

Reações adversas relacionadas aos inibidores de *checkpoint*: uma revisão integrativa

Adverse reactions related to checkpoint inhibitors: an integrative review

Reacciones adversas relacionadas a los inhibidores de checkpoint: una revisión integradora

Isabelle Cristine Tavares Silva Fialho¹ ; Débora Esteves Monteiro¹ ; Raquel de Souza Soares¹ ;
Renata Martins Mendes de Oliveira¹ ; Patrícia dos Santos Claro Fuly¹ 

¹Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil

RESUMO

Objetivo: analisar as reações adversas nos pacientes oncológicos em uso de inibidores de checkpoint e sua prevalência. **Método:** revisão integrativa da literatura, utilizando a combinação de descritores “Imunoterapia” AND “Reação adversa” AND “Neoplasias”, no recorte temporal de cinco anos, incluindo as bases CINAHL (*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*), CINAHL (*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*) e Cochrane. **Resultados:** foram encontrados 17 artigos, sendo 14 da base de dados MEDLINE e três da base de dados CINAHL, todos na língua inglesa. As principais reações adversas identificadas foram diarreia, colite, pneumonite, fadiga, *rash*, alterações hepáticas e endócrinas. Os artigos revelaram maiores prevalências dessas reações quando o tratamento está associado às medicações Nivolumabe e Ipilimumabe juntas, sendo observadas em cerca de 42% a 57% dos pacientes. **Conclusão:** com a rápida expansão do uso dos inibidores de *checkpoint*, uma terapêutica que aumenta a sobrevida desses pacientes, conhecer seus eventos adversos torna-se primordial para um cuidado de qualidade.

Descritores: Enfermagem; Neoplasias; Imunoterapia; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Toxicidade.

ABSTRACT

Objective: to examine for adverse reactions and determine their prevalence in cancer patients using checkpoint inhibitors. **Method:** this integrative literature review used a combination of the descriptors: “immunotherapy” AND “adverse reaction” AND “Neoplasms”, in a five-year time frame, in the MEDLINE and Cochrane databases. **Results:** seventeen articles, all in English, were found (14 in MEDLINE and three in CINAHL). The main adverse reactions identified were diarrhea, colitis, pneumonitis, fatigue, rash, hepatic, and endocrine changes. The articles revealed that, when the treatment involved Nivolumab and Ipilimumab together, prevalence of these reactions was higher (from 42% to 57% of patients). **Conclusion:** with the rapid expansion of the use of checkpoint inhibitors, a therapy that increases survival, knowing their adverse events becomes essential for quality care.

Descriptors: Nursing; Neoplasms; Immunotherapy; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Toxicity.

RESUMEN

Objetivo: analizar reacciones adversas en pacientes con cáncer, utilizando inhibidores de checkpoint y su prevalencia. **Método:** revisión integradora de la literatura, utilizando la combinación de descriptores “Inmunoterapia” y “Reacción adversa” y “Neoplasias”, en un recorte temporal de cinco años, incluyendo las bases de datos CINAHL (*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*) y Cochrane. **Resultados:** se encontraron 17 artículos, siendo 14 de la base de datos MEDLINE y 3 de la base de datos CINAHL, todos en inglés. Las principales reacciones adversas identificadas fueron diarrea, colitis, neumonitis, fatiga, erupción cutánea, alteraciones hepáticas y endocrinas. Los artículos revelaron una mayor prevalencia de estas reacciones cuando el tratamiento se asocia con los medicamentos Nivolumab e Ipilimumab juntos, observándose en alrededor del 42% al 57% de los pacientes. **Conclusión:** con la rápida expansión del uso de inhibidores de checkpoint, una terapia que aumenta la sobrevida de esos pacientes, conocer sus eventos adversos se vuelve fundamental para una atención de calidad.

Descriptores: Enfermería; Neoplasias; Inmunoterapia; Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos; Toxicidad.

INTRODUÇÃO

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer¹, o câncer é considerado o principal problema de saúde pública no mundo, estando entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países. Observa-se um aumento na incidência e na mortalidade por câncer no mundo, fato este relacionado ao envelhecimento, ao crescimento populacional e à mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco de câncer, especialmente aos associados ao desenvolvimento socioeconômico.

