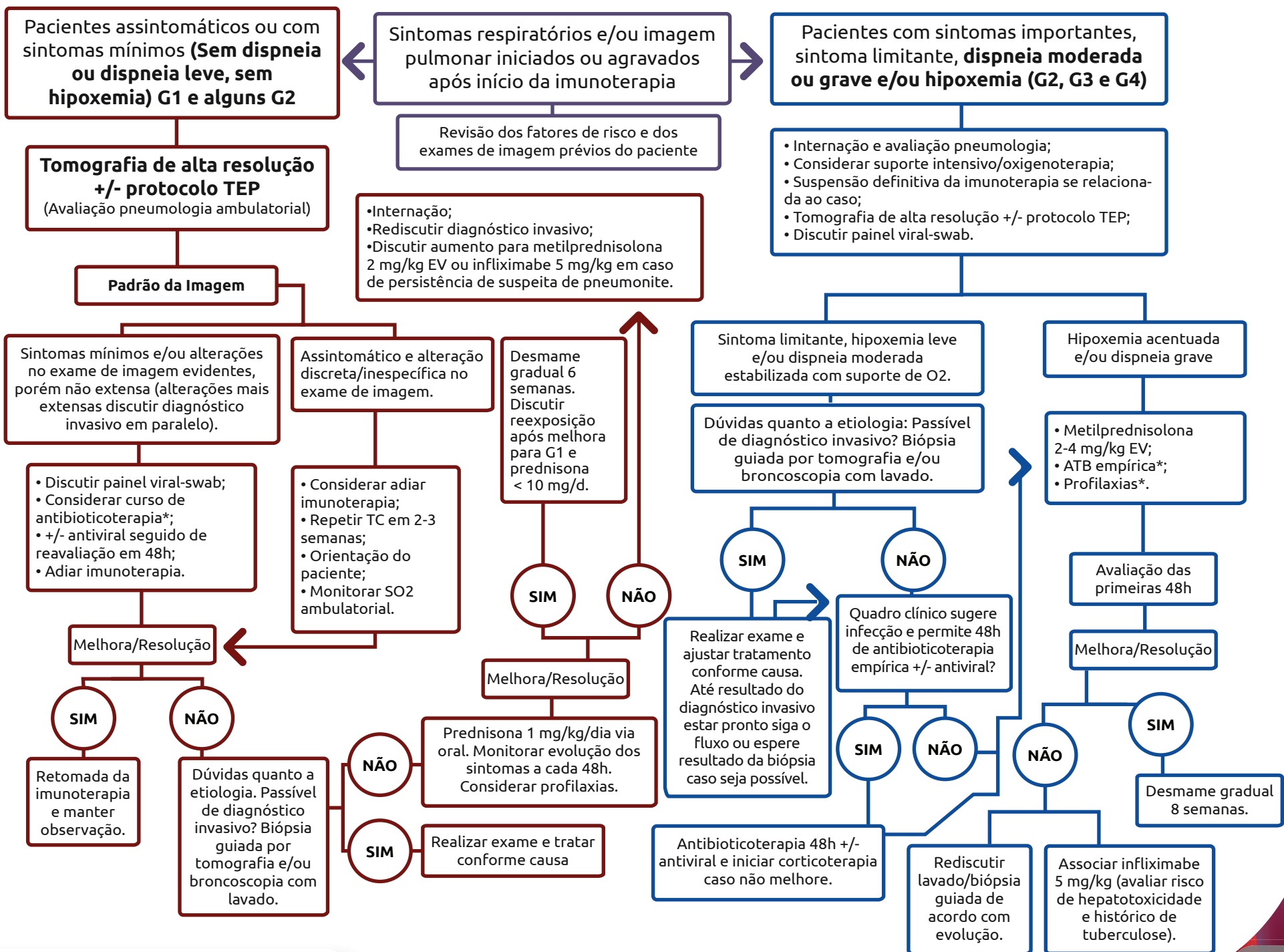


- Durante a fase aguda da diarreia, ofertar dieta pobre em laticínios e fibras. Pacientes com quadros mais graves devem permanecer em jejum e receber suplementação parenteral.
- A maioria dos casos de diarreia são leves, transitórias e autolimitadas por efeito da iniciação da resposta imune e devem ser diferenciadas das formas mais graves. Por esse motivo, casos leves (sem dor, muco, pus ou sangue nas fezes ou alterações laboratoriais) podem ser observados e manuseados conservadoramente num primeiro momento (4-5 dias diarreia G1 e 2-3 dias diarreia G2). Loperamida 2mg, 02 comprimidos seguido de 01 comprimido antes de cada refeição ou após cada episódio diarreico por até 12h da última evacuação (máximo de 8 comp/dia).
- Avaliação laboratorial: hemograma completo, PCR, procalcitonina, VHS, função renal, hepática, eletrólitos, pesquisa de leucócitos fecais, sangue oculto nas fezes, protoparasitológico de fezes, coprocultura, pesquisa de clostridium difficile (pacientes com imunossupressão associada ou casos refratários/resistentes, considerar: PCR para CMV, pesquisa de cryptosporidium e isospora, pesquisa rotavírus nas fezes).
- O principal diagnóstico diferencial é com diarreia infecciosa. Pacientes com diarreia G1 persistente, sem sinais de colite, devem aguardar os resultados da triagem infecciosa, sobretudo se alguma imunossupressão de base (linfomas, pós-TMO, etc.) e, caso persista a dúvida diagnóstica, considerar retossigmoidoscopia com biópsia. Casos de colite são mais difíceis de realizar diagnóstico diferencial com causas infecciosas, podendo apresentar elevação de PCR, leucocitose e febre. Casos leves discutir antibioticoterapia empírica com ciprofloxacina e metronidazol, caso haja suspeita de diarreia infecciosa pela história, entretanto, na maioria das vezes, a suspeita recairá sobre colite autoimune. Nesses casos, iniciar corticoterapia e, caso não apresente melhora em 48h, realizar retossigmoidoscopia para confirmação. Em casos graves, não se deve retardar

o início da antibioticoterapia empírica e o uso de metilprednisolona em decorrência da realização da retossigmoidoscopia. O processo inflamatório ocorre preferencialmente no 1/3 distal do cólon, mas pode acometer todo o intestino, de forma difusa ou salteada. Por isso, sugerimos preferencialmente o uso de retossigmoidoscopia. Em geral, observa-se em casos de colite por anti-CTLA4 os achados de eritema, perda da padrão vascular, erosões e ulcerações. Pacientes com enterocolites por anti-PD1 podem apresentar colonoscopia sem alterações, entretanto, a biópsia demonstra achados compatíveis com inflamação. Presença de ulceração pode predizer resistência à corticoterapia e necessitar de uso precoce de infliximabe.

