

Quais são os  
**efeitos adversos da  
imunoterapia?**

Vamos esclarecer as  
suas dúvidas.

**Série de Guias do paciente ESMO**

Baseado no Guia de Prática Clínica da ESMO

# Os efeitos adversos relacionados com a imunoterapia e a sua gestão

## Um guia da ESMO para os doentes

### Informação para doentes baseada nas Guidelines de prática clínica da ESMO

Este guia foi preparado para o(a) ajudar a si, bem como à sua família, amigos e cuidadores, a melhor compreender os efeitos adversos da **imunoterapia** e a sua gestão. Contém informação sobre as toxicidades mais comuns associadas com os tratamentos de imunoterapia mais recentes (conhecidos como **inibidores de checkpoint**), como o seu médico oncologista irá gerir estes sintomas e algumas estratégias que você mesmo pode usar para minimizar os seus efeitos.

A informação médica descrita neste documento é baseada nas guidelines de prática clínica da ESMO para a gestão de toxicidades pela **imunoterapia**, que está projetado para ajudar os clínicos com o diagnóstico, tratamento e seguimento destes eventos. Todas as guidelines de prática clínica da ESMO são preparadas e revistas por peritos que usam a evidência adquirida dos **ensaios clínicos** mais recentes, investigação e opinião de peritos.

A informação incluída neste guia não pretende substituir as recomendações do seu médico assistente. O seu médico conhece todo o seu histórico médico e vai ajudá-lo(a) a obter o melhor tratamento para si.

Este guia foi desenvolvido e revisto por:

**Representantes da European Society for Medical Oncology (ESMO):** John Haanen; Karin Jordan; Francesca Longo; Jean-Yves Douillard; Svetlana Jezdic; Claire Bramley

**Representantes da European Oncology Nursing Society (EONS):** Anita Margulies; Ada Kinneally

**Representante do Lung Cancer Europe:** Regine Deniel Ihlen

**Representante de Women Against Lung Cancer:** Stefania Vallone

**Representante de International Kidney Cancer Coalition:** Rachel Giles

**Representante de Melanoma Patient Network Europe e Melanome France:** Gilliosa Spurrier

**Tradução:** Diana Mata, Patrícia Rodrigues, Pedro Cruz

- 2** Um guia da ESMO para os doentes
- 4** Efeitos adversos relacionado com a Imunoterapia: algumas informações-chave
- 6** O sistema imune e o cancro
- 10** Conceito de imuno-oncologia
- 14** Como é que a imunoterapia moderna difere da quimioterapia e terapêuticas alvo?
- 15** Quais são os efeitos secundários da imunoterapia?
- 17** Como serão geridos os efeitos laterais associados à imunoterapia?
- 26** Referências
- 27** Glossário

## Efeitos adversos relacionado com a Imunoterapia: algumas informações-chave

### O sistema imune e o cancro

- O **sistema imune** é formado por vários componentes do corpo.
  - Alguns atuam como barreiras físicas/químicas (pele, **córnea**, membranas do **trato respiratório**, **trato gastrointestinal**, **trato urinário** e **trato reprodutor**).
  - Outros produzem e/ou permitem a circulação de **células do sistema imune** (o **sistema linfático**, **medula óssea**, **baço** e **timo**).
- O papel do **sistema imune** é defender o corpo contra ameaças, como **microrganismos** (**bactérias**, **vírus**, **fungos**) e células cancerígenas.
- Após as barreiras físicas/químicas do corpo, a próxima linha de defesa inclui **glóbulos brancos (leucócitos)** que procuram, e atacam, **microrganismos** ou células anormais (incluindo células cancerígenas).
  - As **células T** fazem parte dos **glóbulos brancos** e têm um papel importante na **resposta imune adquirida** – em que cada **célula T** aprende, lembra e é específica para um **antígeno** particular.
  - As **células T** são ativadas por um mecanismo tipo “chave-fechadura” que lhes permite reconhecer, atacar e matar células cancerígenas.
- Este mecanismo de vigilância e destruição do **sistema imune** é provavelmente responsável por prevenir muitos cancros, mas as células cancerígenas podem enganar o **sistema imune** de várias formas.

### O conceito de imuno-oncologia

- Enquanto a **quimioterapia** ou as **terapêuticas alvo** influenciam diretamente o crescimento e proliferação das células **tumorais**, as terapias de **imuno-oncologia** reforçam a **resposta imune** natural do corpo contra as células cancerígenas para que esta ataque e destrua o cancro.
- A manipulação dos **checkpoints imunes** é a vanguarda da **imuno-oncologia**.
  - Os **checkpoints imunes** foram desenhados para “desligar” a **resposta imune** de forma a prevenir a **autoimunidade** e danos a células saudáveis, mas o cancro utiliza estes mecanismos para “desativar” as **células T** quando elas reconhecem o cancro, impedindo o ataque e destruição de células cancerígenas.
  - Os **inibidores de checkpoints**, como **inibidores** das vias de sinalização do **CTLA-4** e **PD-1** (dois tipos já disponíveis na prática clínica) ou **inibidores PD-L1** (um tipo disponível na clínica) previnem esta desativação e aumenta a **resposta imune anti-tumoral** do corpo.

### Como é que a imunoterapia moderna pode diferir da quimioterapia e das terapias dirigidas ao tumor?

- A **quimioterapia** envolve o uso de um ou mais fármacos para destruir células **tumorais**, baseado no facto destas células tipicamente se dividirem rapidamente; os efeitos adversos são causados por danos a células normais, sobretudo nas que também se dividem rapidamente, como as células da **medula óssea**, **fóliculos capilares** e **trato gastrointestinal**.

- A **terapêutica alvo** atua especificamente contra alvos moleculares nas células cancerígenas identificadas por amostras de tecido e sangue. Estes fármacos são usados para tratar alguns tipos de cancro em doentes selecionados baseando-se nas características moleculares do seu **tumor**. No geral, é suposto que estes fármacos tenham menos efeitos adversos nas células normais que a **quimioterapia**, mas os efeitos adversos das **terapêuticas alvo** podem também ser severas e dependem do alvo molecular de cada fármaco.
- Uma vez que a **imunoterapia** com **inibidores de checkpoint** bloqueia as defesas naturais do corpo que previnem uma ativação excessiva do sistema imune, pode também afetar os tecidos normais e causar efeitos **autoimunes**. Estas compreendem um espectro diferente de efeitos adversos do que os da **quimioterapia** e **terapêutica alvo**, e requerem estratégias diferentes para a sua gestão.

### Quais são os efeitos adversos da imunoterapia?

- Os efeitos adversos relacionados com a **imunoterapia** surgem do tratamento com **inibidores de checkpoint** e podem afetar qualquer órgão ou tecido, mas mais frequentemente afetam a pele, o **cólon**, os pulmões, o fígado e os órgãos **endócrinos** (como a **glândula pituitária** e a **glândula tireoideia**).
- A maioria destes efeitos adversos são ligeiros a moderados e reversíveis se detetados precocemente e abordados de forma apropriada, por isso o mais importante que pode fazer é falar com o seu médico oncologista sobre sintomas novos ou em agravamento, ou sintomas que o preocupem.
- Os efeitos adversos do tratamento com **inibidores de checkpoint** tipicamente aparecem dentro de algumas semanas a meses após o início do tratamento, mas eles podem surgir em qualquer altura do tratamento – tão cedo como dias após a primeira infusão, assim como tão tarde como 1 ano após ter parado com o tratamento.
- Os efeitos adversos mais comuns dos **inibidores de CTLA-4** e **inibidores** da via de sinalização **PD-1/PD-L1** são sintomas relacionados com a pele (como vermelhidão ou comichão), enquanto os sintomas **gastrointestinais** (como **diarreia**) são mais comuns com **inibidores de CTLA-4** e os sintomas pulmonares e a disfunção da **glândula tireoideia** parecem ser mais comuns com os **inibidores PD-1/PD-L1**.

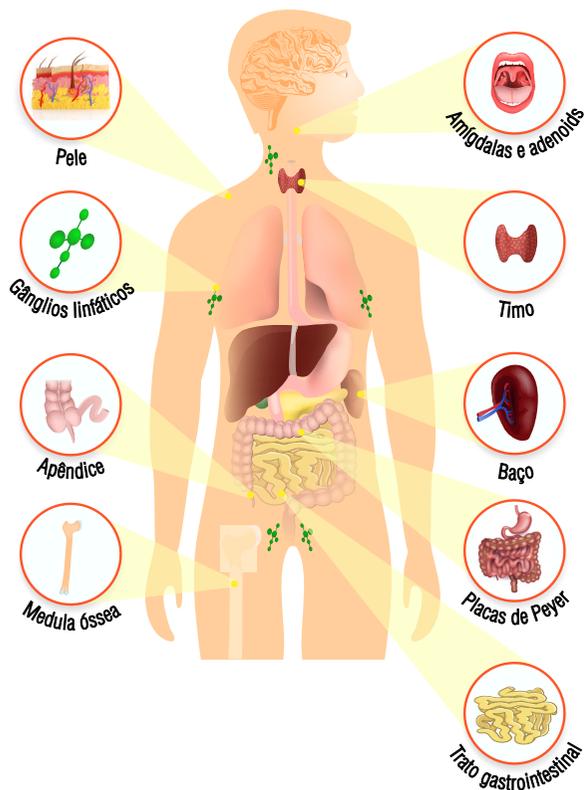
### Como são abordados os efeitos adversos da imunoterapia?