Autora correspondente: Isabelle Cristine Tavares Silva Fialho. E-mail: isabelle.fialho@gmail.com
Editora Científica: Cristiane Helena Gallasch; Editor Associado: Antonio Marcos Tosoli Gomes

Estimou-se que, em 2020, uma a cada cinco pessoas no mundo teve um diagnóstico de câncer durante a sua vida, considerando o aumento na expectativa de vida. Para 2040, esses números poderão dobrar, com um maior aumento nos países de renda baixa e média².

A estimativa para cada ano do triênio 2020-2022, no Brasil, aponta que ocorrerão 625 mil casos novos de câncer (excluindo pele não melanoma, esse número cai para 450 mil). O mais incidente será o de pele não melanoma, com 177 mil novos casos, seguido por mama e próstata, com 66 mil novos casos cada, cólon e reto, com 41 mil, pulmão, com 30 mil e estômago, com 21 mil¹.

Apesar da grande evolução no tratamento do câncer, especialmente na quimioterapia e radioterapia, muitas reações adversas são observadas nos pacientes, pois se trata de terapêuticas que afetam tanto as células cancerígenas quanto as normais. Assim, ações terapêuticas alvo-específicas, menos agressivas e com menos eventos adversos vêm sendo estudadas³.

Observa-se que, nos últimos anos, a imunoterapia tem sido mais utilizada no tratamento oncológico, dada a sua ação terapêutica frente ao grande expressivo número de tumores⁴. Esse tipo de tratamento baseia-se na utilização do próprio sistema imunológico para induzir uma resposta antitumoral.

O sistema imunológico desempenha um papel de fundamental importância na prevenção, no controle e na eliminação das células cancerosas⁵. Porém, vale ressaltar que existem vários mecanismos de supressão e evasão imunológica, os quais ocorrem dentro do microambiente tumoral, permitindo, assim, que as células cancerígenas cresçam e se espalhem no organismo.

Essa modalidade foi consolidada como pilar terapêutico para o câncer, na última década, após anos de pesquisa básica e clínica acerca do papel da modulação do sistema imune para o tratamento oncológico. Anticorpos monoclonais voltados a correceptores inibitórios envolvidos na modulação da sinapse imune foram aprovados no Brasil para uso clínico. Ipilimumabe (agente anti CTLA-4) para pacientes com melanoma; nivolumabe e pembrolizumabe (agentes anti PD1) para pacientes com câncer de pulmão, melanoma e, mais recentemente, carcinoma renal e os bloqueadores do ligante do PD-1 (PD-L1) como o atezolizumabe, o avelumabe e o durvalumabe⁶.

Existem vias do sistema imunológico que regulam a resposta imune, que são os pontos de verificação imunológicos⁷. Os mesmos autores relataram que esses pontos de controle modulam a resposta imunológica para reduzir as lesões em tecidos saudáveis quando a resposta imune não é mais necessária. Porém, sabe-se que as células cancerosas podem usar essas vias para contornar a resposta imune e proliferar. Com a descoberta desses importantes *checkpoints* imunológicos, no início dos anos 90, os pesquisadores investigaram maneiras de inibir os *checkpoints* para combater a malignidade.

Os *checkpoints* são os receptores de bloqueio da atividade das células imunológicas, sendo uma abordagem da imunoterapia ativa inespecífica. Os tumores usam esses receptores como estratégia para escapar à vigilância imunológica, comandando-os e usando-os para bloquear a resposta imune. Como resultado desse bloqueio há a liberação dos “freios” sobre as células do sistema imunológico, aumentando sua capacidade de destruir as células tumorais⁶.

Esse tipo de terapêutica contra o câncer mostra resultados promissores, além de observarmos uma constante evolução na sua utilização. Sendo assim os enfermeiros oncológicos precisam permanecer atualizados em relação a essas novas terapias imunomoduladoras. Isso compreende entender sua eficácia, gerenciando assim os efeitos colaterais⁷.

Devido ao rápido desenvolvimento clínico dessa classe de medicamentos, o conhecimento das reações adversas e seus mecanismos fisiopatológicos torna-se essencial frente às suas características específicas, que diferem nas observadas em quimioterapia citotóxica convencional⁶.

Dessa forma, este artigo tem como objetivo analisar as reações adversas nos pacientes oncológicos em uso de inibidores de checkpoint e sua prevalência.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura disponível, que foi desenvolvida com base nas seguintes etapas: estabelecimento da hipótese e objetivos da revisão integrativa; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de artigos (seleção da amostra); definição das informações a serem extraídas dos artigos selecionados; análise dos resultados; discussão e apresentação dos resultados e a última etapa consistiu na apresentação da revisão⁸.

