

JULIANA PRUDÊNCIO JACQUES

**TRATAMENTO ONCOLÓGICO COM IMUNOTERÁPICOS APRESENTA RISCO
DE HIPOFISE E HIPOPITUITARISMO? REVISÃO SISTEMÁTICA DE
INCIDÊNCIA E CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS**

**Brasília
2021**

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

JULIANA PRUDÊNCIO JACQUES

**TRATAMENTO ONCOLÓGICO COM IMUNOTERÁPICOS APRESENTA RISCO
DE HIPOFISE E HIPOPITUITARISMO? REVISÃO SISTEMÁTICA DE
INCIDÊNCIA E CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS**

**Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília**

Orientadora: Prof. Dra. Luciana Ansaneli Naves

**Co-orientadora: Prof. Dra. Maria Regina Fernandes de
Oliveira**

**Brasília
2021**

JULIANA PRUDÊNCIO JACQUES

**TRATAMENTO ONCOLÓGICO COM IMUNOTERÁPICOS APRESENTA RISCO
DE HIPOFISE E HIPOPITUITARISMO? REVISÃO SISTEMÁTICA DE
INCIDÊNCIA E CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS**

**Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília**

Aprovada em 15 de abril de 2021

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Luciana Ansaneli Naves (presidente)

Universidade de Brasília

Profa. Dra. Angélica Amorim Amato

Universidade de Brasília

Profa. Dra. Adriana Lofrano Alves Porto

Universidade de Brasília

Aos meus pais, por tudo

RESUMO

Nos últimos 30 anos tem sido descrito um crescente aumento de casos de câncer no mundo. No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima-se para cada ano do triênio 2020-2022 a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer. O tratamento contra o câncer teve avanços importantes e a imunoterapia consolidou-se como um dos pilares terapêuticos antineoplásicos na última década, principalmente com o avanço do desenvolvimento e implementação dos imunoterápicos. Esse tratamento potencializa e modula a ação antitumoral do sistema imune e, como consequência, pode alterar a tolerância imunológica, aumentando o risco de doenças autoimunes. Os efeitos adversos consequentes ao aumento da autoimunidade são denominados efeitos adversos imuno-mediados (EAim) e dentre as disfunções endócrinas observadas, como EAim, uma das principais é a hipofisite e o consequente hipopituitarismo.

O objetivo desse trabalho é descrever a frequência de hipofisite e hipopituitarismo, além das deficiências hormonais, em portadores de câncer que estão em tratamento antineoplásico com imunobiológicos. Visa, também, apresentar o perfil clínico-epidemiológico desses pacientes.

Para atingir esses objetivos, foi realizada, no período de 08 a 09 de maio de 2020, uma busca de artigos nas seguintes bases de dados: *Medline (Pubmed)*, *Embase*, *Web of Science*, *Clinicaltrials.gov*, *CENTRAL (Cochrane Controlled Register of trials)* e revisada a literatura cinzenta no tema. Foi efetuada, também, uma pesquisa manual de referências de trabalhos relevantes e de outras revisões. Essa estratégia resultou no total de 2.830 artigos selecionados. Após processos de avaliação, permaneceram 239 artigos para fazer parte da análise do presente trabalho.

A incidência de hipofisite encontrada variou de 0% a 27,59%. Estratificada por tipo de estudo, as incidências limites (menor e maior) encontradas foram: para os estudos de coorte 0% e 27,59%, para os ensaios clínicos não randomizados (ECNR) 0% e 25% e para os ensaios clínico randomizados (ECR) 0% e 16,21%. No hipopituitarismo, a incidência de casos variou de 0% a 33% dos pacientes afetados, sendo a frequência máxima de 17,86% nos estudos de coorte, 14,67% nos ECNR e 33,33% nos ECR.

Foi encontrada uma maior incidência de hipofisite em homens idosos, apresentando principalmente como sintomas fraqueza e cefaleia. As alterações hormonais mais comuns foram as dos eixos corticotrófico, tireotrófico e gonadotrófico. Na ressonância nuclear magnética (RNM) os principais achados foram aumento e hipercaptação hipofisária. O mais frequente (54,48%) tipo de câncer em tratamento nos estudos revisados foi o melanoma.

Em relação à localização geográfica, a América do Norte foi a região de maior procedência dos casos individuais descritos assim como de maior volume de publicações desse tipo. No caso dos estudos de incidência, os EUA concentram a maioria das coortes e ensaios clínicos não randomizados. Já para os ensaios clínicos randomizados, a maioria foi de abordagem multicêntrica, com vários países envolvidos na coleta dos dados. Com a avaliação da qualidade dos estudos, viu-se que uma porcentagem importante das publicações apresentou risco de viés moderado e alto. Isso se deve, por exemplo, à falta de caracterização adequada dos pacientes incluídos, do ajuste dos fatores de confusão e detalhamento do seguimento dos pacientes e foram discutidas as principais limitações observadas em cada estudo.

O conhecimento desses dados é importante porque pode auxiliar a equipe assistente no reconhecimento precoce, no melhor curso de tratamento e no manejo adequado das possíveis complicações agudas e crônicas resultantes do tratamento do câncer com os imunobiológicos.

ABSTRACT

In recent years, an increasing number of cancer cases has been described worldwide. In Brazil, according to the National Cancer Institute (INCA), it is estimated for each year of the 2020-2022 triennium the occurrence of 600 thousand new cases of cancer, for each year. The treatment against cancer has made important advances and immunotherapy has consolidated itself as one of the antineoplastic therapeutic pillars in the last decade, mainly with the advancement of the development and implementation of immunotherapeutic agents. This treatment potentiates and modulates the anti-tumor action of the immune system and, as a consequence, it can alter immunological tolerance, increasing the risk of autoimmune diseases. The adverse effects resulting from the increase in autoimmunity are called immune-mediated adverse effects (irAEs) and, among the endocrine disorders observed as irAEs, one of the main is hypophysitis and the consequent hypopituitarism.

The aim of this study was to describe the frequency of hypophysitis and hypopituitarism, in addition to hormonal deficiencies in cancer patients who are undergoing antineoplastic treatment with immunobiological agents and to present the clinical and epidemiological profile of these patients. For this purpose, the meta-analysis resource was used.

A search for articles was conducted on May 8-9, 2020 in the following databases: Medline (Pubmed), Embase, Web of Science, Clinicaltrials.gov, CENTRAL (Cochrane Controlled Register of trials) and gray literature. A manual search for references on relevant works and on other revisions was also carried out. This strategy resulted in a total of 2830 selected articles, where, after undergoing evaluation processes, 239 articles remained to be part of the analysis of the present work.

The incidence of hypophysitis found ranged from 0% to 27.59%. If separated by type of study, the incidences varied: for cohort studies 0% to 27.59%, for non-randomized clinical trials 0% to 25% and for randomized clinical trials 0% to 16.21%. For hypopituitarism, the incidence of cases ranged from 0% to 33% of affected patients, the maximum frequency being 17.86% in cohort studies, 14.67% in non-RCTs and 33.33% in RCTs.

A higher incidence of hypophysitis was found in elderly men, presenting with symptoms such as weakness and headache. The most common hormonal changes were those of the corticotrophic, thyrotrophic and gonadotrophic axes. In MRI, the main findings were pituitary enlargement and an increase in uptake. The main type of cancer being treated in the reviewed studies was melanoma (54,48%).

Regarding geographic location, North America was the region with the highest origin of the individual cases described as well as the largest volume of publications of this type. For the studies used to assess incidence, the USA concentrates the majority of cohorts and non-randomized clinical trials. As for the randomized clinical trials, most were multicentric, with several countries involved in data collection. The evaluation of the quality of the studies showed that an important percentage of the publications presented a moderate and high risk of bias, and the main limitations observed in each study were presented.

Knowledge of these data is important because it can help the assistant team in early recognition, in the best course of treatment and in the proper management of possible acute and chronic complications resulting from the treatment of cancer with immunobiologicals.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Distribuição proporcional dos principais tipos de câncer estimada por sexo para o ano 2020	16
Figura 2– Esquema simplificado dos pontos de checagem imunológicos nas fases de preparação/ativação e efetivação da resposta de célula T antígeno específica.	19
Figura 3 – Pontos de checagem imunológicos como alvo dos anticorpos monoclonais.....	21
Figura 4 – Relação dos hormônios produzidos pela hipófise e seus respectivos órgãos alvo	28
Figura 5 – Fluxograma das etapas da seleção dos estudos.....	50
Figura 6 – Distribuição dos estudos segundo país de realização (anos de 2005 a 2020). (Fonte: Adaptada MapChart).....	56
Figura 8 – Distribuição dos estudos revisados por ano de publicação	58
Figura 9 – Linha do tempo dos estudos revisados	59
Figura 10 - Número e proporção de estudos revisados por continente	60
Figura 11 - Número e proporção de pacientes nos estudos revisados por continente	61
Figura 12 - Distribuição do número de estudos revisados e de casos relatados por país	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estimativas para o ano de 2020 das taxas brutas de incidência de câncer por 100 mil habitantes, segundo sexo e localização primária	16
Tabela 2 - Incidência mínima e máxima segundo os diferentes tipos de estudos, entre os anos 2002 e 2018.....	53
Tabela 3 – Estudos segundo a região geográfica e número de participantes.....	57
Tabela 4 – Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados da Alemanha	62
Tabela 5 - Estratégia de busca	109
Tabela 6 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados do Canadá	112
Tabela 7 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados do EUA	113
Tabela 8 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados do Brasil ..	118
Tabela 9 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados da China ..	118
Tabela 10 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados de Israel.	119
Tabela 11 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados do Japão	119
Tabela 12 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados de Taiwan	123
Tabela 13 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados da Alemanha	124
Tabela 14 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados da Bélgica	125
Tabela 15 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados da Espanha	125
Tabela 16 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados da França	126
Tabela 17 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados da Grécia	126
Tabela 18 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados da Holanda	127
Tabela 19 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados da Itália ..	127
Tabela 20 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados de Portugal	128
Tabela 21 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados do Reino Unido.....	128

Tabela 22 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados da República Tcheca	129
Tabela 23 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados da Romênia	129
Tabela 24 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados da Austrália	130
Tabela 25 - Características dos estudos de coorte	131
Tabela 26 – Características dos ensaios clínicos não randomizados	135
Tabela 27 – Características dos ensaios clínicos randomizados	137
Tabela 28 – Avaliação de qualidade dos casos clínicos	139
Tabela 29 – Avaliação da qualidade das séries de casos	142
Tabela 30 – Avaliação da qualidade dos estudos de coorte	142
Tabela 31 – Avaliação da qualidade dos ensaios clínicos não randomizados	145
Tabela 32 – Avaliação da qualidade dos ensaios clínicos randomizados	147

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Imunobiológicos: princípio ativo, classe, nome comercial e indicações	22
Quadro 2– Classificação etiológica da hipofisite – principais causas	29
Quadro 3– Exames iniciais dos pacientes que irão iniciar tratamento com imunoterapia de acordo com as diferentes sociedades médicas	31
Quadro 4– Monitorização dos pacientes em tratamento com imunoterapia de acordo com as diferentes sociedades médicas	32
Quadro 5– Diagnóstico da hipofisite de acordo com as diferentes sociedades médicas.....	34
Quadro 6– Tratamento da hipofisite de acordo com as diferentes sociedades médicas	36
Quadro 7– Acompanhamento da hipofisite de acordo com as diferentes sociedades médicas	40
Quadro 8 - Distribuição dos estudos de coorte segundo tipo de neoplasia estudada, local do estudo, medicação utilizada e ano do estudo. (2002-2018).....	53
Quadro 9 - Distribuição dos ensaios clínicos não randomizados segundo tipo de neoplasia estudada, local do estudo, medicação utilizada e ano do estudo. (2002-2017).....	54
Quadro 10 - Distribuição dos ensaios clínicos randomizados segundo tipo de neoplasia estudada, local do estudo, medicação utilizada e ano do estudo. (2004-2016).....	55

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH – Hormônio Adrenocorticotrófico
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APC – Célula Apresentadora de Antígeno
ASCO - American Society of Clinical Oncology
CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4 – Antígeno Associado ao Linfócito T Citotóxico
EAims – Efeitos Adversos Imunomediados
ECNR – ensaio clínico não randomizado
ECR – ensaio clínico randomizado
ESMO - European Society for Medical Oncology
EUA – Estados Unidos da América
FSH – Hormônio Folículo Estimulante
GH – Hormônio do crescimento
HbA1c – Hemoglobina glicosilada
IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
INCA – Instituto Nacional do Câncer
LB – Linfócito B
LH – Hormônio Luteinizante
LT – Linfócito T

LTC – Linfócito T Citotóxico
MCH – Complexo Maior de Histocompatibilidade
NCCN - National Comprehensive Cancer Network
NK – Natural killer
OMS – Organização Mundial da Saúde
PD-1 – Proteína 1 de Morte Celular Programada
PDL-1 – Ligante PD-1
PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis
PRL – Prolactina
RNM – Ressonância Nuclear Magnética
RS – Revisão Sistemática
SITC - Society for Immunotherapy of Cancer
TCR – Receptor de Célula T
TSH – Hormônio Tireotrófico
T4L – Tiroxina Livre