- Os efeitos adversos relacionados com o tratamento com **inibidores de checkpoint** são todos abordados de acordo com alguns princípios básicos comuns:
  - Eventos Grau 1 (ligeiro) ou Grau 2 (moderado) são geralmente tratados de forma sintomática, sem interromper ou parar definitivamente o tratamento.
  - Doentes com sintomas Grau 2 persistentes podem precisar de adiar o tratamento uma ou mais vezes (assim como receber tratamento sintomático) até os seus sintomas melhorarem.
  - Nos doentes com sintomas Grau 3 (grave) ou Grau 4 (muito grave), o tratamento tipicamente é descontinuado e é encaminhado para uma especialidade – por exemplo, um **dermatologista** no caso de sintomas graves da pele.
- No caso de sintomas graves ou persistentes, podem ser usados **corticosteroides orais** ou **intravenosos** ou outros fármacos **imunossuppressores**; o seu uso não parece comprometer a eficácia do tratamento com **inibidores de checkpoint**.
- Se tiver de parar definitivamente o tratamento com um agente **inibidor de checkpoint**, isso à partida não terá um impacto negativo na resposta do seu cancro ao tratamento.

## O sistema imune e o cancro

### O que é o sistema imune?

O **sistema imune** humano inclui o **sistema linfático**, **medula óssea**, **baço** e **timo**; no seu conjunto, eles produzem e/ou permitem a circulação de **células do sistema imune**. A pele, **córnea** do olho e as membranas que recobrem o **trato respiratório**, **trato gastrointestinal**, **trato urinário** e **trato reprodutivo** atuam como barreiras físicas/químicas contra **microrganismos** como **bactérias** e **vírus**. A **medula óssea** e o **timo** são órgãos **linfóides** primários onde são produzidos os **glóbulos brancos**. Os **glóbulos brancos** são um grupo de **células do sistema imune** essenciais para uma resposta imune eficaz.



O **sistema imune** consiste em vários componentes do corpo, sendo que alguns atuam como barreiras físicas/químicas (pele, **córnea**, membranas do **trato respiratório**, **trato gastrointestinal**, **trato urinário** e **trato reprodutor**) enquanto outros produzem e permitem a circulação de células do sistema imune especializadas (o **sistema linfático**, **medula óssea**, **baço** e **timo**).

## Qual é a função do sistema imune?

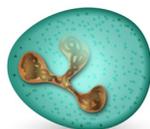
### O sistema imune defende o corpo contra infecções e cancro

O papel do **sistema imune** é defender o corpo contra agentes invasores estranhos ou perigosos, incluindo **microrganismos** (**bactérias, vírus, fungos**) e células cancerígenas. Para fazer isto de forma eficaz, o **sistema imune** tem de ser capaz de diferenciar o próprio (células normais que pertencem ao indivíduo) do não-próprio (células estranhas ou organismos/partículas que são estranhos ao indivíduo). Uma **resposta imune** normal inclui:

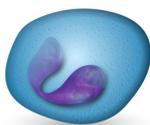
1. Reconhecimento de **antigénios** que são potencialmente perigosos.
  - Estes podem ter origem fora do corpo, como as **bactérias** invasoras, ou podem ter origem no corpo, por exemplo células normais que ficaram **mutadas** e que podem se tornar - ou até já são - **malignas**.
2. Ativação e mobilização das células e **anticorpos** de defesa.
3. Ataque contra as células invasoras ou anormais.
4. Término do ataque assim que a ameaça foi neutralizada.

Para além das barreiras físicas/químicas do corpo, outra linha de defesa inclui os **leucócitos** que viajam através da corrente sanguínea até aos tecidos e órgãos para procurar, e atacar, **microrganismos** ou células anormais. Há vários tipos diferentes de **leucócitos** com diferentes funções, desde ataque direto e neutralização de células invasoras ou anormais, até à libertação de substâncias que aumentam a **resposta imune** por outras células.

## Efeitos Adversos da Imunoterapia



**Neutrófilo**



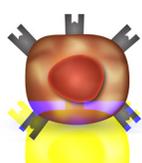
**Eosinófilo**



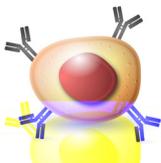
**Basófilo**



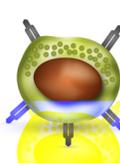
**Monócito**



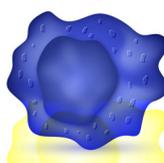
**célula T**



**célula B**



**célula Natural Killer**



**Macrófago**

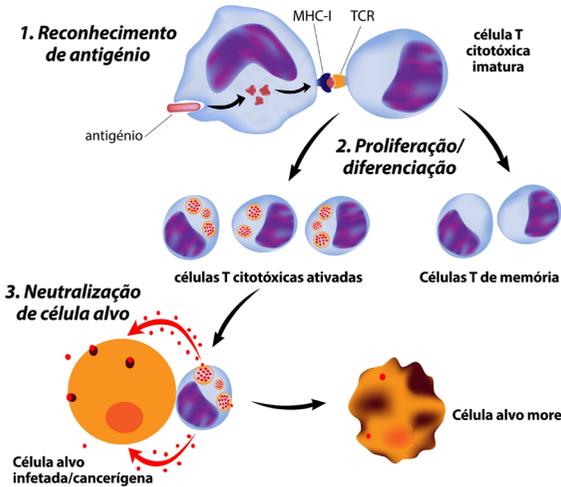
Há diferentes tipos de **leucócitos**, sendo que cada um tem funções específicas na **resposta imune**. A **resposta imune** consiste em duas fases:

- **Imunidade inata**: esta resposta é rápida mas não é específica – não é necessário um encontro prévio com o agente invasor ou célula anormal para que esta resposta ocorra. A resposta inata é ativada em resposta a um agente patogénico potencialmente perigoso como **bactérias** e **vírus**.
- **Imunidade adquirida**: esta é uma resposta mais lenta, mas mais específica – o **sistema imune** “aprende” a reconhecer a célula invasora/anormal e pode atacá-la mais eficazmente da próxima vez que a encontra. O processo da **imunidade adquirida** é a base para a vacinação.

A **imunidade adquirida** tem sido manipulada pelo seu benefício terapêutico na abordagem do cancro, sendo isto explicado mais adiante neste guia.

Os tipos principais de **células do sistema imunitário** envolvidas na **resposta imune adquirida** são as **células B** e as **células T**, que trabalham juntas para destruir células invasoras ou anormais. De forma a reconhecer organismos/partículas estranhas ou células anormais, as **células T** precisam de ajuda de células especializadas que, no seu conjunto, se denominam “**células apresentadoras de antígeno**” – que ingerem células invasoras ou anormais e separam os seus componentes de forma que **antígenos** da célula invasora ou anormal sejam visíveis às **células T**.

## Ativação e ação de células T citotóxicas



1. As células T só podem reconhecer **antígenos** após o seu processamento por **células apresentadoras de antígeno**, combinação com o **complexo principal de histocompatibilidade (MHC)** e apresentação a um **receptor de células T (TCR)** localizado na superfície da célula T.
2. Ao ser apresentado desta forma, o complexo **antígeno/MHC** atua como uma "chave" que cabe na "fechadura" do **TCR**, ativando a **célula T** (um processo chamado "*priming*"); as células T ativadas proliferam e diferenciam-se em **células T** específicas para antígeno e uma pequena porção em **células T de memória** (que se vão recordar de um **antígeno** específico se o encontrarem novamente, assegurando desta forma uma **resposta imune** mais eficaz).
3. As **células T citotóxicas** ativadas atacam as células infectadas ou cancerígenas que possuem o **antígeno** que as células T reconhecem, neutralizando-as.

### Como é que o sistema imune responde ao cancro?

Muitos câncros são prevenidos pela vigilância e destruição de células anormais pelo **sistema imune**, sem que a pessoa esteja ciente disto. Contudo, as células cancerígenas são espertas e desenvolveram capacidades para ultrapassar ou se esconder do **sistema imune** de várias formas, incluindo:

- Esconder a sua identidade: uma célula cancerígena pode reduzir a expressão de **antígenos tumorais** na sua superfície, dificultando a sua identificação como células anormais pelo **sistema imune**.
- Criar barreiras: a células cancerígena pode expressar **proteínas** na sua superfície que inativam as **células do sistema imunitário**.
- Influenciar outras células: uma célula cancerígena pode influenciar as células mais próximas de si para libertarem substâncias que inibam a **resposta imune** (e que facilitam a proliferação e sobrevivência das células cancerígenas).