Foi utilizada a estratégia PICO para a construção da pergunta, adaptada para PIO. Neste caso, P (população) foram os pacientes oncológicos, I (intervenção) foi o uso de inibidores de *checkpoint* e o O (desfecho) foram as reações adversas e prevalências observadas. Diante do exposto, culminou a seguinte pergunta: “Quais as principais reações adversas apresentadas em pacientes oncológicos em uso de inibidores de *checkpoint* e sua prevalência?”. Para a seleção dos artigos, foram utilizadas três bases de dados: o CINAHL (*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*), MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line*) e Cochrane, durante o período de 31/03/2019 à 02/06/2019.

Para verificar a conformidade com os critérios de elegibilidade, foram considerados critérios de inclusão: artigos aderentes à temática, publicados em português, inglês e espanhol, com os resumos disponíveis nas bases de dados selecionadas, no recorte temporal de cinco anos (2015 a 2020), por tratar-se de um levantamento mais atualizado. Como critério de exclusão, definiram-se as publicações de editoriais, dissertações e teses, artigos repetidos mantendo-se apenas o presente em uma base de dados.

A busca foi efetuada pelo cruzamento dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) exatos: “Imunoterapia” AND “Reação adversa” AND “Neoplasias” e os seguintes Descritores de Assuntos Médicos (MeSH): “*Immunotherapy*” AND “*Neoplasms*” AND “*Adverse drug reaction*” OR “*Drug toxicity*”. Inicialmente, foi feita uma identificação dos títulos e, posteriormente, dos resumos a fim de selecionar os artigos que atendiam aos critérios de inclusão.

A leitura dos artigos científicos foi efetuada por dois revisores independentes a fim de verificar o encaixe nos critérios de elegibilidade. Caso houvesse alguma divergência na seleção dos artigos, um terceiro avaliador seria solicitado.

A análise foi feita por meio de um quadro sintético especialmente construído para esse fim, que contemplou os seguintes aspectos: título; autores; ano; resultados/considerações e nível de evidência. Dessa forma, a síntese dos dados extraídos dos estudos selecionados foi realizada de forma descritiva, possibilitando uma visão mais aprofundada e específica sobre a temática.

Com o objetivo de produzir um maior aperfeiçoamento da apresentação dos dados obtidos no levantamento dos artigos, utilizou-se o guia internacional *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA): *The PRISMA Statement*, que consiste em um *checklist* com 27 itens e em um fluxograma de quatro etapas com o intuito de auxiliar os autores a melhorarem o relato de revisões sistemáticas e metanálises⁹.

Para identificar o nível de evidência, foi observado o delineamento de cada estudo selecionado, sendo, dessa forma, atribuído: o nível I para as revisões sistemáticas e metanálise de ensaios clínicos randomizados; nível II para os ensaios clínicos randomizados; nível III para ensaio controlado não randomizado; IV para os estudos caso-controle ou de coorte; V para as revisões sistemáticas de estudos qualitativos ou descritivos; VI para os qualitativos ou descritivos e VII para os artigos de parecer de autoridades e/ou relatórios de comitê de especialistas. Assim, a classificação do nível de evidência forte dá-se aos estudos de níveis I e II, os moderados são os de níveis III a V e os fracos compreendem os de níveis VI a VII¹⁰.

RESULTADOS

Na base de dados MEDLINE, foram localizados 27 artigos. Após a leitura crítica e reflexiva dos títulos e resumos, obteve-se uma amostra de 14 artigos. Na Cochrane, foram localizados três artigos, porém, um não era elegível e dois estavam na base MEDLINE também. Já no CINAHL, foram localizados oito artigos, sendo um repetido, pois estava na base MEDLINE, e quatro não foram elegíveis. A amostra final desta revisão foi composta por 17 artigos, todos em língua inglesa, como ilustra o fluxograma a seguir na Figura 1.