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 SISTEMA IMUNOLÓGICO E SUA RELAÇÃO COM O CÂNCER	17
1.2 TRATAMENTO PARA CÂNCER COM OS IMUNOBIOLOGICOS	20
1.3 IMUNOBIOLOGICOS –CLASSIFICAÇÃO, INDICAÇÃO e APROVAÇÃO	22
1.4 EVENTOS ADVERSOS IMUNO-MEDIADOS	25
1.5 ENDOCRINOPATIAS INDUZIDAS POR IMUNOBIOLOGICOS	27
1.5.1 Tireoidite, Adrenalite e Diabetes.....	27
1.5.2 Hipofisite.....	27
1.5.2.1 Conceito	29
1.5.2.2 Fisiopatologia	30
1.5.2.3 Acompanhamento inicial e monitorização durante o tratamento oncológico...31	
1.5.2.4 Manifestações clínicas	32
1.5.2.5 Diagnóstico laboratorial e de imagem	33
1.5.2.6 Tratamento	35
1.5.2.7 Evolução e prognóstico.....	39
2 OBJETIVOS.....	42
3 JUSTIFICATIVA	43
4 MÉTODO.....	44
4.1 QUESTÃO DE PESQUISA (Estratégia PICOS)	44
4.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	45
4.3 PROCESSO DE COLETA DE DADOS.....	47
4.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS.....	47
4.5 ANÁLISE DOS DADOS	48
4.5.1 – Estudos de incidência.....	49
4.5.2 – Estudos para descrever características clínico-epidemiológicas.....	49
5 RESULTADOS	49
5.1 RESULTADO DA BUSCA DA LITERATURA	49
5.2 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DOS ESTUDOS.....	51

5.3 AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA	52
5.4 AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICA CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS.....	56
6 DISCUSSÃO.....	63
7 CONCLUSÃO	70
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72
APÊNDICE A - ESTRATÉGIAS DE BUSCA	109
APÊNDICE B – FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	111
APÊNDICE C – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS PARA ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS	112
APÊNDICE D – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS PARA ANÁLISE DE INCIDÊNCIA	131
APÊNDICE E – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS.....	139
ANEXO A – QUESTIONÁRIOS PARA QUALIDADE DOS ESTUDOS – Joanna Briggs Institute (JBI).....	149
JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR COHORT STUDIES.....	151
JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR QUASI-EXPERIMENTAL STUDIES.....	152
JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS.....	153

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos 30 anos tem sido descrito um crescente aumento global de casos de câncer no mundo. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o câncer é a segunda principal causa de morte mundial e foi responsável por 8,8 milhões de óbitos em 2015. Globalmente, quase uma em cada seis mortes é devida ao câncer (1). Em relação ao Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima-se para cada ano do triênio 2020-2022 a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer, para cada ano. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma (cerca de 170 mil casos novos), a previsão é de ocorrerem 625 mil casos novos de câncer nesse período no país. Os mais frequentes serão o de pele não melanoma (177 mil) seguido dos de próstata para os homens (66 mil) e do da mama para as mulheres (66 mil) (2).

Esse aumento na incidência nacional, assim como em todo o mundo, vem em paralelo ao envelhecimento populacional decorrente do aumento da expectativa de vida. A mortalidade proporcional por neoplasias também cresceu consideravelmente ao longo das últimas décadas como um resultado direto das grandes transformações globais, como a urbanização acelerada, exposição aos fatores de risco, limitações na assistência à saúde e novos padrões de consumo (3). Aproximadamente um terço das mortes por câncer estão relacionadas com os cinco principais fatores de risco: obesidade, qualidade alimentar inadequada (com baixo consumo de frutas e vegetais), sedentarismo, tabagismo e etilismo (1).

A Figura 1 mostra a distribuição proporcional dos principais tipos de câncer, com exceção do câncer de pele não melanoma, esperados para o ano de 2020, segundo o sexo (2).

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma*

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%	Homens	Mulheres	Mama feminina	66.280	29,7%
Cólon e reto	20.520	9,1%			Cólon e reto	20.470	9,2%
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7,9%			Colo do útero	16.590	7,4%
Estômago	13.380	5,9%			Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%
Cavidade oral	11.180	5,0%			Glândula tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%			Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%			Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%			Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%			Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.020	2,6%			Sistema nervoso central	5.220	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Figura 1- Distribuição proporcional dos principais tipos de câncer estimada por sexo para o ano 2020 (Fonte: INCA, 2019)

A Tabela 1 mostra as estimativas para o ano de 2020 das taxas brutas de incidência de novos casos de câncer no Brasil, por 100 mil habitantes, segundo sexo e localização primária (2). Conforme referido pelo INCA (2019), essas taxas brutas correspondem ao risco estimado de casos novos por 100.000 habitantes.

Tabela 1 – Estimativas para o ano de 2020 das taxas brutas de incidência de câncer por 100 mil habitantes, segundo sexo e localização primária

Risco estimado de casos novos no Brasil/ 100.000 habitantes		
Tipo de câncer	Homem	Mulher
Próstata	62,95	-
Mama feminina	-	61,61
Colo útero	-	15,43
Traqueia, Brônquio, Pulmão	16,99	11,56
Cólon e Reto	19,63	19,03
Estômago	12,81	7,34
Cavidade Oral	10,69	3,71
Laringe	6,20	1,06
Bexiga	7,23	2,80
Esôfago	8,32	2,49
Ovário	-	6,18
Linfoma de Hodgkin	1,52	0,95
Linfoma não Hodgkin	6,31	5,07
Glândula tireoide	1,72	11,15
Sistema Nervoso Central	5,61	4,85
Leucemias	5,67	4,56
Corpo de útero	-	6,07
Pele Melanoma	4,03	3,94
Outras localizações	45,97	39,43
Todas as neoplasias, exceto pele não melanoma	215,65	207,36
Todas as neoplasias malignas	295,78	294,00
Todas as neoplasias malignas corrigidas para sub-registro	371,11	277,11

(Fonte: Adaptada de INCA, 2019)

O tratamento contra o câncer teve avanços importantes nos últimos 10 anos. O conhecimento mais profundo da atuação do sistema imunológico e dos mecanismos inibitórios e estimulatórios do mesmo, resultou no uso de medicações que agem modificando a resposta imunológica contra o câncer. A imunoterapia consolidou-se como um dos pilares terapêuticos antineoplásicos na última década (4).

1.1 SISTEMA IMUNOLÓGICO E SUA RELAÇÃO COM O CÂNCER

As células do sistema imune têm origem em células pluripotentes da medula óssea. Essas células diferenciam-se nos progenitores mielóides e linfóides. Esses últimos vão dar origem aos linfócitos B e T e células *natural killers* (NK). As células que vão se diferenciar em linfócitos B (LB) permanecem na medula óssea até a sua maturação, e após esse processo entram na circulação e migram para os órgãos linfóides secundários. Já os linfócitos T (LT) irão sofrer maturação e seleção no timo, sendo liberados na circulação apenas os LT maduros (5).

Os linfócitos B são responsáveis pela imunidade humoral e, quando estimulados, diferenciam-se em plasmócitos produzindo imunoglobulinas (anticorpos) capazes de neutralizar e/ou destruir os antígenos contra os quais foram gerados, ou dão origem a células B de memória (5). Além disso, os LB comportam-se como células apresentadoras de antígenos para os LT. Esse processo se dá primeiramente pela ligação de receptores de membrana dos LB a um epítipo antigênico, que será processado no interior da célula. Os peptídeos gerados por esse processamento irão ser expressos na membrana dos LB ligados ao complexo maior de histocompatibilidade (MHC) (5,6).

Os linfócitos T são células efetoras da imunidade, caracterizadas pela resposta imune celular e pela capacidade de ativar outros tipos celulares, como macrófagos e linfócitos B. No seu processo de maturação no timo, ocorre a: expressão na membrana do receptor de células T (TCR); proliferação celular; e expressão dos correceptores

CD4+ e/ou CD8+ (5,7). Os linfócitos T podem ser divididos em: linfócitos T auxiliares, que estimulam a transformação dos linfócitos B em plasmócitos; linfócitos T supressores, que secretam citocinas imunossupressoras e auxiliam na prevenção de resposta autoimunes e na resolução de respostas imunes em andamento; e linfócitos T citotóxicos (LTC), que têm capacidade direta de promover a morte celular tumoral (8).

Os LT expressam na sua superfície moléculas CD40L, que interagem com seu ligante CD40 presente na superfície dos linfócitos B. Também expressam CD28, que se liga às moléculas B7-1 (CD80) e B7-2(CD86), presentes na superfície das células apresentadoras de antígenos (APC). Esses dois pares de moléculas - CD40L/CD40 e CD28/B7 - permitem a transmissão dos sinais de estímulo para a proliferação de células T, para o maior tempo de vida e diferenciação dessas células, e para a produção de enorme variedade de citocinas (5,9).

Como ilustrado na Figura 2, quando a ligação do TCR ao complexo antígeno/MHC é acompanhada de estimulação de receptores co-estimulatórios, ocorre a preparação e ativação das células T contra aquele antígeno específico. Em contraste, quando a ligação do TCR ao complexo antígeno/MCH é acompanhada de estimulação de receptores co-inibitórios, como o antígeno associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4) e o receptor da proteína 1 de morte celular programada (PD-1), o resultado é uma inibição da ativação da célula T (8).

O CTL-4 é um homólogo do CD28, com uma maior afinidade de interação com o B7 (B7-1 e B7-2). A diferença relativa na quantidade de ligações CD28/B7 e CTLA-4 /B7 vai determinar se a célula T irá entrar em proliferação e estimular a produção de citocinas, com a ativação do sistema imune, ou se vai ter uma redução da resposta imune com menor proliferação celular e menor produção de citocinas, entrando em anergia (9,10).

Após a preparação e ativação, as LTC migram para os tumores, onde exercem sua função de promover a morte celular tumoral. Esse processo é regulado também por pontos de checagem imunológicos, como o receptor da proteína de morte celular programada 1 (PD-1), que é expresso nas células T, e os seus ligantes PDL-1 e PDL-2, que são expressos em muitos tipos de células como células B, células dendríticas

e mastócitos. De uma forma similar à sinalização do CTL-4, a ligação do receptor co-inibitório PD-1 aos seus ligantes inibe a proliferação das células T, reduz a produção de citocinas e do tempo de vida das células T, resultando em apoptose e anergia da célula T e levando à supressão da resposta imune antitumoral (8–10).

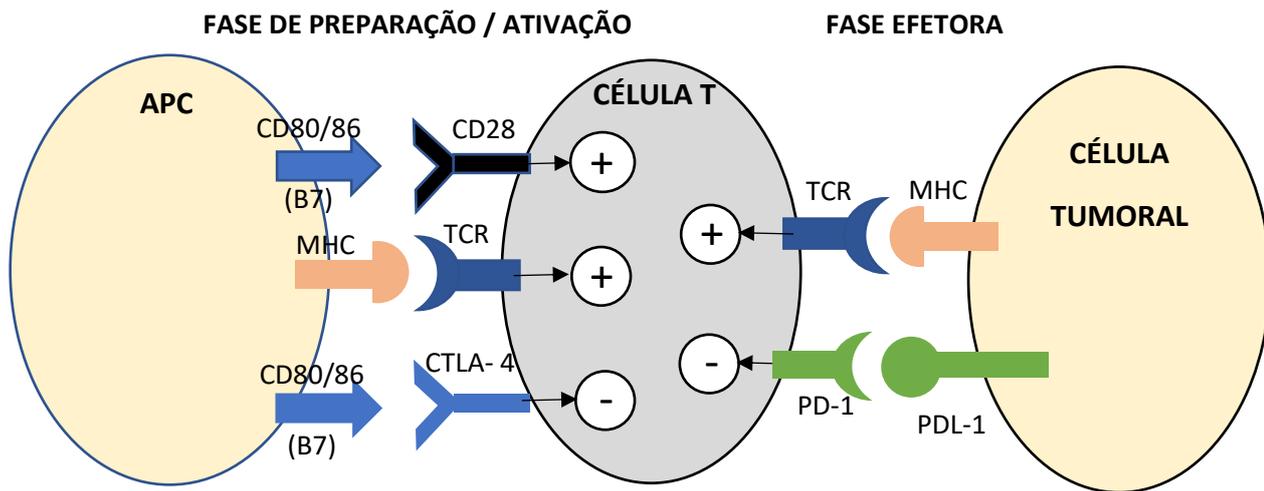


Figura 2– Esquema simplificado dos pontos de checagem imunológicos nas fases de (Fonte: Adaptado de La-Beck et al., 2015)

Em resumo, os anticorpos anti-CTLA-4 previnem a interação desse receptor, nos linfócitos T, com os receptores das células apresentadoras de antígenos CD80/CD86. Isso leva a uma maior ligação dos receptores CD80/CD86 com os receptores co-estimulatórios, promovendo, dessa forma, a ativação da imunidade (8). Em contrapartida, os anticorpos que têm como alvo o receptor PD-1, expresso nas células T, previnem a ligação desse receptor com o seu ligante presente em células tumorais. Essa ligação levaria à inibição da proliferação das células T e da produção

de citocinas. Dessa forma, a inibição da via PD-1 promove a ativação do sistema imune (8).

Em condições fisiológicas normais, os pontos de checagem imunológicos servem para inibir a resposta imune contra antígenos próprios, prevenindo assim uma autoimunidade indesejada. No entanto, essas vias inibitórias estão reguladas para cima em vários tipos de câncer, e os pontos de checagem imunológicos desempenham papel importante na supressão imune associada ao câncer e na evasão imune (8).

1.2 TRATAMENTO PARA CÂNCER COM OS IMUNOBIOLOGICOS

Nos últimos anos tem sido visto um avanço do desenvolvimento e implementação de terapias anticâncer, principalmente das imunoterapias (10). A aprovação dos anticorpos contra CTLA-4 e PD-1 já resultou em melhora nos desfechos de vários tipos de câncer, especialmente do melanoma (10).