**As células cancerígenas podem ultrapassar o sistema imune de várias formas**

## Conceito de imuno-oncologia

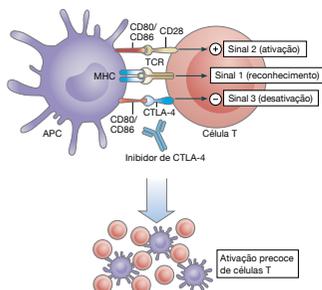
Ao contrário das terapias antineoplásicas que afetam diretamente o crescimento e proliferação das células **tumorais**, como nos casos da **quimioterapia** ou **terapêuticas alvo**, fármacos **imuno-oncológicos** utilizam a **resposta imune** antineoplásica natural do organismo, aumentando a sua capacidade de atacar e destruir o cancro (Kamta et al., 2017). Há dois tipos de abordagens **imuno-oncológicas**:

- **Imunoterapia passiva**: facilita e melhora a **resposta imune** do organismo, por exemplo fármacos **inibidores de checkpoint**.
- **Imunoterapia ativa**: direciona as **células imunes** para reconhecer, atacar e destruir as células **tumorais**, por exemplo **vacinas** antineoplásicas.

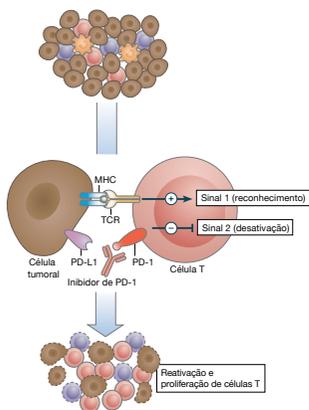
Destes, o mais eficaz até ao momento é a **Imunoterapia passiva**. A manipulação dos **checkpoints imunes** está na vanguarda da **imuno-oncologia**. Os **checkpoints imunes** são a defesa natural do corpo contra a **autoimunidade**; estão desenhados para desligar a **resposta imune** de forma a prevenir danos colaterais a células saudáveis, “desativando” (ou em certos casos destruindo) os **linfócitos** ativados como as **células T** depois de reconhecerem, atacarem e destruírem uma célula cancerígena (ou um **microrganismo**). Atualmente, os dois tipos de **inibidores de checkpoint** comercialmente disponíveis na prática clínica são:

- **Inibidores de CTLA-4**: **CTLA-4** é uma **molécula** especializada que é produzida pelas **células T** nas fases precoces da sua ativação nos órgãos **linfoides**, onde esta migra para a superfície celular e desativa a **célula T** para prevenir uma **resposta imune** excessiva (e **autoimunidade** indesejada). Ao bloquear a sua desativação, os **inibidores de CTLA-4** amplificam a **resposta imune** anti-tumoral (Boutros et al., 2016).
- Inibidores da via de **PD-1 (inibidores de PD-1/PD-L1)**: **PD-1** é uma **molécula** especializada que modera a atividade de **células T** mais tardiamente na sua resposta ao cancro, depois de chegarem ao local do **tumor**. Ao prevenir o **PD-1** (a “fechadura”) de se ligar ao **PD-L1** (a “chave”), os **inibidores de PD-1/PD-L1** prolongam e podem até revigorar a **resposta imune** anti-tumoral. **PD1/PD-L1** constituem um mecanismo necessário para minimizar a **autoimunidade** indesejada e danos a tecidos periféricos depois das **células imunes** terem concluído a sua tarefa, mas as células **tumorais** podem “sequestrar” este mecanismo ao produzirem imensas “chaves”, suprimindo assim a **resposta imune** (Boutros et al., 2016).

## A. ATIVAÇÃO DE CÉLULAS T EM ÓRGÃOS LINFÓIDES



## B. ATIVAÇÃO DE CÉLULAS T NA ZONA DO TUMOR



**Inibidores de CTLA-4 e inibidores de PD-1/PD-L1** afetam **células T** em diferentes fases da sua atividade imune e em diferentes localizações. **Inibidores de CTLA-4** funcionam numa fase precoce da mobilização inicial das **células T** e primariamente facilitam a sua ativação sustentada e proliferação em órgãos **linfóides** (A), enquanto que **inibidores de PD-1/PD-L1** primariamente atrasam o fenómeno tardio de exaustão de **células T** devido a exposição prolongada a altos níveis de **antígeno tumoral** no interior e periferia de um local com cancro (também podem revigorar **células T** exaustas, B). Adaptado com autorização de Macmillan Publishers Ltd. [*Nature Reviews Clinical Oncology*]. (Boutros et al. *Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination*), direitos de autor (2016).

**Inibidores de checkpoint amplificam a resposta imune natural do organismo contra o cancro**

## Efeitos Adversos da Imunoterapia

Vários **inibidores de CTLA-4** e **inibidores de PD-1/PD-L1** foram aprovados para uso clínico em vários tipos de cancro, e tal como outros estão continuamente a ser testados em **ensaios clínicos** para outros cancros. Todos os **inibidores de CTLA-4** e **inibidores de PD-1/PD-L1** disponíveis até ao momento são **anticorpos monoclonais - proteínas** especializadas e dirigidas produzidas em laboratório que se ligam à respetiva **molécula** específica. São todos administrados por injeção/infusão **endovenosa**. São dados isoladamente, maioritariamente, mas por vezes podem ser dados com **quimioterapia** ou com outros inibidores de *checkpoint* (Haanen et al., 2017).

TIPO DE FÁRMACO	EXEMPLOS
Inibidores de CTLA-4	Ipilimumab
Inibidores de PD-1 (contra a “fechadura”)	Nivolumab
	Pembrolizumab
Inibidores de PD-L1 (contra a “chave”)	Atezolizumab
	Avelumab
	Durvalumab
Tratamento combinado	Ipilimumab + nivolumab

Os fármacos aprovados são aqueles que cumpriram as exigências das autoridades reguladoras num país ou região em específico para provar que são suficientemente eficazes e seguros para serem usados na prática clínica diária. Fármacos não aprovados podem ser administrados a doentes que tenham sido recrutados para um **ensaio clínico**, uma vez que estes doentes serão monitorizados com muita atenção. Por vezes, o **ensaio clínico** será parte da evidência necessária para que um fármaco tenha aprovação.

## Como é que a imunoterapia moderna difere da quimioterapia e terapêuticas alvo?

**Tal como quimioterapia e terapêuticas alvo, terapia com inibidores de checkpoint pode também causar efeitos secundários mas estes são muito diferentes e requerem tratamentos diferentes**

**Quimioterapia** envolve o uso de um ou mais fármacos para destruir células **tumorais** diretamente ou impedir o crescimento do cancro ao inibir a capacidade das células cancerígenas se multiplicarem. A **quimioterapia** está desenhada para afetar mais as células **tumorais** do que as células normais, uma vez que as células tumorais tipicamente se dividem e multiplicam rapidamente; no entanto, esta “seletividade” desejada não é perfeita, porque as células normais também precisam de se dividir e multiplicar para se substituírem à medida que envelhecem - e algumas células normais também se dividem rapidamente, como as células na **medula óssea**, ao longo do **trato gastrointestinal** e nos **folículos capilares**. É por isso que alguns dos efeitos secundários comuns da **quimioterapia** são queda de cabelo, **náuseas** e **vómitos**, diminuição do número de **glóbulos brancos (leucopenia, neutropenia)**, diminuição do número de **glóbulos vermelhos (anemia)**, diminuição do número de **plaquetas (trombocitopenia)**, **diarreia** e **mucosite**. Muitos destes efeitos secundários desaparecem quando a **quimioterapia** termina e as células normais recuperam. Diferentes medicamentos de **quimioterapia** podem produzir diferentes espectros de efeitos secundários.

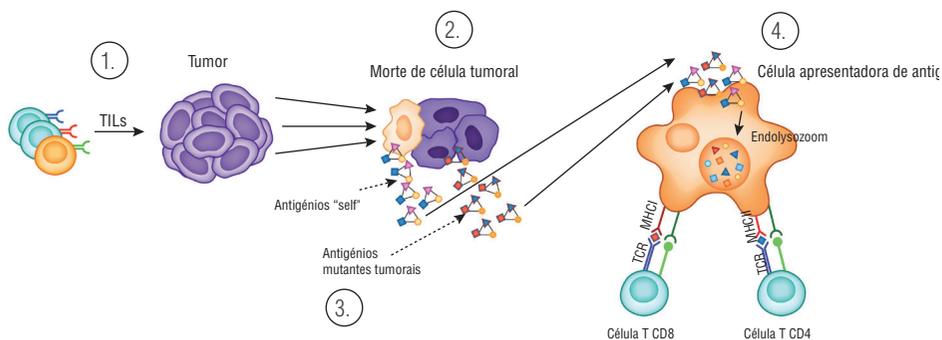
**Terapêuticas alvo** são usadas para o tratamento de alguns tipos de cancro em doentes selecionados com base nas características moleculares dos **tumores**, avaliadas através de análises de tecido e de sangue. **Terapêuticas alvo** também podem causar efeitos secundários e o seu perfil de efeitos secundários depende em grande parte daquilo a que o medicamento se dirige. Os efeitos secundários mais comuns para estes medicamentos são **diarreia**, problemas de fígado, problemas de pele, problemas de coração e pressão arterial alta. Uma vez que muitas das **terapêuticas alvo** são bastante recentes, ainda não se sabe se podem causar efeitos secundários a longo prazo.