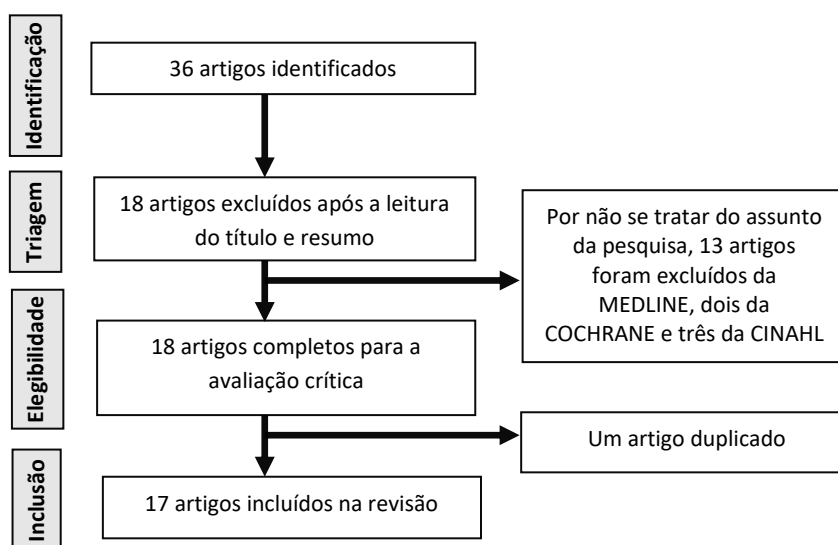


FIGURA 1: Fluxograma dos artigos obtidos nas bases de dados utilizadas. Niterói, RJ, Brasil, 2020.
Fonte: Elaborado pelos autores.

Dos 17 artigos analisados quatro (23,5%) foram desenvolvidos na França, dois (11,7%) nos EUA, três (17,6%) na Austrália, dois (11,7%) na Bélgica, um (5,5%) na China, um (5,5%) na Alemanha, um (5,8%) no Egito, um (5,8%) no Líbano, um (5,8%) no Japão e um na Espanha (5,8%).

A Figura 2 é a síntese dos artigos selecionados, enfatizando suas considerações acerca da temática, ano de publicação e nível de evidência científica, evidenciando que a maioria dos artigos selecionados (52,9%) foi categorizada como nível de evidência V, o qual se refere às revisões sistemáticas de estudos qualitativos ou descritivos. Três artigos (17,6%) foram classificados como nível I para as revisões sistemáticas e metanálise de ensaios clínicos randomizados; três (17,6%) foram classificados com o nível de evidência VI para os estudos qualitativos ou descritivos; um (5,5%) foi classificado com nível de evidência II, que corresponde aos ensaios clínicos randomizados e um (5,5%) como IV, estudos de caso-controle ou de coorte.

Título do artigo/ano/evidência	Ano	Evidência	Reações adversas evidenciadas
A1-Neurologic immune-related adverse events associated with immune-checkpoint inhibitors	2017	V	Dor de cabeça, tontura.
A2-Recognizing and managing on toxicities in cancer immunotherapy	2017	V	Mais comuns são <i>rash</i> e colite. Os mais raros são hipofisite, pancreatite, pneumonite.
A3-New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management	2017	V	Diarreia, colite, hipofisite, hepatite imune e poliartrite.
A4-Supportive care for patients undergoing immunotherapy	2017	VII	Reações de pele, gastrointestinais, pulmonares, endocrinológicas, oftalmológicas, neurológicas.
A5-Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Colitis: Diagnosis and Management	2017	VII	Reações adversas gastrointestinais, incluindo a diarreia e a colite.
A6-Acute management of autoimmune toxicity in cancer patients on immunotherapy: Common toxicities and the approach for the emergency physician	2017	V	Diarreia e colite, hepatite; endocrinopatias e pneumonite.
A7-Immune-related musculoskeletal toxicities among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review	2017	I	Artralgia e/ou mialgia.
A8-Opportunistic autoimmunity secondary To câncer immunotherapy (OASI): An emerging challenge	2017	V	Gastrointestinais (diarreia e colite); hepáticas; dermatológicas; articulares; pulmonares e endócrinas.
A9-Update on New Therapies With Immune Checkpoint Inhibitors	2016	V	Diarreia; enzimas hepáticas elevadas; <i>rash</i> ; infecção respiratória superior; neuropatia periférica.
A10-Immune checkpoint inhibitors side effects and management	2016	I	Fadiga, diminuição do apetite, febre, calafrio, artralgia e dor de cabeça, prurido.
A11-Dermatologic adverse events of checkpoint inhibitors: what an oncologist should know	2016	V	As principais reações dermatológicas observadas são: <i>rash</i> , prurido e hipopigmentação.
A12-Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review	2016	V	Vitiligo, <i>rash</i> , mucosite, gastrointestinais, endócrinas, desordens do fígado, pulmão, síndromes neurológicas, fadiga.
A13-Immune checkpoint inhibitors renal side effects and management	2016	V	Os diferentes tipos de inibidores de <i>checkpoint</i> podem apresentar diferentes reações renais.
A14-Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors A Systematic Review and Meta-analysis	2018	I	Colite; pneumonite; hepatite; hipofisite; miosite; nefrite; toxicidade neurológica.
A15- Phase I study of Nivolumab, an anti-PD-1 antibody, in patients with malignant solid tumors	2016	II	Constipação, diarreia; toxicidade cardíaca; fadiga; eritema; prurido; <i>rash</i> ; diminuição do apetite.
A16- Pembrolizumab: a case of drug-induced autoimmune diabetes mellitus and colitis	2018	VII	Reações adversas apresentadas: perda de apetite e diarreia.
A17- Implicações prognósticas da toxicidade dermatológica e gastrointestinal concomitante da terapia de inibição do ponto de controle imunológico para doenças malignas avançadas: um estudo de coorte retrospectivo	2020	IV	Reações dermatológico e gastrointestinal (irAEs) estão entre as toxicidades mais comuns e iniciais.