Nesse universo, as medicações que têm como alvo o bloqueio dos inibidores do ponto de controle imune surgiram como opções de tratamento com possibilidade de respostas duradouras e benefícios a longo prazo (4,11). Essas moléculas potencializam a ação antitumoral do sistema imune bloqueando reguladores negativos da função da célula T, presentes tanto nas células imunes quanto nas células tumorais (12).

Dos vários inibidores do ponto de controle imune que poderiam ser alvo desse tipo de terapia, dois tem sido amplamente estudados: CTLA-4 e PD-1 (12). O CTLA-4 é um receptor de proteína expresso exclusivamente na membrana dos linfócitos T que regula negativamente a ação dessas células (11,13–16). A CTLA-4 tem, normalmente, uma ação inibitória sobre os linfócitos T, induzindo sua apoptose (17). O bloqueio dessa molécula remove o sinal inibitório, resultando em um aumento da ativação dos linfócitos T (11).

O PD-1 é um receptor de superfície com regulação negativa, expresso em uma variedade de células imunes como as células T e monócitos. O seu ligante (PDL-1) é expresso nas células apresentadoras de antígeno e nas células tumorais. Dessa forma, a ligação dessas duas moléculas leva a uma disfunção da célula T, reduzindo o limiar de apoptose e levando à sua depleção. Uma expressão aumentada de PDL-1 tem sido reportada em vários tipos de células tumorais. A interrupção dessa interação PD-1/PDL-1 pode bloquear essa via inibitória, resultando na ativação positiva do sistema imune com a consequente inibição do crescimento tumoral (14–16,18).

Atualmente, conforme ilustrado na Figura 3 (20), seis inibidores do ponto de controle imune estão aprovados para o tratamento de diferentes tumores sólidos avançados: ipilimumab, que é um inibidor do CTLA-4; nivolumab e Pembrolizumab, que são inibidores de PD-1; e atezolizumab, avelumab e durvalumab, que são inibidores do ligante do PD-1 (PDL-1) (19). Como consequência dessa modulação da resposta imune, a tolerância imunológica pode ser alterada, aumentando o risco de doenças autoimunes decorrentes da ativação irrestrita das células T (11,20).

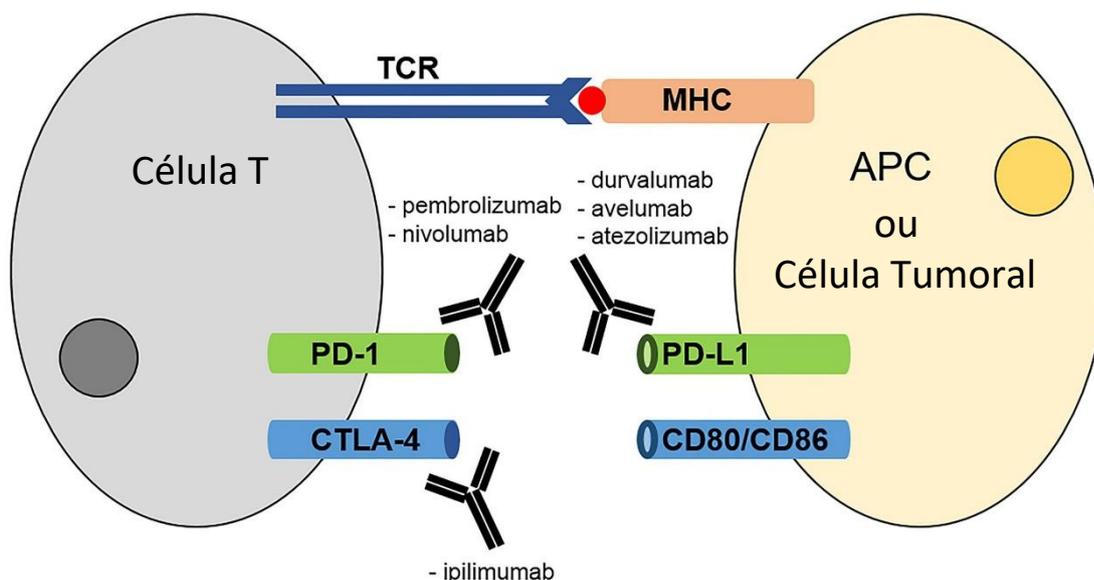


Figura 3 – Pontos de checagem imunológicos como alvo dos anticorpos monoclonais

(Fonte: Adaptada de Santos et al., 2018) (21)

1.3 IMUNOBIOLOGICOS –CLASSIFICAÇÃO, INDICAÇÃO e APROVAÇÃO

O Quadro 1 evidencia os imunobiológicos, de acordo com seu mecanismo de ação, que são atualmente liberados para o tratamento do câncer pela Agência Nacional de Vigilância sanitária (ANVISA), assim como suas indicações. As informações apresentadas no referido quadro foram coletadas das bulas das medicações, disponibilizadas pela ANVISA (22).

Quadro 1 – Imunobiológicos: princípio ativo, classe, nome comercial e indicações

<p>Princípio ativo (Classe): Ipilimumab, (Anti-CTLA-4) Nome Comercial: Yervoy®</p> <p>Indicações: <u>Melanoma metastático ou inoperável</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Em combinação com nivolumab: primeira linha para pacientes adultos com carcinoma de células renais avançado ou metastático que possuem risco intermediário ou alto (desfavorável).
<p>Princípio ativo (Classe): Nivolumab (Anti-PD1) Nome Comercial: Opdivo®</p> <p>Indicações: <u>Melanoma Avançado (Irressecável ou Metastático):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapia ou em combinação com ipilimumab. <p><u>Tratamento Adjuvante de Melanoma:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • adultos com melanoma com envolvimento de linfonodos ou doença metastática completamente ressecada. <p><u>Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas (CPNPC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia à base de platina. Pacientes com mutação EGFR ou ALK devem ter progredido após tratamento com anti-EGFR e anti-ALK antes de receber OPDIVO.

Continua**Quadro 1 - Imunobiológicos: princípio ativo, classe, nome comercial e indicações****Carcinoma de Células Renais Avançado (CCR):**

- CCR avançado após terapia antiangiogênica prévia. Em combinação com ipilimumab,- primeira linha de pacientes adultos com CCR avançado ou metastático que possuem risco intermediário ou alto (desfavorável).

Linfoma de Hodgkin Clássico (LHc):

- em recidiva ou refratário após transplante autólogo de células-tronco (TACT) seguido de tratamento com brentuximabe vedotina.

Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço (CCECP):

- recorrente ou metastático, com progressão da doença durante ou após terapia à base de platina.

Carcinoma Urotelial (CU):

- localmente avançado irressecável ou metastático após terapia prévia à base de platina.

Princípio ativo (Classe): Pembrolizumab, (anti-PD-1)

Nome Comercial: Keytruda®

Indicações:**Melanoma: monoterapia**

- tratamento de pacientes com melanoma metastático ou irressecável;
- tratamento adjuvante em adultos com melanoma com envolvimento de linfonodos, que tenham sido submetidos a ressecção cirúrgica completa.

Câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP)

- combinação com quimioterapia a base de platina e pemetrexede: tratamento de primeira linha de CPCNP não escamoso, metastático e que não possua mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK.
- combinação com carboplatina e paclitaxel ou paclitaxel (ligado à albumina): tratamento de primeira linha CPCNP escamoso e metastático.
- monoterapia: tratamento de CPCNP não tratado anteriormente, cujos tumores expressam PDL-1 com pontuação de proporção de tumor (PPT) $\geq 1\%$, conforme determinado por exame validado e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK, e que estejam: ou em estágio III, quando os pacientes não são candidatos a ressecção cirúrgica ou quimiorradiação definitiva, ou que sejam metastáticos.
- monoterapia: tratamento de CPCNP em estágio avançado, cujos tumores expressam PDL-1, com PPT $\geq 1\%$, conforme determinado por exame validado, e que tenham recebido quimioterapia à base de platina. Pacientes com alterações genômicas de tumor EGFR ou ALK devem ter recebido tratamento prévio para essas alterações antes de serem tratados com KEYTRUDA®.

Continuação

Quadro 1 - Imunobiológicos: princípio ativo, classe, nome comercial e indicações

Carcinoma urotelial (CU):

- localmente avançado ou metastático que tenha apresentado progressão da doença durante ou após a quimioterapia contendo platina ou dentro de 12 meses de tratamento neoadjuvante ou adjuvante com quimioterapia à base de platina;
- localmente avançado ou metastático não elegíveis à quimioterapia à base de cisplatina e cujos tumores expressam PDL-1 com pontuação positiva combinada (PPC) ≥ 10 , conforme determinado por exame validado.

Câncer gástrico:

- adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica recidivado recorrente, localmente avançado ou metastático com expressão de PDL-1 (pontuação positiva combinada (PPC) > 1) conforme determinado por exame validado, com progressão da doença em ou após duas ou mais linhas de terapias anteriores incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina e platina e, se apropriado, terapias-alvo HER2/neu.

Linfoma de Hodgkin Clássico:

- refratário ou recidivado após 3 ou mais linhas de terapias anteriores.

Carcinoma de células renais (RCC):

- combinação com axitinibe: tratamento de primeira linha de RCC avançado ou metastático.

Câncer de cabeça e pescoço (CCP):

- monoterapia: tratamento de primeira linha de carcinoma de cabeça e pescoço de células escamosas (HNSCC) metastático, irresssecável ou recorrente e que possuam expressão de PDL-1 (pontuação positiva combinada (PPC) > 1).
- combinação com quimioterapia à base de platina e 5-fluorouracil (5-FU): tratamento de primeira linha de HNSCC metastático, irresssecável ou recorrente

Princípio ativo (Classe): Atezolizumabe (anti-PDL-1)

Nome comercial: Tecentriq®

Indicações:

Câncer de mama triplo-negativo:

- combinação com nab-paclitaxe: localmente avançado irresssecável ou metastático, cujos tumores apresentam expressão de PDL-1 $\geq 1\%$ e que não tenham recebido quimioterapia prévia para doença metastática.

Carcinoma urotelial (CU)

- monoterapia: localmente avançado ou metastático após quimioterapia prévia à base de platina ou que seja considerado inelegível à cisplatina e que tenha tumores com expressão de PDL-1 $\geq 5\%$.

Câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC):

- combinação com bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina: primeira linha CPNPC não escamoso metastático. Em pacientes com CPNPC EGFR mutado ou ALK positivos, Tecentriq em combinação com bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina é indicado apenas após falha das terapias alvo apropriadas.

Conclusão

Quadro 1 - Imunobiológicos: princípio ativo, classe, nome comercial e indicações

- monoterapia: localmente avançado ou metastático após quimioterapia prévia. Pacientes com CPNPC EGFR mutado ou ALK positivo devem ter recebido terapias alvo para essas alterações antes de serem tratados com Tecentriq®.
- combinação com nab-paclitaxel e carboplatina: primeira linha de CPNPC não escamoso metastático, que não apresentam mutações ativadoras do EGFR ou mutações do tumor positivas para ALK.

Câncer de pulmão de pequenas células:

- combinação com carboplatina e etoposídeo: primeiro estágio extensivo (CPPC-EE)

Princípio ativo (Classe): Durvalumabe (anti-PDL-1)

Indicações: Imfinzi®

Indicações:

Carcinoma Urotelial: localmente avançado ou metastático que:

- tiveram progressão da doença durante ou após quimioterapia à base de platina;
- tiveram progressão da doença em até 12 meses de tratamento neoadjuvante ou adjuvante com quimioterapia contendo platina.

Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC):

- estágio III irrissecável, cuja doença não progrediu após a terapia de quimiorradiação à base de platina.

Princípio ativo (Classe) Avelumabe (anti-PDL-1)

Indicações: Bavencio®

Indicações:

Carcinoma de células de Merkel (MCC):

- monoterapia para MCC metastático.

Carcinoma de células renais (RCC):

- combinação com axitinibe RCC avançado.

Fonte: Adaptada de ANVISA e FDA

1.4 EVENTOS ADVERSOS IMUNOMEDIADOS

Os efeitos adversos consequentes ao aumento da autoimunidade são denominados efeitos adversos imunomediados (EAim) (4,20). O sistema

endocrinológico juntamente com o sistema gastrointestinal e a pele são os mais frequentemente afetados (11,19). Outros sistemas afetados com menos frequência são os sistemas nervoso central, cardiovascular, pulmonar, musculoesquelético e hematológico (23). Dentre as disfunções endócrinas observadas como EAim, as duas principais são a hipofisite e as tireoidopatias. Outras endocrinopatias que podem ser desencadeadas pelo aumento da autoimunidade são: diabetes autoimune e insuficiência adrenal primária (12,14).

De acordo com a *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* (24), material desenvolvido pelo *National Cancer Institute (NCI)*, um evento adverso é:

“Qualquer sinal desfavorável e não intencional (incluindo um achado laboratorial anormal), sintoma ou doença associada temporalmente ao uso de um tratamento ou procedimento médico, que pode ser ou não considerado relacionado ao tratamento ou procedimento médico “.

Ainda segundo a *CTCAE* (24), os eventos adversos são classificados de acordo com sua gravidade:

G1 – assintomático ou sintomas leves – apenas observação clínica, sem indicação de intervenção;

G2 – moderado – indicada intervenção mínima, local ou não invasiva; limitação das atividades de vida diária apropriadas para a idade;

G3 – grave ou medicamente significativa, mas não iminente risco de morte – hospitalização ou prolongamento de uma hospitalização em curso; limitação das atividades de vida diária de autocuidado;

G4 – consequências que representam risco de morte – intervenção urgente indicada.