**Os efeitos secundários do tratamento com inibidores de checkpoint são causados por uma forma de reação autoimune**

## Efeitos Adversos da Imunoterapia

Ao contrário da **quimioterapia**, que ataca diretamente as células **tumorais**, ou das **terapêuticas alvo**, que atuam contra alvos moleculares nas células cancerígenas, a **imunoterapia** moderna com **inibidores de checkpoint** atua “indiretamente”, ao aproveitar o **sistema imune** do próprio organismo. Porém, uma vez que bloqueia as salvaguardas naturais do organismo que previnem a ativação imune excessiva, a **imunoterapia** também pode afetar tecidos normais e causar efeitos secundários.

Os **inibidores de checkpoint** podem induzir múltiplas alterações mediadas pelo sistema imune que se manifestam como efeitos secundários **autoimunes** - que são diferentes dos efeitos secundários da **quimioterapia** e que por isso requerem estratégias de gestão diferentes. Medicamentos dirigidos às vias de **CTLA-4** e **PD-1** têm perfis de efeitos secundários ligeiramente diferentes, embora haja uma sobreposição considerável (June et al., 2017). Uma vez que os medicamentos de **imunoterapia** são novos, o espectro total dos seus efeitos secundários ainda não é conhecido, tal como não se sabe até quando eles podem surgir após terminar o tratamento.



**Linfócitos de interstício (TILs)** atacam o **tumor** (1), o que resulta na morte de células **tumorais** mas também pode danificar células normais nas proximidades (2). Isto liberta tanto **antígenos tumorais** do cancro como **antígenos "self"** das células normais danificadas (3), que são todos ingeridos pelas **células apresentadoras de antígeno** e usados para ativar mais **células T** (4). Como consequência deste efeito de "mistura", algumas **células T** irão agora reconhecer e atacar tecidos normais, causando efeitos secundários **autoimunes**. Adaptado com autorização de Macmillan Publishers Ltd: [Nature Medicine] (June et al. Is autoimmunity the Achilles's heel of cancer immunotherapy?), direitos de autor (2017).

## Quais são os efeitos secundários da imunoterapia?

**Os efeitos secundários do tratamento com inibidores de checkpoint são habitualmente ligeiros e reversíveis se reportados e abordados precocemente**

### A que sintomas deverei estar atento?

Efeitos secundários relacionados com o **sistema imune** (por vezes chamados efeitos adversos relacionados com o **sistema imune** ou irAEs) provenientes do tratamento com **inibidores de checkpoint** podem afetar qualquer órgão ou tecido, mas os mais comuns são pele, **cólon**, pulmões, fígado e órgãos **endócrinos** (tais como a **glândula pituitária** ou a **glândula tiroide**) (Haanen et al., 2017). A maioria dos efeitos secundários associados ao **sistema imune** são ligeiros a moderados e reversíveis se detetados precocemente e abordados adequadamente, pelo que deverá sempre referir quaisquer sintomas que o preocupem – assim que os detete – à sua equipa de oncologia (Charniat et al. 2016). A sua equipa estará a monitorizar o seu progresso e as suas análises sanguíneas em busca de sinais de quaisquer efeitos secundários em fase precoce sem sintomas. Uma vez que os efeitos secundários do tratamento com **inibidores de checkpoint** podem surgir a qualquer momento durante o tratamento – e por vezes também depois do tratamento terminar – a sua equipa de oncologia irá também aconselhá-lo a estar atento a quaisquer dos seguintes sintomas e notificá-los:

- Gerais: **fadiga** é um efeito secundário comum em doentes tratados com **inibidores de checkpoint**. Embora a sua causa não seja totalmente compreendida, é importante excluir alterações da **tiroide**, **pituitária** ou outras alterações **endócrinas**;
- Cutâneos: vermelhidão extensa ou comichão;
- **Gastrointestinais**: **diarreia**, especialmente com sangue ou muco, ou dor abdominal grave;
- **Endócrinos**: **fadiga**, perda de peso, **náuseas/vómitos**, apetite ou sede excessivos, urinar frequentemente ou excessivamente;
- **Respiratórios**: falta de ar, tosse;
- Quaisquer destes sintomas menos comuns:
  - Dor de cabeça;
  - Confusão;
  - Fraqueza muscular ou dor muscular;
  - Zonas do corpo dormentes;
  - Articulações dolorosas ou inchadas;
  - Febre sem explicação;
  - Tendência a criar nódos negros;
  - Perda de visão.

### ÓRGÃOS ENDÓCRINOS

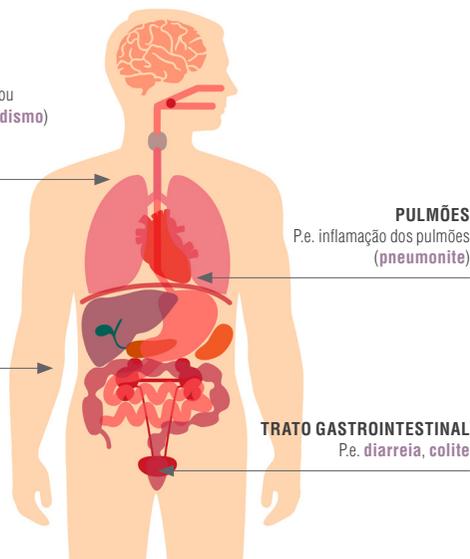
P.e. tireoide a funcionar em excesso (**hipertiroidismo**) ou insuficientemente (**hipotiroidismo**) ou inflamação da **glândula pituitária** (**hipofisite**)

### FÍGADO

P.e. inflamação do fígado (**hepatite**)

### PELE

P.e. vermelhidão, comichão (**prurido**), cor mais clara (**vitiligo**)

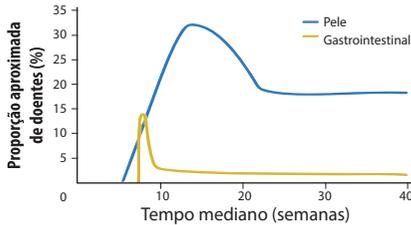
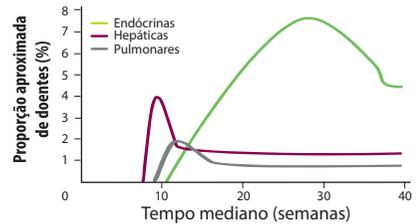


Efeitos secundários de tratamento com **inibidores de checkpoint** afetam mais frequentemente a pele, o **cólon**, os órgãos **endócrinos** (como a **glândula pituitária** ou a **glândula tireoide**), o fígado e os pulmões.

### Quando é mais provável aparecerem estes efeitos secundários e quais não comuns são?

Efeitos secundários do tratamento com **inibidores de checkpoint** relacionados com o **sistema imune** tipicamente ocorrem precocemente - a maioria dentro de semanas até 3 meses depois de iniciar o tratamento; no entanto, o início de efeitos secundários já aconteceu dentro de dias após iniciar o tratamento até um ano após terminar o tratamento (*Haanen et al., 2017*). Pensa-se que a cronologia dos efeitos secundários associados ao tratamento com **inibidores de checkpoint** espelha a evolução da **resposta imune** do organismo ao cancro à medida que é reforçado pelo tratamento com **inibidores de checkpoint** - e eventual ativação excessiva desta resposta que produz **autoimunidade**.

**Efeitos secundários do tratamento com inibidores de checkpoint tipicamente aparecem dentro de semanas a poucos meses após iniciar o tratamento mas pode persistir ou aparecer depois do tratamento terminar**

**irAEs mais comuns ( $\geq 10\%$ )****irAEs menos comuns ( $< 10\%$ )**

Efeitos secundários de **inibidores de PD-1** tipicamente aparecem entre algumas semanas a 3 meses após o início do tratamento, embora efeitos **endócrinos** possam demorar mais para se manifestar. (Weber J, et al. *J Clin Oncol* 35(7), 2017: 785-792. Reproduzido com permissão. © (2017) American Society of Clinical Oncology. Todos os direitos reservados.)

No geral, os efeitos secundários mais comuns para ambos os tipos de medicamentos são sintomas da pele, enquanto efeitos **gastrointestinais** parecem ser mais comuns com **inibidores de CTLA-4** e sintomas pulmonares e tiroideus parecem ser mais comuns com **inibidores de PD-1** (Haanen et al., 2017). Efeitos secundários hepáticos são menos comuns e ocorrem com frequências semelhantes em ambos os tipos de medicamentos. Se for tratado com uma combinação de **inibidor de CTLA-4** e inibidor de **PD-1**, terá maior risco de desenvolver um ou mais efeito(s) adverso(s).

ÓRGÃO(S) AFETADO(S)	INIBIDORES DE CTLA-4	INIBIDORES DE PD-1/PD-L1
<b>Pele</b>		
Vermelhidão	24%	15%
Comichão	25%–35%	13%–20%
<b>Trato gastrointestinal</b>		
<b>Diarreia</b>	27%–54%	Muito baixo
<b>Colite</b>	8%–22%	
<b>Pulmões</b>		
Tosse/Falta de ar	Muito baixo	20%–40%
<b>Pneumonite</b>		2%–4%
Fígado	5%–10%	5%–10%
<b>Órgãos Endócrinos</b>		
Efeitos da <b>tiroide</b>	1%–5%	5%–10%
<b>Hipofisite</b>	1%	Muito raro

As frequências estimadas dos efeitos secundários mais comuns dos diferentes tipos de **inibidores de checkpoint** variam mas

## Efeitos Adversos da Imunoterapia

os eventos mais comuns para qualquer dos dois tipos envolvem sintomas na pele. A maioria destes efeitos laterais são ligeiros e reversíveis (Adaptado de Haanen et al., 2017).