FIGURA 2: Sumarização da amostra de acordo com título, ano, nível de evidência e reações adversas evidenciadas. Niterói, RJ, Brasil, 2020.

Na figura 3 pode-se observar a prevalência das reações imunorrelacionadas relatadas nos estudos selecionados, divididas por artigo selecionado, de acordo com as medicações utilizadas e as respectivas graduações das reações adversas descritas.

ARTIGO	PREVALÊNCIAS
A1	Graus 3, 4 e 5: 10 – 16% com anti-PD-1 Nivolumabe e Pembrolizumabe. 10 – 42% com anti CTLA4 Ipilimumabe e 55% com a combinação de Nivolumabe e Ipilimumabe.
A2	Colite grau 3-4 com Ipilimumabe: 6% - 14%. Diarreia e colite: 21% em pacientes com melanoma que receberam Nivolumabe. Diarreia e colite: 17% em pacientes com NSCLC que receberam Nivolumabe. Dermatológicas: relacionadas ao uso do Nivolumabe – 28% a 36%.
A3	Ipilimumabe: até 85%. Inibidores de PD1: até 70%. Pneumonite: maior incidência (5% a 10%) foi reportada na combinação de Nivolumabe com Ipilimumabe.
A4	Toxicidades grau 3-4 têm sido reportadas em aproximadamente 21%. Dermatológicas: com Nivolumabe (42%), com Ipilimumabe (55%) e com os dois (59%-71%). Diarreia e colite: cerca de 30% que receberam Ipilimumabe. Hepatotoxicidade: 3-9% com Ipilimumabe. Pneumonite e toxicidades endócrinas: menos de 10%.
A5	Toxicidades de graus III e IV são observadas em até 10%. Diarreia: até 30% em todos os graus. Colite: 0.3% - 7%.
A6	Ipilimumabe com Nivolumabe: 42%-57% em graus 3-4. Nivolumabe: 10%-20%. Ipilimumabe: 20%-27%.
A7	Artrite/artralgia: com uso de Ipilimumabe (22%) e com Nivolumabe (1%). Miosite com uso de Pembrolizumabe: entre 0,4% a 6%.
A8	Nivolumabe e Pembrolizumabe: reações em cerca de 70%. Ipilimumabe: reações em cerca de 90%. Eventos gastrointestinais (grau 3-4): menor igual a 10% em pacientes que receberam Nivolumabe e Pembrolizumabe.
A9	Nivolumabe: 41%. Pembrolizumabe: 36%. Ipilimumabe: 64%.
A10	Ipilimumabe: 15-43% para fadiga; 24-25% para prurido; 23-27% para diarreia; 8-13% para colite. Nivolumabe: 20-33% para fadiga; 10-17% para prurido; 3-16% para diarreia. Pembrolizumabe: 11-12% para fadiga; 14-23% para prurido; 12-21% para <i>rush</i> ; 8-20% para diarreia. Ipilimumabe com Nivolumabe: 35-39% para fadiga; 40-41% para <i>rush</i> ; 44-45% para diarreia.
A11	Ipilimumabe: reações dermatológicas (45%).
A12	Ipilimumabe: cerca de 90%. Nivolumabe/Pembrolizumabe/Atezolizumabe/Durvalumabe: cerca de 70%.
A13	Ipilimumabe/Nivolumabe: 3,2% de toxicidade renal.
A14	Ipilimumabe: efeitos adversos fatais (colite/diarreia: 70%). Nivolumabe ou Pembrolizumabe: efeitos adversos fatais (pneumonia: 35%). Ipilimumabe/Nivolumabe: efeitos adversos fatais (colite: 37%).
A15	Nivolumabe: linfopenia em 58,8%.
A16	Pembrolizumabe: hipotireoidismo (7,4%); pneumonia (2,6%); hipertireoidismo (2,4%).
A17	Dos 67 pacientes com colite, 28 (42%) também desenvolveram toxicidade cutânea.