- Retossigmoidoscopia: diarreia Grau1 persistente e sem causa aparente (sobretudo em imunossuprimidos), colite Grau 2 (ou maior) sem melhora com corticoide em 48h, ou para diagnóstico diferencial em pacientes com risco para infecções mais raras (imunossuprimidos), discutível papel de avaliação de prognóstico através da pesquisa de ulceração em colite Grau 2 ou maior.
- Tomografias: inespecífico para colite. Indicada para avaliação de complicações como perfuração, abscesso, fístula ou investigar outras causas de dor abdominal e diarreia, como enterite autoimune.
- No diagnóstico diferencial de colite, sobretudo em melanoma, considerar a possibilidade de causa tumoral.
- Anatomopatológico: os achados comumente associados à colite por anti-CTLA4 são infiltrado neutrofílico e eosinofílico. Realizar diagnóstico diferencial com infecção por CMV. Descrição de achados de enterocolite por anti-PD1 são mais raros, entretanto, os relatos de casos são compatíveis com achados de colite neutrofílica ou linfocítica.

- Nos pacientes candidatos à combinação anti-CTLA4 e anti-PD1, considerar avaliação para tuberculose, sorologia para HIV e hepatites A e B pelo eventual uso de infliximabe.
- Desmame do corticoide e retomada do tratamento: pacientes que apresentam boa resposta à cortico-terapia EV, após 3-5 dias, podem passar a medicação para via oral. Casos moderados (Grau1 persistente e Grau2) devem fazer o desmame em 4-6 semanas e casos Grau3 e 4 em 6-8 semanas. Reexposição à terapia anti-CTLA4 em pacientes que apresentaram enterocolite se associa a alta chance de recidiva de sintomas e devem ser discutidos caso a caso. Toxicidade Grau4 e Grau3 com necessidade de uso de infliximabe deve levar à suspensão definitiva da terapia. Pacientes tratados com combinação de anti-CTLA4 e anti-PD1 e que apresentaram toxicidade Grau1 persistente, Grau2 e Grau3 tratados com corticoide com boa e rápida resposta, discutir o risco benefício de retomar o tratamento com anti-PD1 quando dose de prednisona < 10 mg/dia e sintomas Grau1 ou resolvidos. Colite com anti-PD1 isolado é rara, portanto, o diagnóstico diferencial deve ser extensamente discutido nessa situação.