1.5 ENDOCRINOPATIAS INDUZIDAS POR IMUNOBIOLOGICOS

1.5.1 Tireoidite, Adrenalite e Diabetes

As tireoidopatias observadas com o tratamento dos inibidores do ponto de controle imune são, em ordem decrescente de incidência: o hipotireoidismo, o hipertireoidismo e a tireoidite (4,14,25). As tireoidopatias associadas ao uso das medicações anti-PD1 são mais frequentes, chegando a 19% dos casos, em comparação aos 9% encontrados com o uso dos inibidores de CTLA-4(4). Alguns ensaios clínicos relatam incidências variadas de hipotireoidismo primário em pacientes tratados com ipilimumab, com 3,8% a 5,6%(14)(19).

A insuficiência adrenal primária e a alteração glicêmica são complicações extremamente raras, sendo a incidência da insuficiência adrenal de 0,7% a 2%(14). Os sintomas são inespecíficos, podendo os pacientes acometidos apresentar fadiga, anorexia, dor abdominal e perda de peso(4).

Os inibidores de PD-1 têm sido recentemente relacionados a casos de diabetes tipo 1, com incidência de 0,9%(20)(25). Os pacientes geralmente apresentam cetose hiperglicêmica de início rápido, com níveis de HbA1c relativamente baixos(20).

1.5.2 Hipofisite

A hipófise é uma glândula endócrina localizada na sela túrcica. É formada por células somatotróficas, lactotróficas, tireotróficas, corticotróficas e gonadotróficas, que

são produtoras, respectivamente, dos hormônios do crescimento (GH), prolactina (PRL), tireotrófico (TSH), adrenocorticotrófico (ACTH), luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH) (26). Essa glândula tem relação íntima com a regulação do funcionamento de vários órgãos e sistemas como a tireoide, sistema reprodutor e a glândula suprarrenal, como exemplifica a Figura 4.

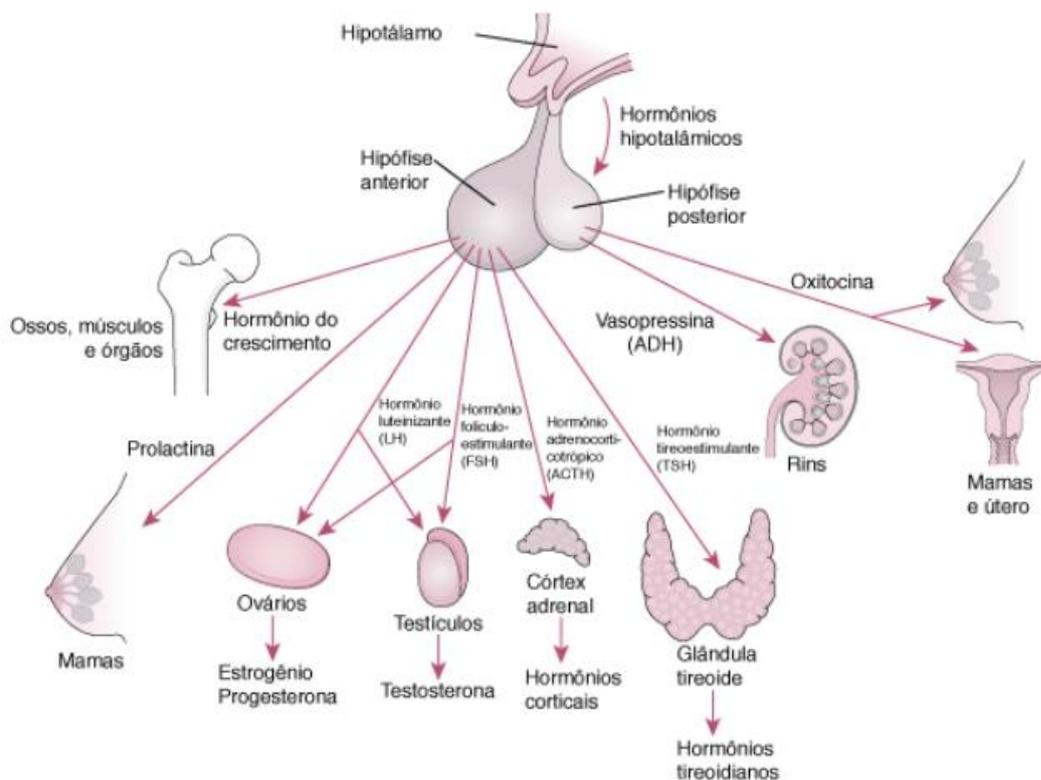


Figura 4 – Relação dos hormônios produzidos pela hipófise e seus respectivos órgãos alvo

(Fonte: Manual Merk (27))

Qualquer alteração no funcionamento da hipófise, seja por alterações estruturais, infiltrativas ou inflamatórias, pode acarretar alterações sistêmicas graves e, em alguns casos, com risco de morte.

1.5.2.1 Conceito

A hipofisite é um processo inflamatório da hipófise e haste hipofisária que pode ser classificado, de acordo com sua localização anatômica, em hipófise anterior (adeno-hipofisite) neuro-hipófise e haste hipofisária (infundibuloneuro-hipofisite) e envolvimento de toda a hipófise (pan-hipofisite); ou, de acordo com sua etiologia, em primária ou secundária. Esse processo inflamatório é uma condição rara na população geral (27,28). A classificação etiológica está apresentada na Quadro 2.

Quadro 2– Classificação etiológica da hipofisite – principais causas

Etiologia	Primária	Linfocítica Granulomatosa Xantomatosa Relacionada ao IGA Necrotizante Formas mistas	
	Secundária	Inflamatória	Sarcoidose Granulomatose de Wegner Histiocitose de células de Langerhans
		Infeciosa	Bacteriana Fúngica Viral Parasitária
		Infiltrativa	Hemocromatose Amiloidose Histiocitose
		Drogas	Inibidores de <i>checkpoint</i> imunológico Ribavirina Ustekinumabe

(Fonte: Adaptado de Angelousi *et al.*, e Prete *et al.*)(27,28)

A prevalência de hipofisite primária é aproximadamente de 0,2% a 0,88% da população, com uma incidência bruta anual de sete a nove milhões de pessoas no mundo. Sua principal representante é a hipofisite linfocítica ou autoimune, com aproximadamente 72% dos casos (25,28,29).

A hipofisite secundária, como consequência do tratamento antineoplásico, é a endocrinopatia mais prevalente nos pacientes tratados com inibidores de CTLA-4, dos quais o ipilimumab, é seu principal representante, podendo sua frequência variar de 0,4% a 17% dos pacientes (14,19,30,31). Ao contrário da hipofisite autoimune, que tem maior prevalência entre as mulheres, a hipofisite secundária aos inibidores do CtLA-4 é mais prevalente nos homens, em proporção de 2:1, atingindo pacientes com idade média em torno de 60 anos (14,31,32).

1.5.2.2 Fisiopatologia

Os mecanismos que levam à inflamação da hipófise promovida pelos inibidores de *checkpoint*, principalmente os anti-CTLA-4, ainda é incerta. Foi demonstrado por Iwana *et al.*(33), em um modelo animal com camundongos, que após aplicação de anticorpo anti-CTLA-4 ocorreu uma infiltração mononuclear na hipófise desses animais, com depósito de componentes do complemento (C3, C3d e C4d), tendo como resultado, também, a formação de anticorpos contra as células hipofisárias produtoras de PRL e ACTH. O mesmo grupo analisou uma amostra de pacientes com câncer de próstata e melanoma tratados com anti-CTL-4 e observou a presença de anticorpos contra as células secretoras de TSH e, em menor frequência, contra as células secretoras de FSH e ACTH. Esse reconhecimento foi associado a defeitos funcionais dos tireotrofos, corticotrofos, gonadotrofos e somatotrofos (33).

Caturegli *et al.*(34), em uma série de autópsias, também observou a expressão de CTLA-4 em células endócrinas hipofisárias e alterações inflamatórias locais com infiltração leucocitária. Trabalhou com a hipótese de que a hipofisite decorrente do tratamento com anti-CTLA-4 resulta da combinação de mecanismos inflamatórios e autoimunes (35).

1.5.2.3 Acompanhamento inicial e monitorização durante o tratamento oncológico

Nos Quadros 3 e 4 são apresentadas as recomendações para o acompanhamento inicial e monitorização dos pacientes com relação à sua função hipofisária, durante o tratamento oncológico, de acordo com diferentes sociedades médicas. São elas: *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *French Endocrine Society*, *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *Society for Immunotherapy of Cancer* (SITC) e Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (4,36–40).

Quadro 3– Exames iniciais dos pacientes que irão iniciar tratamento com imunoterapia de acordo com as diferentes sociedades médicas

Exames antes de iniciar o tratamento com imunobiológico	
Diretrizes Brasileiras (2017)	• Laboratoriais: eletrólitos, glicose, TSH, T4L, ACTH, cortisol basal
ESMO (2017)	• Laboratoriais: - Anti-CTLA4: TSH, T4L, ACTH, cortisol (8h), LH, FSH - Anti-PD-1/PDL-1: glicemia, natremia, TSH, T4L • Imagem: RNM
SITC (2017)	• Laboratoriais: TSH, T4L, ACTH, cortisol 8h, HbA1c
ASCO (2018)	• Sem orientação específica
French Endocrine Society (2019)	• Laboratoriais: TSH, T4L, ACTH (dependendo do resultado do cortisol), cortisol (8h), LH, FSH, testosterona em homens, estradiol em mulheres com ciclos menstruais irregulares, glicemia (se anti-PD-1/PDL-1), natremia
NCCN (2019)	Sem orientação específica

Fonte: Lima et al. (2017); Thompson et al. (2019); Castinetti et al. (2019); Haanen et al. (2017); Brahmer et al. (2018); Puzanov et al (2017)

Quadro 4– Monitorização dos pacientes em tratamento com imunoterapia de acordo com as diferentes sociedades médicas

Monitoramento durante o tratamento oncológico	
Diretrizes Brasileiras (2017)	<ul style="list-style-type: none"> • A cada ciclo: eletrólitos, TSH, T4L
ESMO (2017)	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-CTL-4: <ul style="list-style-type: none"> - exames laboratoriais iguais aos do início do tratamento devem ser realizados 3 semanas antes de cada dose durante as 12 primeiras semanas e depois a cada 6 semanas. • Anti-PD-1/PDL-1: <ul style="list-style-type: none"> - nas doses realizadas de 2 em 2 semanas - exames laboratoriais iguais aos do início do tratamento devem ser realizados antes de cada dose nas primeiras 12 semanas e depois de 4 em 4 semanas até 3 meses após a última dose. - nas doses realizadas de 3 em 3 semanas - exames laboratoriais iguais ao do início do tratamento devem ser realizados antes de cada dose e até 3 meses após a última dose. • Anti-CTL4 + anti-PD1/PDL-1: <ul style="list-style-type: none"> - combinação dos exames iniciais das duas medicações deve ser realizada antes de cada dose e no período de manutenção igual ao descrito para os anti-PD-1/PDL-1, e depois a cada 6 semanas nos 3 primeiros meses após a última dose.
SITC (2017)	Sem orientação específica
ASCO (2018)	Sem orientação específica
French Endocrine Society (2019)	Sem orientação específica
NCCN (2019)	Sem orientação específica

Fonte: Lima et al. (2017); Thompson et al. (2019); Castinetti et al. (2019); Haanen et al. (2017); Brahmer et al. (2018); Puzanov et al (2017)

1.5.2.4 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da hipofisite estão relacionadas ao aumento de volume da hipófise e/ou às alterações hormonais resultantes da inflamação da glândula (25). Os sintomas ocorrem geralmente em torno de oito a onze semanas após o início do tratamento com imunobiológico (30,31,41,42).

Sintomas clínicos podem ser associados a: aumento de volume da glândula hipofisária, deficiências hormonais, diabetes insipidus e hiperprolactinemia (43). Sintomas como cefaleia e fadiga/fraqueza são aparentemente mais comuns, aparecendo em cerca de 89% dos casos. Outros sintomas, tais como náuseas, anorexia e confusão mental também estão presentes, porém em menor frequência, atingindo cerca de 10,5% a 21,1% dos pacientes (4,14,44). Alterações visuais são raras, já que o aumento volumétrico da hipófise é de leve a moderado (44).

1.5.2.5 Diagnóstico laboratorial e de imagem

A biópsia hipofisária com avaliação tecidual é o padrão ouro. Esse tipo de procedimento não é feito de rotina devido aos riscos apresentados. O diagnóstico é realizado pela suspeição clínica decorrente dos sinais e sintomas apresentadas pelo paciente, pelas alterações laboratoriais e pelo exame de imagem da sela túrcica (14,45).

Nos pacientes sintomáticos são realizadas dosagens hormonais hipofisárias (ACTH, cortisol, GH, IGF-1, estradiol nas mulheres e testosterona nos homens, LH, FSH, TSH, T4L, PRL) e de eletrólitos. Além dessas, o prosseguimento da investigação com exame de imagem – ressonância nuclear magnética (RNM) da hipófise – é essencial e mandatória, já que um dos importantes diagnósticos diferenciais é a metástase cerebral (4,32).

Em relação aos achados laboratoriais, as alterações hormonais afetam as células hipofisárias em frequências diferentes, geralmente seguindo a sequência: ACTH>TSH>LH/FSH>PRL>GH(46). A maioria dos pacientes apresenta múltiplas deficiências dos hormônios da hipófise anterior. Diabetes insipidus é uma consequência rara da inflamação hipofisária(44).