### Os efeitos secundários mais comuns envolvem a pele ou o trato gastrointestinal

Os médicos classificam os efeitos secundários de qualquer tratamento contra o cancro ao atribuir um “Grau” a cada evento, numa escala de 1 a 4, de gravidade crescente. Efeitos secundários Grau 1 são considerados ligeiros, Grau 2 moderados, Grau 3 graves e Grau 4 muito graves. No entanto, os critérios exatos para atribuir um grau a um efeito secundário específico variam consoante o efeito secundário em questão. O objetivo é sempre identificar e abordar quaisquer efeitos laterais antes de se tornarem graves, pelo que você deverá sempre reportar quaisquer sintomas que o preocupem à sua equipa de oncologia o mais cedo possível. Seguem-se dois exemplos de como são graduados efeitos secundários comuns do tratamento com **inibidores de checkpoint** (Haanen et al., 2017):

#### **Pele vermelha:**

- Grau 1: vermelhidão em menos de 10% da **BSA** (área de superfície corporal) com ou sem sintomas
- Grau 2: vermelhidão em 10%-30% da **BSA** com ou sem sintomas, afetando a capacidade do doente de ter uma vida normal
- Grau 3: vermelhidão em mais de 30% da **BSA** com ou sem sintomas, afetando a capacidade do doente de cuidar de si próprio
- Grau 4: vermelhidão em mais de 30% da **BSA** com infeção ou outras complicações, necessitando de internamento em Cuidados Intensivos hospitalares

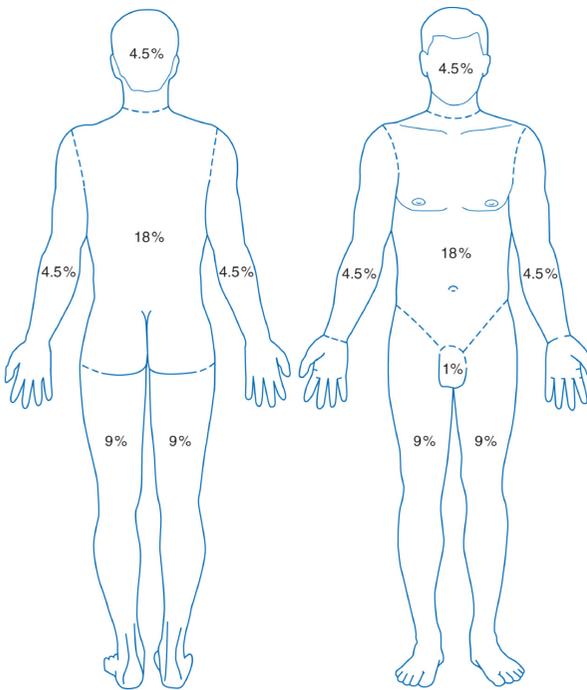


Diagrama mostrando como os médicos calculam a área de superfície corporal para a graduação de pele vermelha causada por tratamento com **inibidor de checkpoint**. Haanen J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 2017; 28 (suppl\_4): iv119–iv142 doi:10.1093/annonc/mdx225. Reproduzido com permissão de Oxford University Press à European Society for Medical Oncology.

## Diarreia

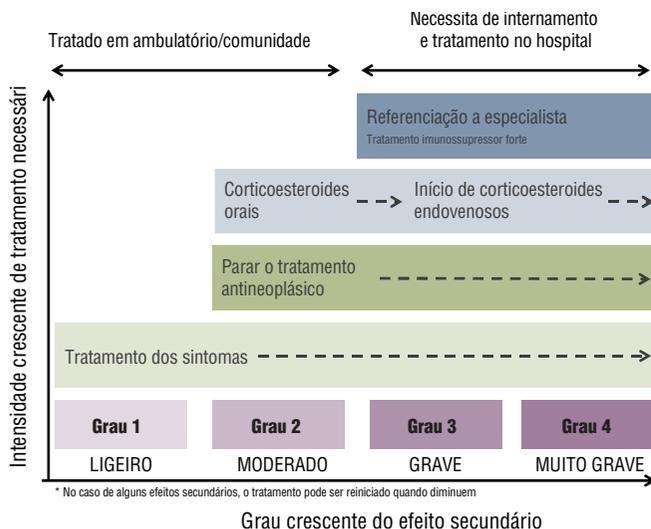
- Grau 1: menos de quatro dejeções líquidas por dia adicionais ao habitual antes de iniciar o tratamento, o doente sente-se bem
- Grau 2: quatro a seis dejeções líquidas por dia adicionais ao habitual antes de iniciar o tratamento, ou com dor abdominal, ou com sangue nas fezes, ou **náuseas**, ou sintomas noturnos
- Graus 3/4: mais de seis dejeções líquidas por dia adicionais ao habitual antes de iniciar o tratamento, ou sintomas que ocorrem até uma hora depois de comer; também se aplica a doentes com frequência de dejeções de Grau 1 ou 2 que também têm outros sintomas como desidratação, febre ou frequência cardíaca elevada

Outros efeitos laterais serão graduados de forma semelhante, mas usando critérios especificamente relevantes para cada efeito lateral, que pode incluir valores laboratoriais de análises ao sangue.

## Como serão geridos os efeitos laterais associados à imunoterapia?

Os princípios da gestão dos efeitos laterais associados a **inibidores de checkpoint** geralmente são para gerir eventos de Grau 1 ou Grau 2 através do tratamento dos sintomas, sem interromper ou parar permanentemente o tratamento antineoplásico. Doentes com sintomas de Grau 2 persistentes poderão necessitar de omitir uma ou mais doses de tratamento antineoplásico e receber tratamento para os seus sintomas, até que os seus sintomas tenham diminuído ou resolvido. Para doentes com sintomas de Grau 3 ou 4, tipicamente o tratamento antineoplásico será parado e serão referenciados a um especialista - por exemplo, um **Dermatologista** para sintomas graves da pele.

**A estratégia mais efetiva e importante para gerir efeitos laterais de tratamento com inibidores de checkpoint é identificação e intervenção precoces - portanto você deverá sempre referir sintomas novos ou em agravamento ao seu médico ou equipa de oncologia**



O princípio geral da gestão de efeitos secundários do tratamento com **inibidores de checkpoint** é, primeiro, identificar sintomas precocemente e abordá-los prontamente com tratamento para os sintomas e possivelmente **esteroides orais**. Apenas se os sintomas persistirem será internado no hospital para tratamento com **esteroides endovenosos** ou outros tratamentos **imunossupressores**. © **Stéphane Champiat MD, PhD**

É muito importante salientar que efeitos secundários que motivam a descontinuação permanente do tratamento com **inibidores de checkpoint** são relativamente infrequentes, e dados precoces sugerem que tratamento com **corticosteroides endovenosos** ou **imunossupressores** mais fortes (para efeitos secundários mais graves) não afetam negativamente a resposta do seu cancro ao tratamento com **inibidores de checkpoint imune**. De forma similar, a evidência sugere que mesmo que se tenha que parar permanentemente o tratamento com um **inibidor do checkpoint** imune, tal não irá comprometer a resposta do cancro (Champiat et al., 2016)

### Abordagem dos efeitos laterais imunomediados

A tabela abaixo fornece um guia geral sobre as estratégias de gestão habituais dos efeitos laterais imunomediados mais frequentes. No entanto, esta tabela não deve substituir o aconselhamento do médico. O seu médico conhece o seu historial médico e irá guiá-lo no sentido de adequar o melhor tratamento para o seu caso.

	GRAU	SINTOMAS	ABORDAGEM
Efeitos laterais da pele (vermelhidão/comichão)	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vermelhidão que envolve menos de 10% da <b>área de superfície corporal</b>, com ou sem sintomas associados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Creme hidratante <b>tópico</b>, <b>anti-histamínico oral</b> ou <b>tópico</b> para prurido (se presente) e/ou creme <b>corticosteroide tópico</b> (intensidade baixa); o tratamento com <b>inibidor de checkpoint</b> é mantido.</li> </ul>
	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vermelhidão que envolve 10-30% da <b>área de superfície corporal</b>, com ou sem sintomas associados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Creme hidratante <b>tópico</b>, <b>anti-histamínico oral</b> ou <b>tópico</b> para comichão (se presente) e/ou creme <b>corticosteroide tópico</b> (intensidade moderada); o tratamento com <b>inibidor de checkpoint</b> é mantido.</li> </ul>
	<b>Medidas de auto-ajuda para sintomas grau 1/2 (ligeiros a moderados) são: evitar contato com agentes irritantes da pele e exposição solar.</b>		
	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vermelhidão que envolve mais de 30% da <b>área de superfície corporal</b>, com ou sem sintomas associados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Creme hidratante <b>tópico</b>, <b>anti-histamínico tópico</b> ou <b>oral</b> para comichão (se presente) e/ou creme <b>corticosteroide tópico</b> (intensidade forte), associados a <b>corticosteroide endovenoso</b>. O tratamento com <b>inibidor de checkpoint</b> deve ser suspenso, mas pode ser retomado se houver melhoria dos sintomas para grau 1 ou grau 2 ligeiro.</li> </ul>
	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vermelhidão que envolve mais de 30% da superfície de <b>área corporal</b> com infeção ou outras complicações.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Corticosteroide endovenoso</b> e avaliação urgente por especialista. O tratamento com <b>inibidor de checkpoint</b> deve ser suspenso permanentemente.</li> </ul>