- Pacientes com sintomas respiratórios ou imagem pulmonar que surgiram ou pioraram após o início da imunoterapia devem ter seus exames de imagem, bem como história médica, revisados. Eventualmente, alterações previamente consideradas inespecíficas já estavam presentes no exames e a revisão da evolução pode ajudar na construção do raciocínio da etiologia.
- Rever história de viagem recente, risco ocupacional, tabagismo, doenças reumatológicas, exposição à tuberculose, hipertensão pulmonar, alergias e sintomas gripais.
- Pacientes com alterações discretas nos exames de imagem e assintomáticos, podem realizar vigilância de sintomas e repetir imagens em 2-3 semanas. Considerar adiar infusão da imunoterapia. Pacientes com sintomas mínimos e/ou alterações pulmonares mais extensas, mas ainda sem hipoxemia e/ou dispneia deve-se discutir teste terapêutico com antibiótico, realização de painel viral e a necessidade de exame diagnóstico invasivo em caso de não melhora. Nos casos mais graves, não adiar o início da imunossupressão em decorrência da realização dos exames invasivos (broncoscopia com lavado e/ou biópsia guiada por tomografia/biópsia a céu aberto). Casos onde a toxicidade imune foi excluída, retomar tratamento.
- A decisão de realizar biópsia e a técnica (biópsia guiada por tomografia ou à céu aberto) dependerá da localização e extensão da doença, bem como riscos inerentes ao caso do paciente.

LABORATÓRIO

- Geral: hemograma, função renal, hepática, DHL, PCR, VHS, procalcitonina
- Lavado broncoalveolar para pesquisa de citologia com diferencial, relação CD4/CD8, PCR para painel viral, CMV e micobactérias. Culturas para aeróbios, anaeróbios, fungos e micobactérias
- Swab nasal: painel viral

- Antibioticoterapia: ambulatorial - levofloxacino 750 mg via oral 1x dia por 7 dias. Internado - rocefim 2 g/dia + claritromicina 500 mg 12/12h. Se internação recente, considerar piperacilina + tazobactan.
- Padrões radiológicos associados com pneumonite não são patognomônicos e incluem opacidades em vidro-fosco, imagens que podem sugerir: pneumonia organizante criptogênica, pneumonia intersticial, sarcoidose e pneumonia por hipersensibilidade.
- Diagnósticos diferenciais: pneumonia (incluindo típica, atípica, tuberculose e pneumocistose e viral), linfangite, progressão da neoplasia, embolia pulmonar, hemorragia alveolar, edema pulmonar, sarcoidose e pneumonias intersticiais pulmonares.
- Após início da corticoterapia, realizar desmame gradual pelo risco de rebote dos sintomas (6 semanas para Grau1/2 e 8 semanas para Grau3/4). Iniciar o desmame após melhora significativa dos sintomas. No caso de uso do infliximabe, realizar, se possível, o lavado broncoalveolar antes da administração (influência no resultado).
- Discutir caso a caso a reintrodução da imunoterapia nos casos Grau1/2 pelo alto risco de recidiva da pneumonite e outros efeitos adversos. Casos Grau3/4 a reexposição é proibitiva.
- Cuidados adicionais no uso de corticoide: profilaxia de infecções oportunistas - sulfametoxazol + trimetropim, ivermectina/reposição de cálcio + vitamina D.

HIPOTENSÃO OU CHOQUE

Hipotensão sem causa aparente ou suspeita de sepse que tenha apresentado hipotensão refratária ou não à reposição volêmica após início de imunoterapia

- Hemograma, eletrólitos, bioquímica incluindo função hepática e renal, culturas, PCR
- Exames direcionados para rastreio infeccioso de acordo com história clínica
- Investigação para insuficiência adrenal

Cortisol plasmático e ACTH
colher na hora de chegada ao PS

Início de antibioticoterapia e escolha do antimicrobiano de acordo com o quadro clínico

Comunicar a equipe de oncologia clínica

Evitar uso de corticoide para choque séptico até resultado do corticóide

BEVACIZUMABE

O bevacizumabe (Anti-VGFR) pode causar sangramento, perfuração e trombose.

Devemos ter especial atenção com os pacientes com varizes de esôfago antes de iniciar o bevacizumabe.