Alguns estudos demonstraram que a queda do TSH muitas vezes precede o aparecimento da hipofisite e o desenvolvimento de hipotireoidismo central (44,47). No

trabalho de De Souza (2018), a queda do TSH foi detectada com uma média de 9,2 semanas após o início da terapia com ipilimumab, e 3,6 semanas antes do diagnóstico de hipofisite. Um dos achados desse trabalho evidencia que todos os pacientes, com uma queda igual ou maior que 80% do TSH antes do quarto ciclo da terapia com ipilimumab, desenvolveram hipofisite. Isso mostra que a queda do TSH pode ser um marcador precoce do desenvolvimento dessa patologia, com 100% de sensibilidade e 55% de especificidade. O estudo também mostrou uma tendência ao aumento do TSH antes do segundo ciclo de terapia com ipilimumab, o que levou os autores a estabelecer a hipótese de que esse aumento se deve à liberação, através da destruição dos tireotrofos, do TSH intracelular (37).

Na RNM, geralmente, observa-se: aumento difuso, de discreto a moderado, da hipófise; aumento da captação de contraste de forma homogênea (4,14,45); perda da captação do contraste pela hipófise posterior (mais comum na diabetes insipidus); e espessamento da haste hipofisária(32). No entanto, a RNM normal não exclui o diagnóstico de hipofisite (14). Alguns estudos mostram que o aumento volumétrico da hipófise muitas vezes precede o aparecimento da hipofisite, podendo ser utilizada como um fator de alerta para o desenvolvimento da doença (30,41).

Segue no Quadro 5 as recomendações para o diagnóstico da hipofisite de acordo com diferentes sociedades médicas. São elas: *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, *French Endocrine Society*, *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, *Society for Immunotherapy of Cancer (SITC)* e *Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica* (4,36–38).

Quadro 5– Diagnóstico da hipofisite de acordo com as diferentes sociedades médicas

Suspeição de Hipofisite – exames laboratoriais e de imagem para confirmação	
Diretrizes Brasileiras (2017)	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratoriais: TSH, ACTH, cortisol basal, FSH, LH, GH, testosterona nos homens, prolactina nas mulheres • Imagem: RNM
ESMO (2017)	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratoriais: TSH, T4L, ACTH, cortisol manhã, FSH, LH, testosterona nos homens e estrogênio nas mulheres pré-

Conclusão

Quadro 5 - Diagnóstico da hipofisite de acordo com as diferentes sociedades médicas

	menopausadas que não estejam em tratamento com contraceptivos orais, prolactina, IGF-1
	<ul style="list-style-type: none"> • Imagem: RNM
SITC (2017)	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratoriais: TSH, T4L, ACTH, cortisol manhã (ou teste da cortrosina) FSH, LH, testosterona nos homens e estrogênio nas mulheres • Imagem: RNM
ASCO (2018)	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratoriais: TSH, T4L, ACTH, cortisol manhã e eletrólitos. Considerar avaliar LH, FSH, testosterona em homens, estradiol em mulheres na pré-menopausa com fadiga, queda de libido e alterações de humor • Imagem: RNM (em pacientes com múltiplas alterações endócrinas apresentando ou não cefaleia importante e alterações visuais)
French Endocrine Society (2019)	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratoriais: TSH, T4L, ACTH, cortisol manhã, FSH, LH, testosterona nos homens e estrogênio nas mulheres pré-menopausadas que não estejam em tratamento com contraceptivos orais e apenas FSH nas pós-menopausadas, prolactina, eletrólitos. • Avaliar sinais clínicos de síndrome poliúria/polidipsia • Imagem: RNM
NCCN (2019)	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratoriais: TSH, T4L, cortisol manhã, FSH, LH, testosterona nos homens e estrogênio nas mulheres na pré-menopausa • Imagem: RNM (em pacientes sintomáticos)

Fonte: Lima et al. (2017); Thompson et al. (2019); Castinetti et al. (2019); Haanen et al. (2017); Brahmer et al. (2018); Puzanov et al (2017)

1.5.2.6 Tratamento

O tratamento, no geral, é voltado aos sintomas apresentados, seja pelas alterações hormonais ou alterações estruturais hipofisárias, e à reposição hormonal

adequada a cada tipo de deficiência. Na fase inicial/aguda, é mandatória a reposição hormonal com glicocorticoide. A cirurgia para descompressão pode ser realizada naqueles pacientes com sinais e sintomas de compressão estrutural(46). Naqueles pacientes que são resistentes ao tratamento com corticoide, outras drogas imunossupressoras, como azatioprina, metotrexato, ciclosporina A, rituximab e infliximab, podem ser utilizadas(28).

Segue no Quadro 6 as recomendações para tratamento da hipofisite de acordo com diferentes sociedades médicas. São elas: *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, *French Endocrine Society*, *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, *Society for Immunotherapy of Cancer (SITC)* e *Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (4,36–38)*.

Quadro 6– Tratamento da hipofisite de acordo com as diferentes sociedades médicas

Tratamento	
Diretrizes Brasileiras (2017)	<ul style="list-style-type: none"> • Reposição hormonal (esteroides/tiroxina e testosterona/estradiol) • Em pacientes com efeito de massa: altas doses de corticoide (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona por 3-5 dias, seguido de 1mg/kg/dia de prednisona por 4 semanas, com redução gradual)
ESMO (2017)	<ul style="list-style-type: none"> • G1 (paciente assintomático ou com sintomas leves) – reposição hormonal: corticoide, se cortisol matinal <9µg/dL, ou aleatório <5,4µg/dL se sintomas leves. • G2 (paciente com sintomas moderados, sem alteração visual ou fadiga/alteração de humor, mas estável hemodinamicamente) – parar a imunoterapia e prednisolona 0,5/kg e se não houver melhora em 48 horas tratar como evento adverso grave (corticoide endovenoso) • G3/G4 (Sintomas de efeito de massa ou hipotensão e alteração de eletrólitos) - parar a imunoterapia e metilprednisolona 1mg/kg, com redução gradual em 4 semanas até a dose oral de 5mg.
SITC (2017)	<ul style="list-style-type: none"> • Parar a terapia com imunobiológico de G2 ou mais.

Continuação**Quadro 6 - Tratamento da hipofisite de acordo com as diferentes sociedades médicas**

	<ul style="list-style-type: none"> • Se ocorrer insuficiência adrenal central, iniciar hidrocortisona 10mg/m² (15mg manhã e 5mg as 15h). Monitorização clínica e laboratorial (ACTH e cortisol e/ou teste da cortrosina) de 3 em 3 meses no primeiro ano e depois a cada 6 meses. • Se ocorrer hipotireoidismo central, iniciar reposição com levotiroxina 1mcg/kg. Repetir função tireoidiana 6-8 semanas após início da reposição e, depois, periodicamente (a cada 3 meses no primeiro ano e, após, de 6 em 6 meses) • Se ocorrer hipogonadismo central, repetir níveis hormonais em 2-3 meses e considerar testosterona para homens e terapia de reposição hormonal para mulheres, se apropriado ao tipo de câncer • Para sintomas graves/risco de vida como crise adrenal, cefaleia grave e alteração visual: hospitalização se apropriado, doses altas de corticoide (prednisona 1mg/kg/dia ou dose equivalente de metilprednisolona) na fase aguda e redução gradual durante 1 mês. Crise adrenal deve ser conduzida de acordo com <i>guideline</i> padrão
ASCO (2018)	<ul style="list-style-type: none"> • G1 - Considerar esperar dose ICPI até paciente estar estabilizado com a reposição hormonal. <ul style="list-style-type: none"> - Reposição hormonal quando necessária para hipotireoidismo e insuficiência adrenal (doses: levotiroxina pelo peso e hidrocortisona 10 a 20mg de manhã e 5 a 10mg à noite). - Terapia de reposição com estrogênio e testosterona, quando indicado, naqueles pacientes sem contraindicações • G2 - Reposição hormonal como em G1. Considerar esperar dose ICPI até paciente estar estável e em reposição hormonal adequada. • G3/G4 - Esperar a próxima dose ICPI até paciente estar estável e em reposição hormonal adequada. Considerar pulsoterapia com prednisona oral 1-2mg/kg/dia (ou equivalente, como metilprednisolona EV 1 a 2 mg/kg/d) com desmame de dose por pelo menos 1-2 semanas
French Endocrine Society (2019)	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiência de ACTH: reposição urgente de hidrocortisona - dose de ataque 100mg e depois 100mg em 24 horas. Após melhora dos sintomas clínicos, o tratamento deve ser continuado com hidrocortisona oral 60mg/dia em três tomadas, sendo reduzida essa dose gradualmente até chegar na dose de reposição fisiológica: 15-20mg/dia divididos em 2 a 3 tomadas

Conclusão

Quadro 6 - Tratamento da hipofisite de acordo com as diferentes sociedades médicas

	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiência de TSH: tratamento com levotiroxina pode ser considerado com avaliação individual de cada caso, dependendo da gravidade da deficiência, da tolerância clínica e/ou da evolução clínica e laboratorial realizados em 1 mês. • Deficiência de gonadotrofinas: considerar dependendo da evolução da deficiência nos próximos 3 meses e na falta de contra-indicações oncológicas • Diabetes insípido: casos conformados devem ser tratados • Deficiência do GH: pelo contexto oncológico, essa reposição hormonal não deve ser realizada. • Doses elevadas de corticoides apenas em casos de cefaleia intensa/alterações visuais • Desenvolvimento de uma endocrinopatia não justifica a contra-indicação da terapia oncológica. Os imunobiológicos podem ser interrompidos temporariamente no caso de efeitos graves e depois reiniciados após a resolução/controle do efeito adverso • A presença de endocrinopatias induzidas por imunobiológico não contraindica a utilização de outras medicações para o tratamento do câncer, incluindo as da mesma classe.
NCCN (2019)	<ul style="list-style-type: none"> • Se ocorrer alteração hormonal (deficiência de TSH e/ou gonadotrofinas), mas sem sinais de edema hipofisário, imunoterapia pode continuar enquanto a terapia de reposição hormonal é realizada • Parar terapia com imunobiológico até resolução dos sintomas agudos (cefaleia, fotofobia, tontura, náuseas/vômitos, febre, anorexia, alteração visual, ou fadiga grave) • Se o paciente for sintomático, administrar prednisona/metilprednisolona 1-2mg/kg/dia; para sintomas agudos, doses altas de esteroides estão indicadas até a resolução dos sintomas (1-2 semanas) e redução rápida para doses fisiológicas. • Reposição hormonal como indicado - hidrocortisona 20mg pela manhã e 10mg noite e, se necessário, levotiroxina para hipotireoidismo central e reposição de testosterona em homens

Fonte: Lima et al. (2017); Thompson et al. (2019); Castinetti et al. (2019); Haanen et al. (2017); Brahmer et al. (2018); Puzanov et al (2017)

Em relação à dose supra fisiológica de corticoide como tratamento inicial, não foi demonstrada uma maior recuperação da função hipofisária em comparação aos pacientes recebendo doses fisiológicas de corticoide. Desta forma, a eficácia da reposição com dose supra fisiológica de corticoide, objetivando a normalização posterior da função hipofisária, não foi comprovada (31,41,42,47). A terapia com doses supra fisiológicas pode ser indicada em casos com aumento importante do tamanho da hipófise, para reduzir o risco de efeito de massa com compressão das estruturas adjacentes, como o nervo ótico. O tratamento com corticoide visando os EAims, aparentemente, não tem impacto negativo nos efeitos antitumorais do ipilimumab ou na sobrevida (31,42,44). Na verdade, a morbidade atribuída à hipofisite está predominantemente relacionada à insuficiência adrenal secundária, que pode ser fatal se não tratada (4,14).

1.5.2.7 Evolução e prognóstico

A relação entre a dose do imunobiológico e a frequência de ocorrência de eventos adversos ainda não está clara. Por exemplo, no estudo realizado por Faje et al.(30), a utilização das diferentes doses de ipilimumab (3 e 10 mg/kg) não se mostrou como um fator de risco para o desenvolvimento de hipofisite (30). Já Albarel et al.(31), no acompanhamento de pacientes em tratamento com ipilimumab, evidenciou maior ocorrência de EAims em pacientes recebendo doses maiores dessa medicação (31).

Com relação à taxa de resolução das deficiências hormonais provenientes do tratamento com imunobiológico, a recuperação do eixo hipófise-adrenal é rara (30,31,41). No estudo realizado por Min *et al.*, a taxa de resolução da insuficiência adrenal secundária foi de 0%, a do hipotireoidismo secundário de 64%, a do hipogonadismo hipogonadotrófico de 47% e a taxa da normalização do tamanho da hipófise foi de 73% (41).

O Quadro 7 mostra as recomendações para o acompanhamento/seguimento da hipofisite de acordo com as seguintes sociedades médicas: *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, *French Endocrine Society*, *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, *Society for Immunotherapy of Cancer (SITC)* e *Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (4,37,38,48)*.