continua por cima

	GRAU	SINTOMAS	ABORDAGEM
Efeitos laterais gastrointestinais (diarrhoea/colitis)	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Três ou menos dejeções líquidas por dia, mais do que antes do início do tratamento. Sem outros sintomas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Medicação <b>antidiarreica</b> (ex. <b>loperamida</b>) e suplementação de <b>eletrólitos oral</b> se necessário. O tratamento com <b>inibidor de checkpoint</b> é mantido.</li> </ul>
	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Quatro a seis dejeções líquidas por dia, mais do que antes do tratamento, ou dor abdominal, ou sangue nas fezes, ou <b>náusea</b>, ou sintomas noturnos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Corticosteroide oral</b> e exames de diagnóstico (ex. <b>sigmoidoscopia/colonoscopia</b>). O tratamento com <b>inibidor de checkpoint</b> deve ser suspenso até resolução dos sintomas.</li> </ul>
	<p><b>Medidas de auto-ajuda para diarreia/colite grau 1/2 (ligeiros a moderados) são: hidratação abundante e evitar dieta rica em fibras/lactose</b></p>		
	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grau 3/4: mais de seis dejeções líquidas por dia, mais do que antes do início do tratamento, ou sintomas que ocorrem na primeira hora após refeição; ou dejeções menos frequentes mas com outros sintomas como desidratação, febre ou batimento cardíaco aumentado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Internamento hospitalar, <b>corticosteroide endovenoso</b> e exames de diagnóstico (<b>sigmoidoscopia/colonoscopia</b>, se não tiver sido realizado previamente); se não houver resposta ao <b>corticosteroide</b>, pode ser utilizada terapêutica <b>imunossupressora</b> mais forte (ex. <b>infiximab</b>). O tratamento com <b>inibidor de checkpoint</b> deve ser suspenso de forma permanente.</li> </ul>
	4		
Efeitos laterais pulmonares (pneumonite)	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nenhum; baseado em alterações no <b>Raio-X</b>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitorização a cada 2-3 dias, exames para excluir outras causas. O tratamento com <b>inibidor de checkpoint</b> deve ser adiado</li> </ul>
	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falta de ar, tosse, dor no peito.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Antibióticos</b> (se suspeita de infeção), <b>corticosteroide oral</b> se ausência de melhoria com <b>antibióticos</b> ou infeção não encontrada. Exames (incluindo <b>TC</b> e <b>broncoscopia</b>). O <b>inibidor de checkpoint</b> deve ser suspenso.</li> </ul>
	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Agravamento dos sintomas, dificuldade em respirar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Internamento hospitalar, <b>corticosteroide endovenoso</b>, outros <b>imunossupressores</b> mais potentes na ausência de melhoria. O tratamento com <b>inibidor de checkpoint</b> deve ser suspenso de forma permanente.</li> </ul>
	4		

	GRAU	SINTOMAS	ABORDAGEM
Efeitos laterais hepáticos (hepatite)	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nenhum; baseado em alteração de enzimas hepáticas em análise de sangue.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sem necessidade de tratamento imediato. Repetição da análise em uma semana. O <b>inibidor de checkpoint</b> pode ser mantido.</li> </ul>
	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nenhum; baseado em alterações das enzimas hepáticas nas análises de sangue.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Repetição da análise a cada 3 dias (se aumento progressivo das enzimas hepáticas deve ser iniciado <b>corticosteroide oral</b>). O tratamento com <b>inibidor de checkpoint</b> deve ser suspenso, mas poderá ser retomado aquando da melhoria (após redução progressiva do <b>corticosteroide</b>).</li> </ul>
	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grau 3/4, cansaço, mal-estar, dor muscular ou articular, perda de apetite/peso, <b>náusea</b>, prurido, vermelhidão, <b>diarreia</b>, enfartamento; podem existir poucos ou nenhum sintoma.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Corticosteroide oral</b> ou <b>endovenoso</b> dependendo do valor das enzimas hepáticas. O <b>inibidor de checkpoint</b> deve ser suspenso.</li> </ul>
	4		<ul style="list-style-type: none"> <li>Internamento hospitalar. <b>Corticosteroide endovenoso</b> e avaliação por especialista. O tratamento com <b>inibidor de checkpoint</b> deve ser suspenso de forma permanente.</li> </ul>

## Efeitos Adversos da Imunoterapia

		GRAU	SINTOMAS	ABORDAGEM
Efeitos laterais endócrinos	Tiroide	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Em caso de <b>hipertiroidismo</b> (habitualmente é transitório e grau 1 ou 2), podem não surgir sintomas. De acordo com a gravidade, podem surgir sintomas como nervosismo, ansiedade, irritabilidade, alterações de humor, dificuldade em dormir, cansaço persistente, sensibilidade ao calor, inchaço do pescoço devido a um aumento da <b>glândula tiroide</b>, batimento cardíaco irregular e/ou acelerado, tremores, perda de peso.</li> <li>Em caso de <b>hipotiroidismo</b> (habitualmente grau 1 ou 2), podem não surgir sintomas. De acordo com a gravidade, podem surgir sintomas como cansaço, sensibilidade ao frio, aumento de peso, <b>obstipação</b>, depressão, maior lentidão de movimentos e pensamento, dores e fraqueza muscular, cabelo e unhas quebradiços.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Em caso de <b>hipertiroidismo</b> sintomático, deve ser iniciado tratamento com <b>beta bloqueadores</b>. O tratamento com <b>inibidor de checkpoint</b> deve ser suspenso até resolução dos sintomas.</li> <li>Em caso de <b>hipotiroidismo</b>, o tratamento é feito com substituição <b>hormonal</b> (com <b>hormona</b> tiroideia, dependendo da gravidade) e <b>corticosteroide</b> oral se inflamação da <b>tiroide</b>. O tratamento com <b>inibidor de checkpoint</b> deve ser suspenso até resolução dos sintomas.</li> <li>Deve ser feita análise de sangue regularmente, de forma a monitorizar as <b>hormonas</b> tiroideias.</li> </ul>
	Hipófise	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Em caso de <b>hipofisite</b> (habitualmente grau 1 ou 2), não existem sintomas se for ligeira. No entanto, podem surgir múltiplos sintomas, como dor de cabeça, visão dupla, sede excessiva, produção de grande quantidade de urina diluída, alterações hormonais (e sintomas relacionados).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Corticosteroide oral</b> ou <b>endovenoso</b> e tratamento de substituição <b>hormonal</b> adequado (dependendo da gravidade e do tipo de <b>hormona</b> afetada). O tratamento com <b>inibidor de checkpoint</b> pode ser continuado em caso de sintomas menos graves (na maioria dos casos). No entanto, deverá ser suspenso em caso de sintomas mais graves.</li> </ul>

(Adaptado de Haanen et al., 2017)

## Abordagem de efeitos laterais raros

Existem outros efeitos laterais relacionados com os **inibidores de checkpoint** que ocorrem raramente, mas aos quais deve estar atento (*Haanen et al., 2017*):

- Sintomas **neuroológicos**: de acordo com a análise de dados de vários **ensaios clínicos**, estes ocorrem em aproximadamente 4-6% da população tratada com **inibidores CTLA-4** ou **inibidores PD-1**, ou até 12% em caso de tratamento com combinação de ambos. Manifesta-se num espectro alargado de sintomas (incluindo fraqueza muscular, dormência e dificuldade em respirar). O tratamento dos sintomas grau 2 ou superior é baseado essencialmente no aumento da dose de **corticosteroide oral** ou **endovenoso**.
- Sintomas **reumatológicos**: dor muscular ou articular ligeira a moderada ocorre em 2-12% da população tratada com **inibidores de checkpoint**, mais frequentemente com **inibidores PD-1**; o tratamento é essencialmente com **analgésicos orais** (sintomas ligeiros a moderados), **corticosteroide oral** em baixa dose (sintomas moderados). No caso de sintomas graves, deve ser consultado um especialista e pode ser necessário **corticosteroide** em alta dose ou **imunossupressor endovenoso**. O tratamento com **inibidor de checkpoint** deve ser interrompido, de acordo com a gravidade dos sintomas.
- Sintomas renais: menos de 1% da população tratada com **inibidores CTLA-4** ou **inibidores PD-1** desenvolvem efeitos laterais do rim (apesar de em aproximadamente 5% poder ocorrer este efeito, se tratamento com combinação de **inibidores de checkpoint**). A função renal alterada significativamente é tratada com **corticosteroide endovenoso** e é necessária intervenção de um especialista. Pode ser necessária a suspensão do tratamento com **inibidor de checkpoint**.
- Sintomas **cardíacos**: observados em menos de 1% da população tratada com **inibidores CTLA-4** ou **inibidores PD-1** e inclui uma grande variedade de sintomas diferentes; se ocorrer, deve ser referenciado a um **Cardiologista** e o tratamento baseia-se em **corticosteroide** em alta dose ou outros medicamentos **imunossupressores**.