Pacientes que nunca sangraram e que tenham varizes de fino calibre devem iniciar Carvedilol ou Propranolol antes do tratamento.

Pacientes com varizes de médio e grosso calibre devem iniciar Carvedilol ou Propranolol antes do tratamento e, se possível, realizar ligadura elástica das varizes antes de iniciar o bevacizumabe.

Pacientes com sangramento prévio de varizes devem preferencialmente realizar ligadura elástica associado ao Carvedilol ou Propranolol antes do tratamento.

Pacientes devem ter o bevacizumabe suspenso 4 semanas antes de procedimentos cirúrgicos eletivos.

REFERÊNCIAS

01. Rassy, E. E. et al. Immune checkpoint inhibitors renal side effects and management. *Immunotherapy* 8, 1417–1425 (2016).
02. Wanchoo, R. et Al. Kidney International Network Workgroup on Immune Checkpoint Inhibitors. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Am J Nephrol.* 2017;45(2):160-169.
03. Postow, M. A., Sidlow, R. & Hellmann, M. D. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N. Engl. J. Med.* 378, 158–168 (2018).
04. Naidoo, J. et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J. Clin. Oncol.* 35, 709–717 (2017).
05. Brahmer, J. R. et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 36, 1714–1768 (2018).
06. Spain, L. et al. Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: a single centre experience and review of the literature. *Ann. Oncol.* 28, 377–385 (2017).
07. Spain, L., Diem, S. & Larkin, J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat. Rev.* 44, 51–60 (2016).
08. Hottinger, A. F. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Curr. Opin. Neurol.* 29, 806–812 (2016).
09. Weber, J. S., Yang, J. C., Atkins, M. B. & Disis, M. L. Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. *J. Clin. Oncol.* 33, 2092–2099 (2015).
10. Weber, J. S., Kähler, K. C. & Hauschild, A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J. Clin. Oncol.* 30, 2691–2697 (2012).
11. Freeman, M. & Weber, J. Subset analysis of the safety and efficacy of nivolumab in elderly patients with metastatic melanoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 3, P133 (2015).
12. Teply, B. A. & Lipson, E. J. Identification and Management of Toxicities From Immune Checkpoint–Blocking Drugs. *Cancernetwork.* Nov, 2014.
13. Haanen, J. B. A. fi., Thienen, H. van & Blank, C. U. Toxicity patterns with immunomodulating antibodies and their combinations. *Semin. Oncol.* 42, 423–428 (2015).
14. Haanen, J. B. A. fi. et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 28, iv119–iv142 (2017).

REFERÊNCIAS

15. Weber, J. S. et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J. Clin. Oncol.* 35, 785–792 (2017).
16. Sznol, M. et al. Pooled Analysis Safety Profile of Nivolumab and Ipilimumab Combination Therapy in Patients With Advanced Melanoma. *J. Clin. Oncol.* 35, 3815–3822 (2017).
17. Santini, F. C. et al. Safety of retreatment with immunotherapy after immune-related toxicity in patients with lung cancers treated with anti-PD(L)-1 therapy. *J. Clin. Oncol.* 35, 9012–9012 (2017).
18. Champiat, S. et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann. Oncol.* 27, 559–574 (2016).
19. 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. *J. Clin. Oncol.* 33, 3193–3198 (2015).
20. Puzanov, I. 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* 5, 95 (2017).
21. Eigentler, T. K. et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat. Rev.* 45, 7–18 (2016).
22. Naidoo, J. et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann. Oncol.* 26, 2375–2391 (2015).
23. Scott, E. S. et al. The spectrum, incidence, kinetics and management of endocrinopathies with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma. *Eur. J. Endocrinol.* 178, 175–182 (2018).
24. Joshi, M. N., Whitelaw, B. C., Palomar, M. T. P., Wu, Y. & Carroll, P. V. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review. *Clin. Endocrinol.* 85, 331–339 (2016).
25. Bornstein, S. R. et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 101, 364–389 (2016).
26. Diretrizes Brasileiras de Manejo de Toxicidades imunomediadas associadas ao uso de bloqueadores de correceptores imunes. *Braz J Oncol.* 2017; 13(43):1-15.

REFERÊNCIAS

27. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Kudo M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894-1905.
28. Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, Lau G, Kelley RK, Furuse J, Sukeepaisarnjaroen W, et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40:379-379.
29. Yau T, Kang YK, Kim TY, El-Khoueiry AB, Santoro A, Sangro B, Melero I, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6:e204564.