FIGURA 3: Sumarização das prevalências de reações imunorrelacionadas. Niterói, RJ, Brasil, 2020.
Fonte: Elaborado pelos autores.

DISCUSSÃO

Sobre a descrição das reações adversas imunorrelacionadas, pode-se afirmar que a maioria dos artigos (nove) relatou as reações gerais, ou seja, as mais comuns observadas em pacientes em uso dos inibidores de *checkpoint*, com prevalência de cerca de 70% em pacientes em uso de Nivolumabe ou Pembrolizumabe e até 90% em pacientes que trataram com Ipilimumabe. Porém, houve artigos que expuseram reações específicas, como as neurológicas, dermatológicas, gastrointestinais, musculoesqueléticas e renais, destacando também uma prevalência maior para os eventos gastrointestinais, com cerca de 10% a 30%.

As reações gastrointestinais citadas mais frequentemente nos artigos selecionados foram a diarreia e a colite. Em um dos estudos, foi relatado que a incidência de diarreia é maior em pacientes que recebem bloqueadores de CTLA-4, comparados aos pacientes que são tratados com inibidores de receptor PD1¹⁵.

Eventos dermatológicos, como prurido e *rush*, também merecem destaque nos artigos estudados, visto que foram mencionados em dez deles¹⁵. Para essa toxicidade, é de suma importância que o enfermeiro conheça as suas características clínicas específicas, fazendo, assim, uma correlação clínico-patológica, incluindo a história detalhada do tratamento e a aparência dessas lesões. Dessa forma, um diagnóstico específico corrobora a prevenção de agravos, um tratamento adequado e a possibilidade da continuidade no tratamento²⁷.

No estudo que retrata especificamente as reações dermatológicas, o *rush*, o prurido e a hipopigmentação estão evidenciados, sendo os mais frequentes e precoces, requerendo gerenciamento rápido e apropriado²⁰.

Em um estudo foi evidenciado que as reações adversas relacionadas ao sistema imunológico dermatológicas e gastrointestinais (irAEs) estão entre as toxicidades mais comuns e iniciais em pacientes que fazem uso dos inibidores do ponto de controle imunológico.

A maior prevalência de reações adversas está relacionada ao uso de protocolos com Nivolumabe associado ao Ipilimumabe, nas quais se pode observar o surgimento de fadiga em 35-39% dos pacientes, *rush* cutâneo em 40-41% e diarreia em 44-45%.

Identificar precocemente qualquer sintoma de reação adversa, para que se tenha uma rápida intervenção, é de fundamental importância. Esse cuidado tem como principal objetivo evitar que haja agravos ao paciente²⁸.

Todos os artigos retrataram a importância de um gerenciamento de eventos adversos de forma precoce, visto que eles podem alterar significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Uma orientação clara e eficaz sobre as reações imunorrelacionadas é essencial para reduzir esses eventos e/ou detectá-los mais antecipadamente possível.

Apenas um artigo relatou o papel do enfermeiro oncologista no gerenciamento do cuidado em pacientes que fazem uso dessa terapêutica, enfatizando a importância de estar preparado para a mudança nas opções de tratamentos disponíveis aos seus pacientes⁷.

O engajamento do enfermeiro junto com a equipe médica e farmacêutica na produção de protocolos é de suma importância para a atenção e o cuidado aos pacientes oncológicos, resultando, assim, em uma assistência rápida e precisa, baseada em evidências científicas²⁹.