No caso de ter alguma questão ou dúvida, ou detetar algum sintoma preocupante (ou agravamento de sintomas já existentes), deve informar-se junto do seu médico ou equipa de oncologia o mais cedo possível, para que possa ter os melhores cuidados possíveis. É importante relembrar que a maioria dos efeitos laterais dos **inibidores de checkpoint** são ligeiros e revertem quando detetados precocemente. Assim, o mais importante é referir ao seu médico/equipa oncológica qualquer sintoma que o preocupe.

## Referências

Boutros C, Tarhini A, Routier E, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(8):473-486.

Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;27(4):559-574.

Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl\_4):iv119-iv142.

June CH, Warshauer JT, Bluestone JA. Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy? *Nat Med* 2017;23(5):540-547.

Kamta J, Char M, Ande A, Altomare DA, Ait-Oudhia S. Advancing Cancer Therapy with Present and Emerging Immuno-Oncology Approaches. *Front Oncol* 2017;7:64.

## GLOSSÁRIO

### ANEMIA

Condição caracterizada pela diminuição de **glóbulos vermelhos** ou hemoglobina (**proteína** presente nos **glóbulos vermelhos** que transporta o oxigénio pelo organismo)

### ANTIBIÓTICOS

Medicamentos que combatem infeções bacterianas

### ANTICORPO

**Proteína** presente no sangue, produzida em resposta a um **antigénio** específico, sendo capaz de o neutralizar

### ANTICORPO MONOCLONAL

Um tipo de terapia dirigida. O anticorpo monoclonal reconhece e liga-se a **proteínas** específicas produzidas pelas células. Cada **anticorpo monoclonal** reconhece uma **proteína** em particular. A sua ação é diferente, dependendo da **proteína** alvo

### ANTI-DIARREICO

Medicamento utilizado no tratamento e alívio sintomático de **diarreia**

### ANTI-HISTAMÍNICO

Medicamento usado para tratar alergias

### ANTIGÉNIO

**Molécula** capaz de induzir **resposta imune**

### ANTIGÉNIO “SELF”

**Molécula** que é reconhecida como pertencente ao organismo e que, habitualmente, não provoca uma **resposta imune**

### ANTIGÉNIO TUMORAL

**Antigénio** produzido por células **tumorais**

### ATEZOLIZUMAB

Um tipo de **imunoterapia** que bloqueia a interação entre **PD-L1** e **PD-1** na superfície das **células T** (**células do sistema imune**); esta ação, ativa as **células T** para que estas encontrem as células cancerígenas e as eliminem. O **atezolizumab** é um **anticorpo monoclonal**. É administrado por via **endovenosa**

### AUTOIMUNIDADE

**Resposta imune** contra as células e tecidos do próprio organismo

### AVELUMAB

Um tipo de **imunoterapia** que bloqueia a interação entre **PD-L1** e **PD-1** na superfície das **células T** (**células do sistema imune**); esta ação, ativa as **células T** para que estas encontrem as células cancerígenas e as eliminem. O **avelumab** é um **anticorpo monoclonal**. É administrado por via **endovenosa**

### BAÇO

Órgão localizado no abdómen que tem como função “filtrar” o sangue, sendo um componente essencial do **sistema imune**

### BACTÉRIA

Organismo microscópico unicelular; alguns destes microrganismos podem ser causadores de infeção

### BLOQUEADORES BETA

Medicamento que reduz a frequência cardíaca e a pressão arterial

### BRONCSCOPIA

Procedimento que consiste na introdução de um dispositivo pelo nariz ou boca, com o objetivo de examinar a via aérea (nomeadamente os pulmões)

### BSA (ÁREA DE SUPERFÍCIE CORPORAL)

Medição da área de superfície do corpo através da altura e peso

### CARDÍACO

Relativo ao coração

### CARDIOLOGISTA

Médico especialista em estudo e tratamento de doenças que atingem o coração

### CÉLULA APRESENTADORA DE ANTIGÉNIO

Qualquer célula capaz de apresentar um **antigénio** a uma **célula do sistema imune**, de forma que esta o reconheça e produza uma resposta

### CÉLULA B

Um tipo de **glóbulo branco**, também denominado por **linfócito**, capaz de produzir anticorpos

### CÉLULA DE MEMÓRIA

Tipo de **linfócito**, capaz de armazenar informação relativo a um determinado **antigénio** e responder ao mesmo quando há uma nova exposição

### CÉLULA DO SISTEMA IMUNE

Célula envolvida na **resposta imune** ou que pertence ao **sistema imune**

### CÉLULA T

Um tipo de **glóbulo branco** ou **linfócito**

### GLOSSÁRIO

#### CÉLULA T CITOTÓXICA

Um tipo de **glóbulo branco**, ou **linfócito**, capaz de eliminar células infetadas ou **tumorais**

#### CHECKPOINT IMUNE

Molécula do **sistema imune** que se transforma num sinal capaz de regular (estimulando ou reduzindo) a **resposta imune**

#### COLITE

Inflamação do **cólon**/intestino grosso

#### CÓLON

Intestino grosso

#### COLONOSCOPIA

Procedimento que consiste na introdução de um dispositivo flexível pelo ânus, com o objetivo de examinar o **cólon**

#### COMPLEXO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDADE

Conjunto de **proteínas** na superfície das células que permite que as células do **sistema imune** distingam as células do próprio organismo de células estranhas

#### CÓRNEA

Camada transparente de tecido que se localiza na parte da frente do olho

#### CORTICOSTEROÍDE

Tipo de medicamento **esteróide**, utilizado para reduzir inflamação

#### CTLA-4

**Proteína** específica que funciona como **checkpoint imune**, “desativando” a **resposta imune**

#### DERMATOLOGISTA

Médico especialista em estudo e tratamento de doenças da pele

#### DIARREIA

Alteração da consistência e frequência das fezes (líquidas)

#### DURVALUMAB

Um tipo de **imunoterapia** que bloqueia a interação entre **PD-L1** e **PD-1** na superfície das **células T (célula do sistema imune)**; esta ação, ativa as **células T** para que estas encontrem as células cancerígenas e as eliminem. O **durvalumab** é um **anticorpo monoclonal**. É administrado por via **endovenosa**

#### ELETRÓLITO

Substância (ex. Sódio ou cálcio) que regula o fluxo de nutrientes das células

#### ENDÓCRINO

Relativo às glândulas produtoras de **hormonas** para a corrente sanguínea

#### ENDOVENOSO

Administrado por uma veia

#### ENSAIO CLÍNICO

Estudo que avalia o efeito de um tratamento médico ou intervenção

#### ESTERÓIDE

Ver **corticosteroide**

#### FADIGA

Cansaço

#### FOLÍCULO PILOSO

Anexo da pele a partir do qual têm origem os pêlos

#### FUNGO

Organismo microscópico, que pode ser causador de infeção

#### GASTROINTESTINAL

Relativo ao estômago e intestinos

#### GLÂNDULA TIROIDE

Órgão em forma de borboleta, localizado na parte inferior do pescoço. Responsável pela produção e libertação de **hormonas** que controlam o metabolismo (forma como o organismo usa a energia)

#### GLÓBULO BRANCO

Tipo de célula da corrente sanguínea (**leucócito**), envolvido na **resposta imune**

#### GLÓBULO VERMELHO

Tipo de célula do sangue responsável por transportar o oxigénio e remover o dióxido de carbono dos tecidos do organismo

#### HEPATITE

Inflamação do fígado

#### HIPERTIROIDISMO

Atividade exagerada da **glândula tiroide**

#### HIPÓFISE (GLÂNDULA PITUITÁRIA)

Glândula **endócrina** principal; estrutura de pequenas dimensões, anexada à base do cérebro

#### HIPOFISITE

Inflamação da **hipófise** (localizada no cérebro)

#### HIPOTIROIDISMO

Atividade insuficiente da **glândula tiroide**

## GLOSSÁRIO

### HORMONA

Um mensageiro químico produzido por determinadas glândulas do organismo

### IMUNIDADE ADQUIRIDA

**Resposta imune** por parte do organismo, através do contacto com **antígenos** estranhos ao mesmo

### IMUNIDADE INATA

Um tipo de imunidade inespecífica que nasce com o ser humano e não exige um processo de reconhecimento ou exposição prévia a um **antígeno**

### IMUNOTERAPIA

Prevenção ou tratamento de doenças através de substâncias que estimulam (ou inibem) a **resposta imune**

### IMUNOTERAPIA ATIVA

Tipo de **imunoterapia** que estimula o **sistema imune** do ser humano, de forma a responder a um ou mais **antígenos**, através da produção de anticorpos, ex. vacina

### IMUNOTERAPIA PASSIVA

Intervenções concebidas para melhorar a **resposta imune** já existente no organismo

### IMUNO-ONCOLOGIA

Disciplina da medicina que tem por base o uso do **sistema imune** para tratar o cancro

### IMUNO-ONCOLÓGICO

Relativo à **imunooncologia** (ver anterior)

### IMUNOSSUPRESSOR

Medicamento ou fator que inibe parcialmente ou a totalidade a **resposta imune**

### INIBIDOR CTLA-4

Tipo de medicamento que bloqueia o **checkpoint imune CTLA-4** na superfície das **células imunes** denominadas de **células T**; isto ativa estas células para que estas procurem e matem as células tumorais, estimulando assim a **resposta imune**

### INIBIDOR DE CHECKPOINT

Tipo de medicamento que bloqueia uma determinada **resposta imune** - através da inibição de **proteínas** produzidas pelas células do **sistema imune**, como as **células T**, e por algumas células cancerígenas, havendo assim estimulação da **resposta imune** do organismo

### INIBIDOR PD-1

Um tipo de medicamento que bloqueia o **checkpoint imune PD-1**, estimulando a **resposta imune**

### INIBIDOR PD-L1

Um tipo de medicamento que bloqueia o **PD-L1**, estimulando a **resposta imune**.