Quadro 7– Acompanhamento da hipofisite de acordo com as diferentes sociedades médicas

Seguimento	
Diretrizes Brasileiras (2017)	<ul style="list-style-type: none"> Exames laboratoriais de 6 a 12 semanas de intervalo nos primeiros 6 meses após o fim do tratamento ou no caso de suspeição clínica.
ESMO (2017)	<ul style="list-style-type: none"> Anti-CTL-4: <ul style="list-style-type: none"> - Após o término do tratamento, avaliação a cada 3 meses Anti-PD-1/PDL-1: <ul style="list-style-type: none"> - Nas doses realizadas de 2 em 2 semanas - após o término do tratamento, avaliação a cada 4 semanas nos próximos 3 meses e, depois, a cada 3 meses. Nas doses realizadas de 3 em 3 semanas – avaliação a cada 3 meses Anti-CTL4 + anti-PD1/PDL-1: <ul style="list-style-type: none"> - após o término do tratamento, avaliação a cada 6 semanas nos 3 primeiros meses e, depois, a cada 3 meses.
SITC (2017)	<ul style="list-style-type: none"> Se ocorrer insuficiência adrenal central, realizar monitorização clínica e laboratorial (ACTH e cortisol e/ou teste da cortrosina) de 3 em 3 meses no primeiro ano e, depois, a cada 6 meses. Se ocorrer hipotireoidismo central, realizar função tireoidiana após 6-8 semanas do início da reposição e, depois, periodicamente (a cada 3 meses no primeiro ano e, após, de 6 em 6 meses).
ASCO (2018)	<ul style="list-style-type: none"> Sem orientação específica
French Endocrine Society (2019)	<ul style="list-style-type: none"> Monitorização hormonal a cada consulta nos primeiros 6 meses, depois de 3 em 3 meses nos próximos 6 meses e, a partir daí, duas vezes ao ano Nova RNM após 3 meses
NCCN (2019)	Sem orientação específica

Fonte: Lima et al. (2017); Thompson et al. (2019); Castinetti et al. (2019); Haanen et al. (2017); Brahmer et al. (2018); Puzanov et al (2017)

As alterações endócrinas, quando presentes, podem interferir na programação do tratamento antineoplásico. Dependendo do grau de gravidade apresentado, pode ser necessário o adiamento das doses programadas ou, até mesmo, a suspensão do tratamento com os imunobiológicos.

Dessa forma, dado o conhecimento produzido, revisar a frequência com que ocorrem a hipofisite e as alterações hormonais, assim como as características clínicas dos pacientes em tratamento com imunobiológicos é de extrema relevância para a suspeição e diagnóstico precoce. Esse conhecimento, portanto, visa prevenir e/ou reduzir os danos causados por essas alterações e suas consequências a curto e longo prazo.

Para cumprir esse objetivo, optou-se pela realização de uma revisão sistemática (RS). Evidências científicas construídas por meio de RS são consideradas mais robustas do que evidências provindas de revisões narrativas. Constitui em resumir as evidências publicadas em estudos primários com o objetivo de responder uma questão de pesquisa focada e específica. Essa forma de revisão utiliza métodos sistemáticos, objetivos, imparciais e abrangentes, que são explicitados *a priori*, assim como avalia criticamente as informações coletadas de diferentes estudos, podendo, por exemplo, auxiliar em tomadas de decisões clínicas quando as evidências nos estudos individuais são conflitantes. Outros pontos importantes das RS são a possibilidade de generalização dos resultados e a identificação de problemas que necessitam de maiores evidências, orientando o planejamento de estudos futuros (49–52).

2 OBJETIVOS

Geral:

Descrever, a partir da literatura científica, a frequência de hipofisite e deficiências hormonais em portadores de câncer que estão em tratamento antineoplásico com imunobiológicos.

Secundários:

Descrever as características dos estudos publicados e as características clínicas, epidemiológicas e demográficas dos pacientes estudados.

Descrever a qualidade dos estudos revisados na literatura científica.

3 JUSTIFICATIVA

O tratamento contra o câncer teve avanços importantes nos últimos anos. O conhecimento mais profundo da atuação do sistema imunológico e dos mecanismos inibitórios e estimulatórios desse sistema resultou no uso de medicações que agem modificando a resposta imunológica contra o câncer. A imunoterapia consolidou-se como um dos pilares terapêuticos antineoplásicos na última década. Nesse contexto, as medicações que têm como alvo o bloqueio dos inibidores do ponto de controle imune surgiram como opções de tratamento, com possibilidade de respostas duradouras e benefícios em longo prazo.

Dos eventos adversos consequentes ao aumento da autoimunidade, os que afetam o sistema endocrinológico, juntamente com o sistema gastrointestinal e a pele, são os mais comuns. Dentre as disfunções endócrinas observadas, as duas principais são a hipofisite e as tireoideopatias. Essas alterações endócrinas são frequentemente subdiagnosticadas.

Por isso, a compreensão de como esses eventos ocorrem, a sua incidência ou prevalência, o tempo provável de sua instalação, os possíveis fatores predisponentes e as características de cada EAim endocrinológico, assim como seu padrão de evolução, é de grande importância. Esse entendimento pode auxiliar a equipe assistente no reconhecimento precoce, no melhor curso de tratamento e no manejo adequado das possíveis complicações agudas e crônicas resultantes do tratamento, e na prevenção de desfechos mais desfavoráveis (4,53,54).

Por essa razão, a revisão e sistematização atualizada dos trabalhos que tratam da incidência desses agravos no contexto do tratamento do câncer, assim como daqueles que buscam avançar no entendimento e identificação desses pacientes com base nas suas características clínicas e epidemiológicas, é de extrema importância para o diagnóstico e tratamento precoce e para a atualização de protocolos clínicos.

4 MÉTODO

Foi realizado estudo de revisão sistemática para a avaliação da incidência de hipofisite e hipopituitarismo, seguindo as diretrizes da “*Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*”, além da observação da lista de controle e tabelas do protocolo PRISMAp (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*).

Para garantir a originalidade da revisão sistemática e divulgar o estudo, o texto foi protocolado na base de dados da PROSPERO (*Prospective Register of Systematic Reviews*) (51) com o código CDR42020175864.

4.1 QUESTÃO DE PESQUISA (Estratégia PICOS)

A pergunta chave elaborada por meio da estratégia PICO foi definida como: Qual a frequência de hipofisite e hipopituitarismo em pacientes sob tratamento oncológico com imunobiológicos?

Os seguintes critérios para a definição da estratégia, de acordo com essa pergunta foram:

P – Pacientes com câncer

I/E – Uso de imunobiológicos

C – Não relevante para o presente estudo)

O – Hipofisite e hipopituitarismo.

S - Ensaios clínicos randomizados ou não randomizados, estudos de coorte, estudos de caso-controle, estudos descritivos observacionais de prevalência ou incidência; séries de casos; relatos de casos.

4.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Em 08 e 09 de maio de 2020 foi realizada a busca de artigos nas seguintes bases de dados: Medline (Pubmed), *Embase*, *Web of Science*, *Clinicaltrials.gov*, CENTRAL (*Cochrane Controlled Register of Trials*); foi ainda revisada a literatura cinzenta (banco de teses e dissertações, *grey literature report*, *OpenGrey*) e realizada a pesquisa manual de referências de trabalhos relevantes e de outras revisões.

Para a pesquisa foram utilizados os termos booleanos AND e OR para a combinação dos termos da estratégia de busca: Hypophysitis, Hypopituitarism, GH deficiency, TSH deficiency, ACTH deficiency, Hypogonadism, ipilimumab, MDX-010, tremelimumab, CP-675206, nivolumab, BMS-963558, pembrolizumab, MK-3475, atezolimumab, MPDL3280A, avelumab, MSB0010718C, durvalumab, MEDI4736, PD-1, PDL-1, CTLA-4, immune check point inhibitors, Foram utilizados, também, os termos MeSH (utilizado pela MEDLINE) e Emtree (utilizado pela EMBASE).

As sintaxes utilizadas estão detalhadas no Apêndice A.

Os trabalhos foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão delimitados abaixo:

- Inclusão:
 - tipos de estudos: ensaios clínicos randomizados ou não randomizados, estudos de coorte, estudos de caso-controle, estudos descritivos observacionais de prevalência ou incidência; séries de casos; relatos de casos.
 - línguas: inglês e português;
 - humanos;
 - população: pacientes com câncer em tratamento com imunobiológicos;

- artigos completos disponíveis.
- Exclusão:
 - artigos que não atendam a pelo menos um dos critérios de inclusão;
 - trabalhos publicados em anais de congresso

Nesse processo, foram utilizados os seguintes gerenciadores:

- Zotero = como gerenciador de referências;
- Rayyan = para o processo de exclusão dos artigos por base de títulos e resumos;
- Excel = para agregação, computação e organização dos dados levantados dos estudos.

Três revisoras (J.P.J, L.P.V, A.C.B), de forma pareada e independente, prosseguiram para a seleção dos estudos. Após excluir os trabalhos duplicados, utilizando o gerenciador de referências Zotero, separaram e excluíram estudos com base nos títulos e resumos aplicando os critérios de inclusão e exclusão, por meio do programa Rayyan. Quando houve divergências entre as seleções, essas foram discutidas e as discrepâncias resolvidas por consenso ou, quando não consensuadas, uma terceira pesquisadora (L.A.N) fez a avaliação. Os artigos selecionados nessa primeira fase foram, então, avaliados na sua totalidade e os critérios de inclusão e exclusão aplicados novamente. Como primeira revisora, J.P.J fez a avaliação de todos os artigos que foram selecionados para a segunda fase. Como segundas revisoras, L.P.V e A.C.B fizeram a divisão dos artigos a serem avaliados da seguinte forma: L.P.V fez avaliação dos artigos de relatos de caso, séries de casos e coortes com descrição de casos e A.C.B fez a avaliação dos restantes dos artigos.

4.3 PROCESSO DE COLETA DE DADOS

Os dados dos artigos selecionados foram extraídos por cada revisora, de modo independente, e as discrepâncias foram resolvidas por consenso ou com a avaliação da terceira pesquisadora. Os dados foram inseridos no formulário de coleta de dados padronizado (Apêndice B).

As informações coletadas de cada estudo foram: título, autores, ano, local da pesquisa, se multicêntrico ou não, tipo de estudo, desenho do estudo, processo de recrutamento, número de participantes, idade, sexo, medicação e dose usada, tempo de tratamento, tempo até o aparecimento da hipofisite, tempo de seguimento, número de casos de hipofisite, medidas de frequência, número de pacientes em cada grupo de estudo.

Todos os dados coletados foram computados em uma planilha eletrônica do Excel.

4.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

A qualidade metodológica e o risco de vieses dos artigos foram avaliados aplicando-se os guias de qualidade, específico para cada tipo de estudo, desenvolvido pelo Instituto Joanna Briggs (52). São denominados *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for*:

- *Case Reports* – para relato de caso;
- *Case Series* – para série de casos;
- *Cohort Studies* – para estudos de coorte;
- *Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental studies)* – para ensaios clínicos não randomizados;

– *Randomized Controlled Trials* – para ensaios clínicos randomizados.

Os protocolos citados baseiam-se em perguntas com respostas binárias, dando-se uma pontuação unitária para cada resposta “sim”, associada a ausência de viés. Cada pergunta avalia um aspecto específico e busca identificar, de forma sensível, algum viés de publicação. Ao final da avaliação, calcula-se o percentual de respostas “sim” de cada estudo. Os estudos são considerados de alto risco para vieses quando o percentual de respostas “sim” for menor ou igual a 49%, de moderado risco quando o percentual de respostas “sim” for entre 50 e 69% e de baixo risco quando o percentual de respostas “sim” for de 70% ou mais. Para os estudos de coorte descritivo, o guia de avaliação da qualidade dos estudos de coorte foi adaptado, deixando como “não aplicável” as questões relacionadas a grupo controle, as quais não foram computadas no escore final.

As perguntas e escalas de pontuação de cada guia para avaliação dos diferentes tipos de estudo estão localizadas no Apêndice E

4.5 ANÁLISE DOS DADOS

Para efeito de descrição, apresentação e análise dos dados, os estudos foram divididos em: (i) estudos para a análise de incidência; e (ii) estudos que têm por objetivo descrever as características clínico-epidemiológicas dos pacientes acometidos por hipofisite, segundo a região geográfica do estudo, fazendo-se uma comparação entre continentes e países e outras características. As análises estatísticas foram conduzidas utilizando o Excel.

4.5.1 – Estudos de incidência

Para descrição de incidência, o número de eventos - hipofisite e hipopituitarismo - e o número de pacientes tratados foram extraídos dos trabalhos avaliados.

4.5.2 – Estudos para descrever características clínico-epidemiológicas

Para a descrição das características clínico-epidemiológicas dos participantes de cada estudo, assim como para fazer uma análise comparativa entre eles, os estudos foram agrupados e divididos de acordo com sua localização geográfica (país e continente). Foi realizada análise descritiva desses estudos nos quesitos idade dos participantes, sexo, neoplasia acometida e tipo de imunobiológico utilizado. Além disso, foi verificada a média de doses administradas até o aparecimento da hipofisite, por estudo, os principais sintomas apresentados ao diagnóstico e as alterações radiológicas apresentadas (a depender da disponibilidade do exame de imagem). A comparação foi realizada inter e intra área geográfica – especificamente país – do local de realização dos estudos.

5 RESULTADOS

5.1 RESULTADO DA BUSCA DA LITERATURA

A estratégia de busca retornou o total de 2.830 artigos. Após a remoção dos resultados duplicados, ficaram 1.871 trabalhos para terem os seus títulos e resumos avaliados. Essa avaliação inicial resultou na seleção de 551 artigos para a

avaliação completa. Desses artigos, 239 foram selecionados para fazerem parte da análise do presente trabalho. O processo está detalhado na Figura 5.