CONCLUSÃO

Foi observado que todos os artigos encontrados e selecionados para responder à pergunta desta pesquisa estão em língua inglesa, sendo esses realizados em outros países. Isso remete a uma lacuna no que diz respeito a publicações nacionais sobre um tema de suma importância e de tamanha repercussão no âmbito da oncologia, evidenciando assim uma limitação do estudo.

Diante da expansão do uso dos inibidores de *checkpoint*, torna-se primordial conhecer as suas reações adversas para um cuidado de qualidade, pois o uso crescente dessa nova classe de medicamentos pode interferir na prevalência de doenças clínicas autoimunes.

Essas reações imunorrelacionadas podem alterar significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Dessa forma, é de suma importância vigiar e prevenir. A melhor gestão desses eventos está relacionada à possibilidade de identificação precoce.

Conhecer essas novas reações adversas, bem como a sua prevalência, embasa o desenvolvimento de estratégias de tratamento específico para esses pacientes.

Os artigos selecionados para este estudo fornecem subsídios para seguir com as pesquisas na área, visto que se trata de uma terapêutica que aumenta a sobrevida dos pacientes oncológicos e pode beneficiar um número expressivo de pacientes com câncer.

A equipe de Enfermagem possui um papel primordial no que tange ao cuidado dos pacientes em tratamento com imunoterápicos, pois se trata de medicamentos de ação complexa no organismo, necessitando de atenção especializada. A equipe precisa estar bem capacitada, compreender os mecanismos de ação e as possíveis reações adversas, prevenindo, dessa forma, as complicações clínicas.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR), Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2020 [cited 2020 Aug 10]. Available from:

<https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao#:~:text=Para%20o%20Brasil%2C%20a%20estimativa,c%C3%A2nce r%20de%20pele%20n%C3%A3o%20melanoma.>

2. World Health Organization. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all care for all. Geneva: WHO; 2020 [cited 2020 Aug 10]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330745>.
3. Cordeiro MLS, Silva NLF, Vaz MRF, Nóbrega FFF. Monoclonal antibodies: therapeutic implications in the cancer. *Rev Saúde Ciênc On line*. 2014 [cited 2020 Aug 10]; 3(3):252-62. Available from: <https://rsc.revistas.ufcg.edu.br/index.php/rsc/article/view/329>.
4. Santos M, Corrêa TS, Faria LDBB, Siqueira GSM, Reis PED, Pinheiro RN. *Diretrizes Oncológicas*. São Paulo: Doctor Press Ed. Científica; 2019.
5. Thebeau M, Rubin K, Hofmann M, Grimm J, Weinstein A, Choi JN. Management of skin adverse events associated with immune checkpoint inhibitors in patients with melanoma: a nursing perspective. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2017 [cited 2020 Aug 10]; 29(5):294-303. DOI: <https://doi.org/10.1002/2327-6924.12458>.
6. Grupo de Trabalho da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Brazilian guidelines for the management of immune-related adverse events associated with checkpoint inhibitors. *Braz J Oncol*. 2017 [cited 2020 Aug 10]; 13(43):1-15. Available from: <https://cdn.publisher.gn1.link/brazilianjournalofoncology.com.br/pdf/v13n43a02.pdf>.
7. Peterson JJ, Steele-Moses SK. Update on new therapies with immune checkpoint inhibitors. *Clin J Oncol Nurs*. 2016 [cited 2019 May 22]; 20(4):405-10. DOI: <https://doi.org/10.1188/16.CJON.405-410>.
8. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein*. 2010 [cited 2020 Aug 10]; 8(1):102-6. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015 [cited 2020 Aug 10]; 24(2):335-42. DOI: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>.
10. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. *Evidence-based practice in nursing & healthcare: a guide to best practice*. 2nd ed. Houston: Wolters Kluwer; 2011.
11. Touat M, Talmasov D, Ricard D, Psimaras D. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol*. 2017 [cited 2020 Aug 10]; 30(6):659-68. DOI: <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000503>.
12. Yang L, Yu H, Dong S, Zhong Y, Hu S. Recognizing and managing on toxicities in cancer immunotherapy. *Tumor Biology*. 2017 [cited 2019 May 22]; 39(3):1010428317694542. DOI: <https://doi.org/10.1177/1010428317694542>.
13. Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, Beutel G, Kochanek M, Kiehl M, et al. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care*. 2017 [cited 2019 May 22]; 21(1):89 (2017). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1678-1>.
14. Rapoport BL, van Eeden R, Sibaud V, Epstein JB, Klastersky J, Aapro M, Moodley D. Supportive care for patients undergoing immunotherapy. *Sup Care Cancer*. 2017 [cited 2019 May 22]; 25(10):3017-30. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3802-9>.
15. Prieux-Klotz C, Dior M, Damotte D, Drenan J, Briau B, Brezault C, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Colitis: Diagnosis and Management. *Targ Oncol*. 2017 [cited 2019 May 22]; 12(3): 301-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11523-017-0495-4>.
16. Lomax AJ, McNeil C. Acute management of autoimmune toxicity in cancer patients on immunotherapy: common toxicities and the approach for the emergency physician. *Emerg Med Australas*. 2017 [cited 2019 May 22]; 29(2):245-51. DOI: <https://doi.org/10.1111/1742-6723.12718>.
17. Abdel-Rahman O, Eltooby M, Oweira H, Giryas A, Tekbas A, Decker M. Immune-related musculoskeletal toxicities among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Immunotherapy*. 2017 [cited 2019 May 22]; 9(14):1175-83. DOI: <https://doi.org/10.2217/imt-2017-0108>.
18. Kostine M, Chiche L, Lazaro E, Halfon P, Charpin C, Arniaud D, et al. Opportunistic autoimmunity secondary to cancer immunotherapy (OASI): an emerging challenge. *La Revue de Médecine Interne*. 2017 [cited 2019 May 22]; 38(8):513-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2017.01.004>.
19. Kourie HR, Klastersky J. Immune checkpoint inhibitors side effects and management. *Immunotherapy*. 2016 [cited 2019 May 22]; Jun; 8(7):799-807. DOI: <https://doi.org/10.2217/imt-2016-0029>.
20. Habre M, Habre SB, Kourie HR. Dermatologic adverse events of checkpoint inhibitors: what an oncologist should know. *Immunotherapy*. 2016 [cited 2019 May 22]; 8(12):1437-46. DOI: <https://doi.org/10.2217/imt-2016-0074>.
21. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016 [cited 2020 Aug 10]; 54:139-48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.11.016>.
22. Rassy EE, Kourie HR, Rizkallah J, Karak FE, Hanna C, Chelala DN, et al. Immune checkpoint inhibitors renal side effects and management. *Immunotherapy*. 2016 [cited 2019 May 22]; 8(12):1417-25. DOI: <https://doi.org/10.2217/imt-2016-0099>.

23. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018 [cited 2019 May 22]; 4(12):1721-8/92. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3923>.
24. Yamamoto N, Nokihara H, Yamada Y, Shibata T, Tamura Y, Seki Y, et al. Phase I study of Nivolumab, an anti-PD-1 antibody, in patients with malignant solid tumors. *Invest New Drugs.* 2017 [cited 2019 May 22]; 35(2):207-16. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10637-016-0411-2>.
25. Singh NR. Pembrolizumab: a case of drug-induced autoimmune diabetes mellitus and colitis. *J Pharm Pract Res.* 2019 [cited 2020 Aug 10]; 49(1):50-4. DOI: <https://doi.org/10.1002/jppr.1436>.
26. Molina GE, Allen IM, Hughes MS, Zubiri L, Lee H, Mooradian MJ, et al. Prognostic implications of co-occurring dermatologic and gastrointestinal toxicity from immune checkpoint inhibition therapy for advanced malignancies: a retrospective cohort study. *JAAD.* 2020 [cited 2020 Aug 10]; 82(3):743-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.07.049>.
27. Garrett NFMS. Prevalência de toxicidades dermatológicas em pacientes com câncer submetidos ao tratamento com imunoterápicos : revisão sistemática e metanálise [dissertation]. Brasília: Universidade de Brasília; 2020 [cited 2020 Aug 10]. Available from: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/37645>.
28. Wiley K. What Safe Handling and Administration Requirements Apply to Immunotherapy? *ONS Voice.* 2017 [cited 2020 Aug 10]; 32(6):43. Available from: <https://voice.ons.org/news-and-views/what-safe-handling-and-administration-requirements-apply-to-immunotherapy>.
29. Freitas MSHS, Fuly PSC. Nursing care in the management of hypersensitivity reaction in patients undergoing antineoplastic therapy: review for clinical practice. *Res Soc Dev.* 2020 [cited 2020 Aug 10]; 9(7):01-16. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i7.4263>.