### INFLIXIMAB

Um tipo de medicamento, denominado de **anticorpo monoclonal**, utilizado no tratamento de doenças autoimunes

### IPILIMUMAB

Um tipo de **imunoterapia** que bloqueia o **checkpoint imune CTLA-4** na superfície das **células do sistema imune** denominadas de **células T**; isto ativa estas células para que estas procurem e matem as células tumorais. O **ipilimumab** é um **anticorpo monoclonal**. É administrado por via **endovenosa**

### LEUCÓCITO

Tipo de **glóbulo branco** envolvido na **resposta imune**

### LEUCOPENIA

Redução no número de **leucócitos** (um tipo de **glóbulo branco**) no sangue, o que pode aumentar o risco de infeção

### LINFÓCITO

Tipo de **glóbulo branco**

### LINFÓCITOS DE INTERSTÍCIO TUMORAL

**Glóbulos brancos** que saíram da corrente sanguínea e migraram para a localização de um **tumor**

### LINFÓIDE

Relativo a células, tecidos e órgãos que compõem o **sistema linfático**

### LOPERAMIDA

Medicamento utilizado para tratar **diarreia**

### MALIGNO

Outro termo para cancerígeno. Células **malignas** podem invadir os tecidos circundantes e disseminar-se para outras partes do organismo

### MEDULA ÓSSEA

Tecido esponjoso que se localiza no interior dos ossos (ex: anca e coxa). Contém células estaminais, que são células capazes de se diferenciarem em **glóbulos vermelhos**, **glóbulos brancos** ou **plaquetas**

### MICROORGANISMO

Um organismo microscópico (ex. vírus)

### MOLÉCULA

A unidade física mais pequena de uma substância

## GLOSSÁRIO

### MUCOSITE

Inflamação e ulceração dolorosa da mucosa que reveste o trato digestivo

### MUTADO

Relativo a uma alteração permanente na sequência de DNA que compõe um gene, de tal forma que a sequência difere da que é encontrada na maioria das pessoas

### NÁUSEA

Sensação de desconforto com ânsia de vômito (enjoo)

### NEUROLÓGICO

Relativo ao sistema nervoso

### NEUTROPENIA

Redução anormal da contagem de neutrófilos na corrente sanguínea, aumentando o risco de infecção

### NIVOLUMAB

Um tipo de **imunoterapia** que bloqueia a interação entre **PD-L1** e **PD-1** na superfície das **células T** (**células do sistema imune**); esta ação, ativa as **células T** para que estas encontrem as células cancerígenas e as eliminem. O **nivolumab** é um **anticorpo monoclonal**. É administrado por via **endovenosa**

### OBSTIPAÇÃO

Dificuldade em regular a progressão das fezes nos intestinos, normalmente associado a fezes endurecidas

### ORAL

Relativo à boca

### PD-1

Uma **proteína** específica que funciona como **checkpoint imune**, “desativando” a **resposta imune**

### PD-L1

**Proteína** específica que se liga e ativa o **PD-1**, “desativando”, assim, a **resposta imune**

### PEMBROLIZUMAB

Um tipo de **imunoterapia** que bloqueia a interação entre **PD-L1** e **PD-1** na superfície das **células T** (**células do sistema imune**); esta ação, ativa as **células T** para que estas encontrem as células cancerígenas e as eliminem. O **Pembrolizumab** é um **anticorpo monoclonal**. É administrado por via **endovenosa**

### PLAQUETA

Célula do sangue, que tem como função ajudar a parar um sangramento, através da formação de coágulos

### PNEUMONITE

Inflamação da parede dos alvéolos (estrutura pulmonar onde ocorrem as trocas gasosas) pulmonares

### PROTEÍNA

**Molécula** de grandes dimensões, que forma a maioria dos órgãos e tecidos do corpo

### PRURIDO

Comichão

### QUIMIOTERAPIA

Tipo de tratamento do cancro, que usa medicamentos capazes de causar dano às células tumorais, impedindo-as de se reproduzir e disseminar

### RAIO-X

Exame de imagem, que utiliza radiação e permite visualizar partes do corpo e detectar alterações

### RECTOR DE CÉLULA T

**Molécula** na superfície da **célula T** que reconhece **antígenos**

### RESPIRATÓRIO

Relativo ao **trato respiratório**

### RESPOSTA IMUNE

Reação do organismo à presença de uma substância, que não é reconhecida pelo mesmo

### REUMATOLÓGICO

Relativo ao ramo da medicina que lida com o estudo e tratamento de doenças reumáticas

### SIGMOIDOSCOPIA

Procedimento em que é introduzido um dispositivo no reto de forma a examinar a porção inferior do intestino grosso (**cólon**)

### SISTEMA IMUNE

Sistema do organismo que tem o papel de combater infecções e doenças

### SISTEMA LINFÁTICO

Rede de vasos e pequenas estruturas (gânglios) que transporta um líquido (denominado de líquido linfático) dos tecidos para a corrente sanguínea. É uma parte fundamental do **sistema imune**

### TAC

Tomografia Axial Computorizada; aparelho que usa **raios-x** e um computador para criar imagens detalhadas do interior do organismo

### TERAPÊUTICA ALVO

Um novo tipo de tratamento para o cancro, que usa medicamentos capazes de identificar e atacar as células tumorais, provocando menor dano às células do próprio organismo

## GLOSSÁRIO

### TIMO

Pequeno órgão localizado no pescoço que produz as **células T** para o **sistema imune**

### TÓPICO

Que se aplica sobre um local específico do corpo

### TRATO GASTROINTESTINAL

É um sistema que se estende desde a boca até ao ânus (incluindo o esôfago, estômago e intestinos), onde ocorre a digestão dos alimentos e a eliminação dos resíduos alimentares na forma de fezes

### TRATO REPRODUTOR

Sistema de órgãos que permite e reprodução humana, permitindo descendência

### TRATO RESPIRATÓRIO

Sistema composto pela boca, nariz, garganta e pulmões, através da qual o ar passa durante a respiração

### TRATO URINÁRIO

Conjunto formado pela bexiga, rins, ureter e uretra

### TROMBOCITOPENIA

Défice de **plaquetas** no sangue. Esta condição causa sangramento nos tecidos, hematomas e uma diminuição da formação de coágulos para conter um ferimento

### TUMOR

Nódulo ou crescimento de células anormais. Os **tumores** podem ser benignos (não cancerígenos) ou **malignos** (cancerígenos). Neste guia, o termo “**tumor**” refere-se a crescimento cancerígeno, salvo indicação do contrário

### VÍRUS

**Microorganismo** que consegue crescer e reproduzir-se dentro das células do corpo

### VITILIGO

Doença da pele que causa perda de pigmentação, ou seja, perda de cor natural da pele em várias partes do corpo

### VÔMITO

Expulsão do conteúdo do estômago pela boca

## Efeitos Adversos da Imunoterapia

Este guia foi preparado para ajudar o doente, amigos e família a compreender melhor a natureza da efeitos adversos relacionados com a imunoterapia e a sua gestão. A informação médica descrita neste documento é baseada no guia de prática clínica da European Society for Medical Oncology (ESMO) para a gestão de toxicidades pela imunoterapia. Recomendamos que inquiria o seu médico assistente acerca dos tipos de imunoterapia disponíveis no seu país para o seu tipo e estágio de câncer.

Este guia foi escrito pela Kstorfin Medical Communications Ltd em nome da ESMO.

© Copyright 2017 European Society for Medical Oncology. All rights reserved worldwide..

European Society for Medical Oncology (ESMO)

Via Ginevra 4

6900 Lugano

Switzerland

Tel: +41 (0)91 973 19 99

Fax: +41 (0)91 973 19 02

E-mail: [patient\\_guides@esmo.org](mailto:patient_guides@esmo.org)

**Vamos ajudá-lo a compreender os efeitos adversos relacionados com a imunoterapia e a sua gestão.**

Este guia foi preparado para o ajudar a si, aos seus amigos, família e cuidadores, a compreender melhor os efeitos adversos relacionados com a imunoterapia e a sua gestão. A informação médica descrita neste documento é baseada no Guia de Prática Clínica da ESMO para a gestão de toxicidades pela imunoterapia.

Para mais informações, por favor consulte [www.esmo.org](http://www.esmo.org)