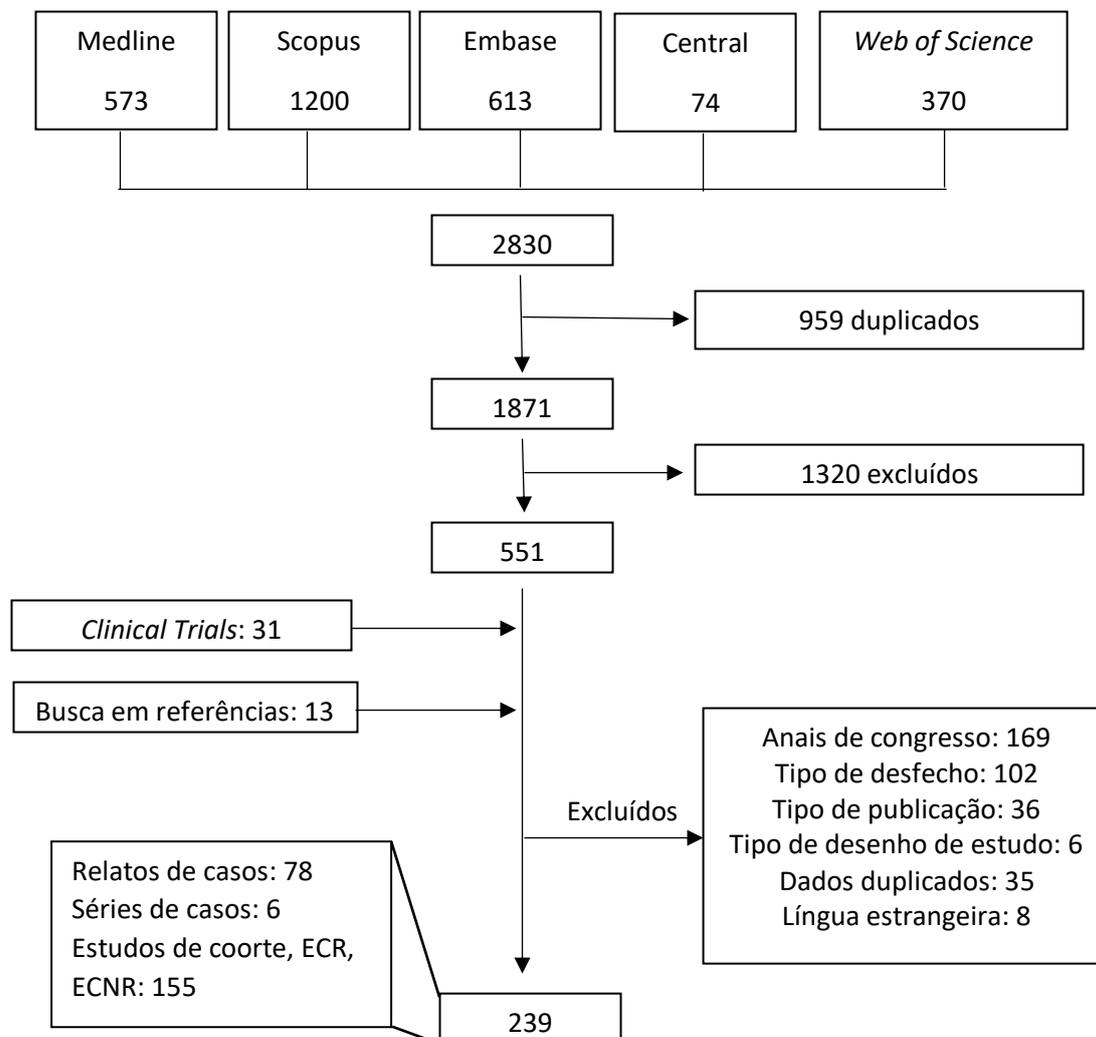


Figura 5 – Fluxograma das etapas da seleção dos estudos

Dos 238 artigos analisados, 78 foram relatos de casos, 6 séries de caso, 74 estudos de coorte (sendo 56 descritivos e 18 analíticos), 41 ensaios clínicos não randomizados e 40 ensaios clínicos randomizados. As características principais de cada estudo estão detalhadas no Apêndice C e os seus resultados são descritos nos próximos itens deste capítulo.

5.2 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DOS ESTUDOS

Para a avaliação da qualidade dos estudos foram utilizados os protocolos de avaliação de qualidade do Instituto Joanna Briggs (52). Foram respondidos cada item dos questionários referentes aos respectivos estudos, pontuando com 1 cada resposta positiva.

A avaliação da qualidade dos estudos de casos e séries de casos apresentou 36 trabalhos com baixo risco de viés, seguidos por 24 trabalhos com risco moderado e 24 de alto risco, conforme apresentado no Apêndice E

Entre os 78 estudos de relato de casos houveram 44,87%(35) de risco baixo de viés, 28,21%(22) de risco moderado e 26,96%(21) de risco alto de viés. O alto risco foi decorrente, em muitos casos, da falta de descrição e detalhamento das características clínicas e epidemiológicas dos pacientes descritos. Os 6 estudos de séries de casos, por sua vez, apresentaram um alto risco de viés, chegando a 50% (3) dos casos. Esse alto risco ocorreu devido, principalmente, à não apresentação das características clínico-epidemiológicas dos participantes assim como de questões relacionadas à seleção e inclusão dos participantes, como por exemplo, se a inclusão foi feita de forma consecutiva e se houve inclusão completa de participantes.

A análise de qualidade dos estudos de coorte, ensaios clínicos não randomizados e randomizados, mostrou que a maior parte dos estudos de coorte descritiva e analítica apresentou risco de viés baixo, respectivamente 83,33% e 63,15%, assim como os ECNR (34) (91,89%). Nos ECR, 16 trabalhos (53,3%) apresentaram risco de viés de moderado e 13 trabalhos (43,33%) risco de viés baixo. Uma discussão mais detalhada dos parâmetros avaliados e dos vieses apresentados encontra-se na seção de discussão.

5.3 AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA

Para a avaliação da incidência de hipofisite e hipopituitarismo, foram computados os dados dos estudos de coorte e dos ensaios clínicos (não randomizados e randomizados). Nos artigos com dois ou mais braços, cada braço foi computado separadamente. Levando em conta todos os braços dos estudos, foram encontrados 963 casos de hipofisite e 128 casos de hipopituitarismo, em uma população tratada de 30.014 indivíduos (respectivamente 3,20% e 0,42% da população avaliada). Para melhor avaliar as características dos trabalhos avaliados, esses foram divididos de acordo com o tipo de estudo. As incidências encontradas estão descritas na Tabela 2.

As informações gerais dos diferentes grupos de estudos, como tipo principal de neoplasia presente e tipo de medicação utilizada para o tratamento, assim como o local e ano de início dos estudos, estão apresentadas nos Quadros 8, 9 e 10. Nos três grupos de estudos, o melanoma foi o câncer mais tratado, chegando a 66% dos trabalhos de coorte. Em relação ao tipo de imunobiológico utilizado no tratamento, o ipilimumab foi o mais estudado, empregado em 50% nos ensaios clínicos não randomizados e em 37,5% nos ensaios clínicos randomizados. Os estudos multicêntricos foram a maioria, 82,5%, dos ECR. Levando-se em consideração o período de realização, 2011 a 2015 foram os anos em que mais estudos foram iniciados.

A incidência para um determinado tipo de estudo foi obtida pela relação entre o total de pacientes afetados no estudo e a população global. Os valores mínimo e máximo, referem-se, respectivamente, a menor e a maior incidência observada em cada trabalho.

Decidiu-se por não realizar a metanálise para a incidência encontrada nos diferentes estudos de cada método epidemiológico devido às heterogeneidades clínicas e metodológicas observadas entre as pesquisas. Essas diferenças referem-se às populações estudadas e suas características clínico-epidemiológicas singulares, aos tipos de medicações utilizadas (com seus diferentes regimes de

aplicação e diferentes doses), assim como à diferença nos desenhos dos estudos, dentre as quais os tempos de tratamento e de seguimento.

As características individuais de cada estudo estão detalhadas no Apêndice D.

Tabela 2 - Incidência mínima e máxima segundo os diferentes tipos de estudos, entre os anos 2002 e 2018

	Incidência - variação		
	Estudo de Coorte	ECNR	ECR
Hipofisite	0%-27,59%	0% - 25%	0% - 16,21%
Hipopituitarismo	0%- 17,86%	0% - 14,67%	0%-33,33%

ECNR: Ensaio clínico não randomizado; ECR: Ensaio clínico randomizado

Quadro 8 - Distribuição dos estudos de coorte segundo o tipo de neoplasia estudada, local do estudo, medicação utilizada e ano do estudo. (2002-2018)

Tipo de neoplasia	Melanoma →	47 (66%)		
	Pulmão →	8 (10,8%)		
	Renal →	5 (6,7%)		
	Múltiplas neoplasias →	14 (19%)		
Local	EUA →	24 (32,4%)	México →	1 (1,3%)
	Canada →	2 (2,7%)	Austrália →	4 (5,4%)
	Europa →	31 (41,9%)	Multicêntrico →	4 (5,4%)
	Ásia →	8 (10,8%)		
Medicação	Ipilimumab →	28 (37,8%)		
	Nivolumab →	9 (12,1%)		
	Anti-PD-1 →	5 (6,8%)		
	Pembrolizumab →	4 (5,5%)		
	Múltiplos →	28 (37,8%)		

Conclusão

Quadro 8 - Distribuição dos estudos de coorte segundo tipo de neoplasia estudada, local do estudo, medicação utilizada e ano do estudo. (2002-2018)

Ano de início do estudo	2002	→ 1 (1,3%)	2012	→ 4 (5,5%)
	2005	→ 2 (2,7%)	2013	→ 7 (9,5%)
	2006	→ 2 (2,7%)	2014	→ 6 (8,1%)
	2007	→ 2 (2,7%)	2015	→ 11 (14,8%)
	2008	→ 4 (5,5%)	2016	→ 5 (6,7%)
	2009	→ 4 (5,5%)	2017	→ 2 (2,7%)
	2010	→ 6 (8,1%)	2018	→ 2 (2,7%)
	2011	→ 7 (9,4%)	NR	→ 9 (12,1%)
	Legenda: NR: Não relatado			

Quadro 9 - Distribuição dos ensaios clínicos não randomizados segundo o tipo de neoplasia estudada, local do estudo, medicação utilizada e ano do estudo. (2002-2017)

Tipo de neoplasia	Melanoma	→ 23 (56%)
	Pulmão	→ 6 (14,6%)
	Próstata	→ 4 (9,8%)
	Urotelial	→ 2 (4,9%)
	Ovário	→ 2 (4,9%)
	Renal	→ 1 (2,4%)
	Outras neoplasias	→ 3 (7,3%)
	Local	EUA
Multicêntrico		→ 15 (36,5%)
Japão		→ 4 (9,8%)
Holanda		→ 1 (2,4%)
Reino Unido		→ 1 (2,4%)
Bélgica		→ 1 (2,4%)
Alemanha		→ 1 (2,4%)
Medicação	Ipilimumab	→ 21 (50,2%)
	Pembrolizumab	→ 9 (22%)
	Nivolumab	→ 3 (7,3%)
	Tremelimumab	→ 2 (4,9%)
	Durvalumab	→ 1 (2,4%)
	Combinada	→ 1 (2,4%)
	Imunobiológicos	→ 4 (9,8%)

Conclusão

Quadro 9 - Distribuição dos ensaios clínicos não randomizados segundo tipo de neoplasia estudada, local do estudo, medicação utilizada e ano do estudo. (2002-2017)

Ano de início do estudo	2002	→ 1 (2,4%)	2012	→ 5 (12,1%)
	2004	→ 2 (4,9%)	2013	→ 2 (4,9%)
	2005	→ 2 (4,9%)	2014	→ 6 (14,6%)
	2008	→ 1 (2,4%)	2015	→ 5 (12,1%)
	2009	→ 4 (9,8%)	2016	→ 4 (9,8%)
	2010	→ 3 (7,3%)	2017	→ 2 (4,9%)
	2011	→ 2 (4,9%)	NR	→ 2 (4,9%)
	Legenda: NR: Não relatado			

Quadro 10 - Distribuição dos ensaios clínicos randomizados segundo tipo de neoplasia estudada, local do estudo, medicação utilizada e ano do estudo. (2004-2016)

Tipo de neoplasia	Melanoma	→ 15 (37,5%)	Múltiplas neoplasias	→ 1 (2,5%)
	Pulmão	→ 9 (22,5%)	Mama	→ 1 (2,5%)
	Cabeça e pescoço	→ 3 (7,5%)	Ovário	→ 1 (2,5%)
	Gástrico	→ 3 (7,5%)	Pâncreas	→ 1 (2,5%)
	Próstata	→ 3 (7,5%)	Renal	→ 1 (2,5%)
	Mesotelioma	→ 2 (5%)		
Local	Multicêntrico	→ 33 (82,5%)		
	EUA	→ 5 (12,5%)		
	Austrália	→ 1 (2,5%)		
	França	→ 1 (2,5%)		
Medicação	Ipilimumab	→ 15 (37,5%)		
	Múltiplas	→ 9 (22,5%)		
	Pembrolizumab	→ 8 (20%)		
	Nivolumab	→ 3 (7,5%)		
	Tremelimumab	→ 2 (5%)		
	Avelumab	→ 1 (2,5%)		
	Durvalumab	→ 1 (2,5%)		
	Combinada	→ 1 (2,5%)		
Ano de início do estudo	2004	→ 1 (2,5%)	2012	→ 5 (12,5%)
	2005	→ 1 (2,5%)	2013	→ 8 (20%)
	2008	→ 3 (7,5%)	2014	→ 9 (22,5%)
	2010	→ 1 (2,5%)	2015	→ 4 (10%)
	2011	→ 2 (5%)	2016	→ 6 (15%)
	Legenda: NR: Não relatado			

5.4 AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICA CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS

Foram avaliados 78 relatos de caso, seis séries de casos, 13 estudos de coorte, totalizando 376 pacientes analisados. Como descrito na metodologia, os casos foram agrupados por país de realização do estudo e, na sequência, por continente (ou subcontinente, no caso da América do Norte e América do Sul). A Figura 6 mostra os países onde os estudos revisados referiram casos de hipofisite, que são: Alemanha, Austrália, Bélgica, Brasil, Canadá, China, Espanha, Estados Unidos da América (EUA), França, Grécia, Holanda, Israel, Itália, Japão, Portugal, Reino Unido, República Tcheca, Romênia e Taiwan.

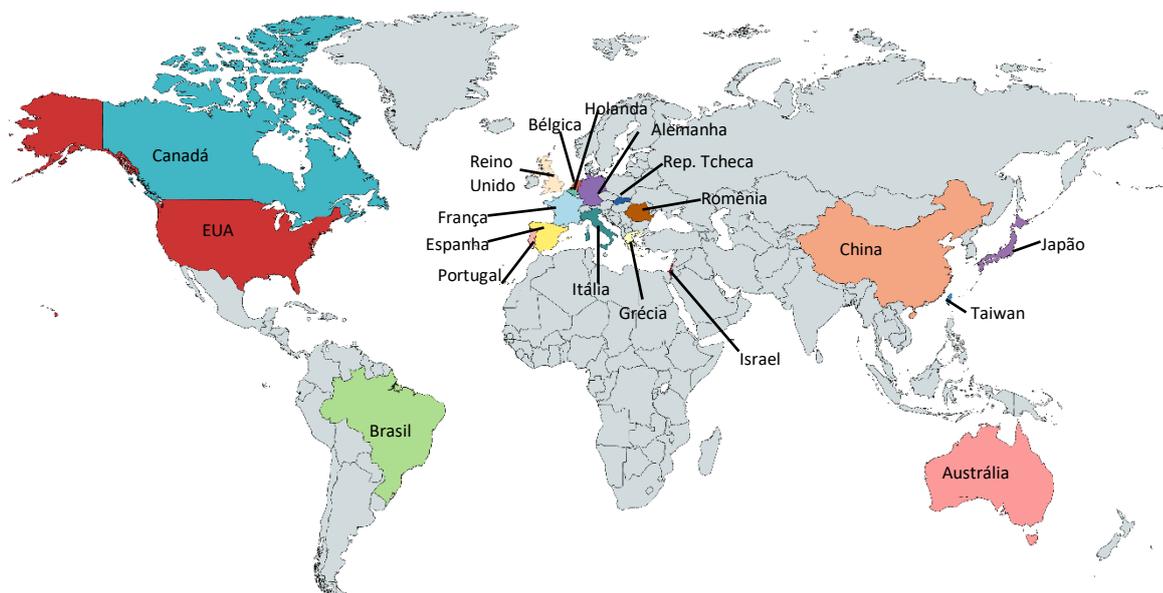


Figura 6 – Distribuição dos estudos segundo o país de realização (anos de 2005 a 2020). (Fonte: Adaptada MapChart)

A Tabela 3 apresenta a distribuição por país e por região demográfica dos 376 casos relatados de hipofisite nos 97 estudos revisados. Na América do Norte foram

encontrados 36 estudos e 220 pacientes com hipofisite e na América do Sul apenas um estudo com um caso relatado. Já na Ásia, foram encontrados 62 pacientes distribuídos em sete estudos e na Europa foram 22 estudos com um total de 68 pacientes descritos. A Oceania é representada por um estudo com 25 casos relatados.

Tabela 3 – Estudos segundo a região geográfica e número de participantes.

Continente	Pais	Número de estudos	Número de participantes
América do Norte	Canadá	2	7
	EUA	34	213
Subtotal		36	220
América do Sul	Brasil	1	1
Subtotal		1	1
Ásia	China	2	2
	Israel	1	14
	Japão	28	39
	Taiwan	1	7
Subtotal		32	62
Europa	Alemanha	4	13
	Bélgica	2	5
	Espanha	1	1
	França	3	17
	Grécia	2	2
	Holanda	1	1
	Itália	3	14
	Portugal	2	2
	Reino Unido	2	7
	República Tcheca	1	5
Romênia	1	1	
Subtotal		22	68
Oceania	Austrália	6	25
Subtotal		6	25
TOTAL		97	376

A distribuição dos estudos de acordo com o ano de publicação é apresentada na Figura 8. A Figura 9 ilustra a linha do tempo das publicações.

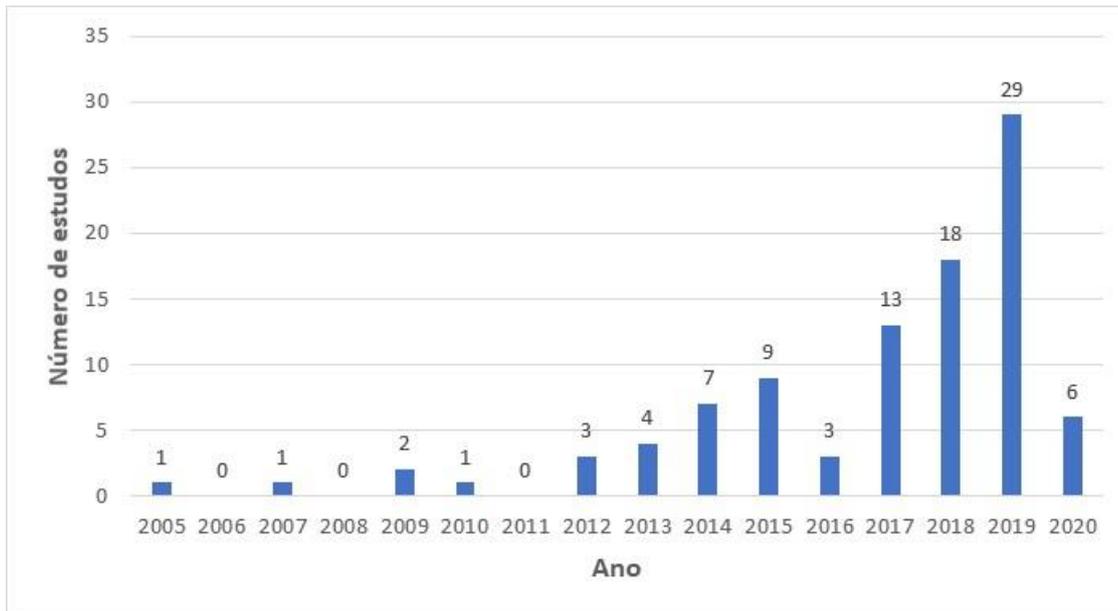


Figura 7 – Distribuição dos estudos revisados por ano de publicação

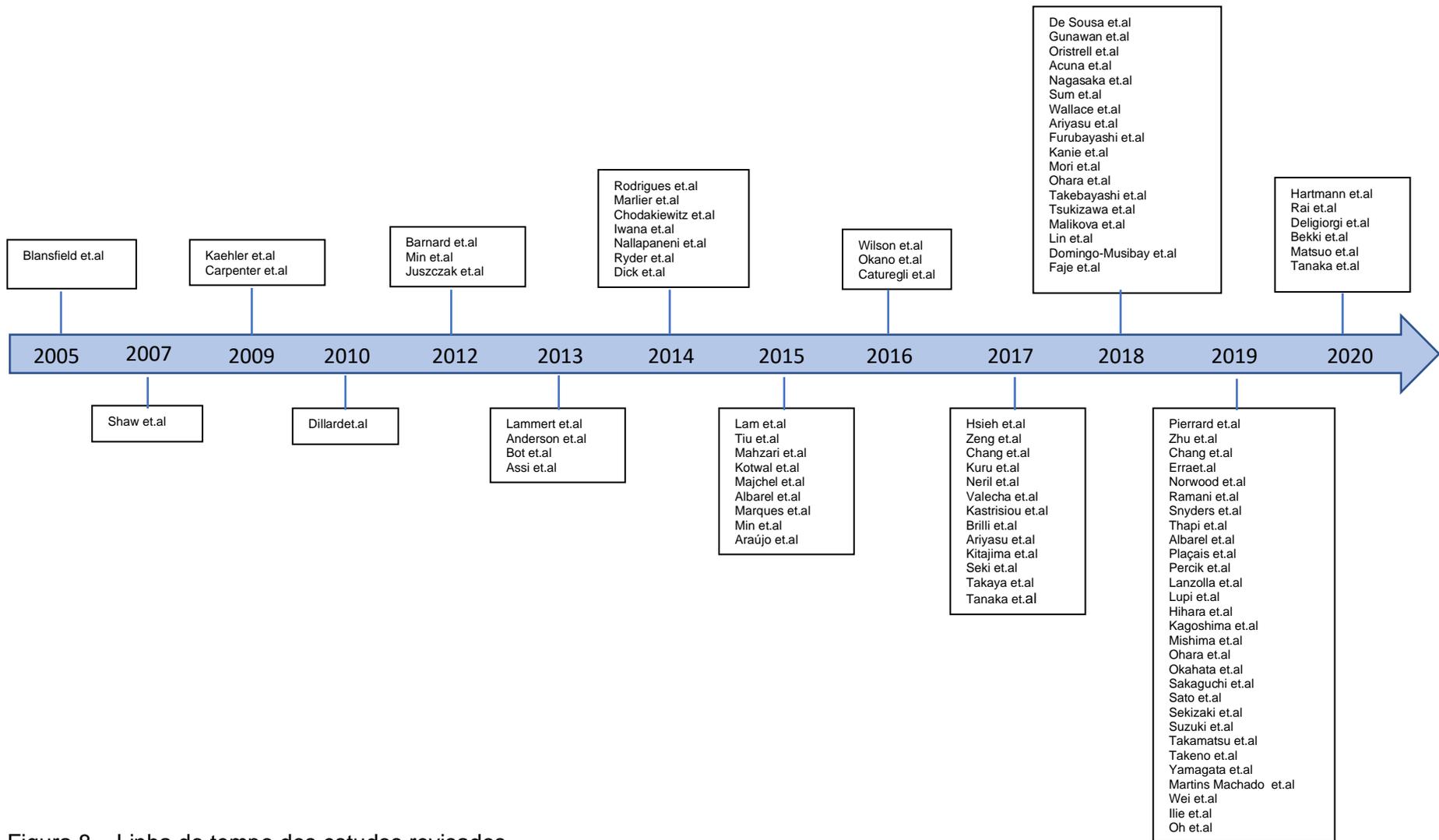


Figura 8 – Linha do tempo dos estudos revisados

Proporcionalmente, o maior número de estudos, 36, correspondendo a 37%, encontra-se na América do Norte. Em número de estudos a Ásia está em segundo lugar com 32 trabalhos (33%), enquanto, em número de pacientes descritos, a Europa ultrapassa a Ásia com 68 pacientes relatados, totalizando 18%. A distribuição dos estudos revisados e de casos relatados por continente, está representada, respectivamente, nas Figuras 10 e 11, enquanto a Figura 12 mostra essa distribuição por país.

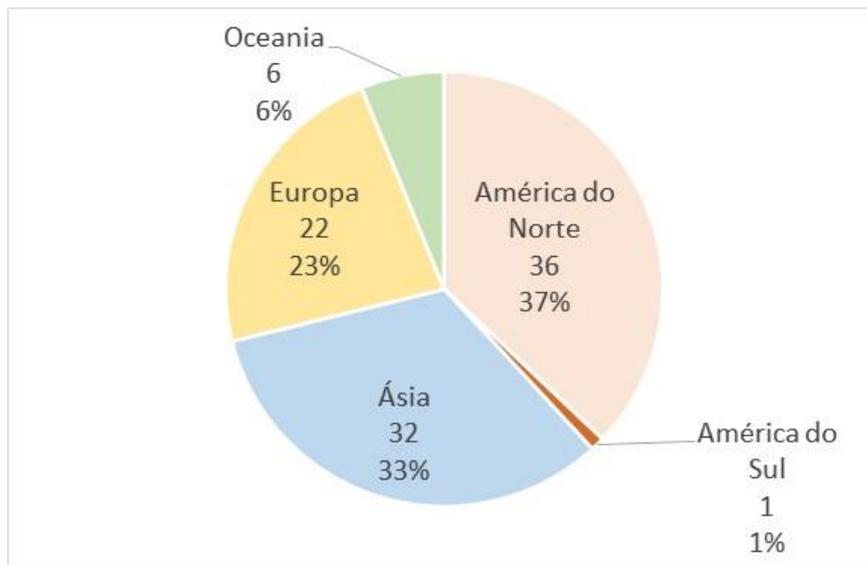


Figura 9 - Número e proporção de estudos revisados por continente

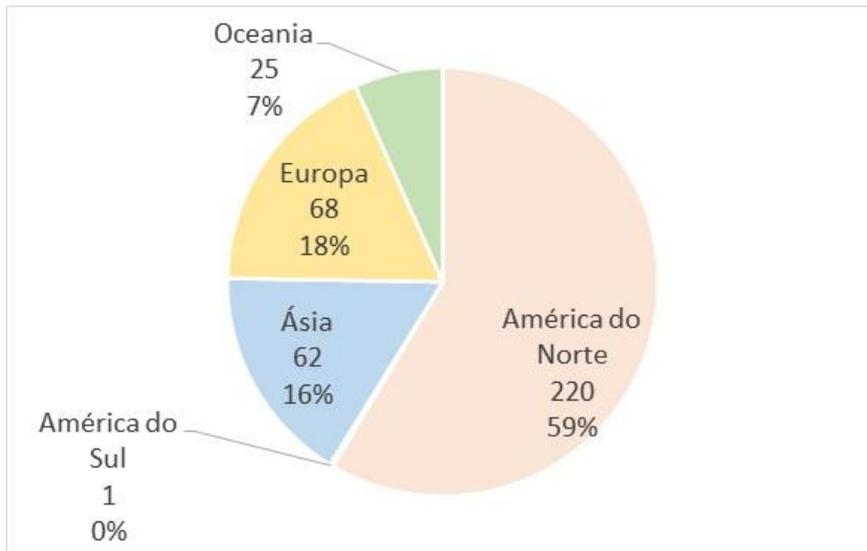


Figura 10 - Número e proporção de pacientes nos estudos revisados por continente

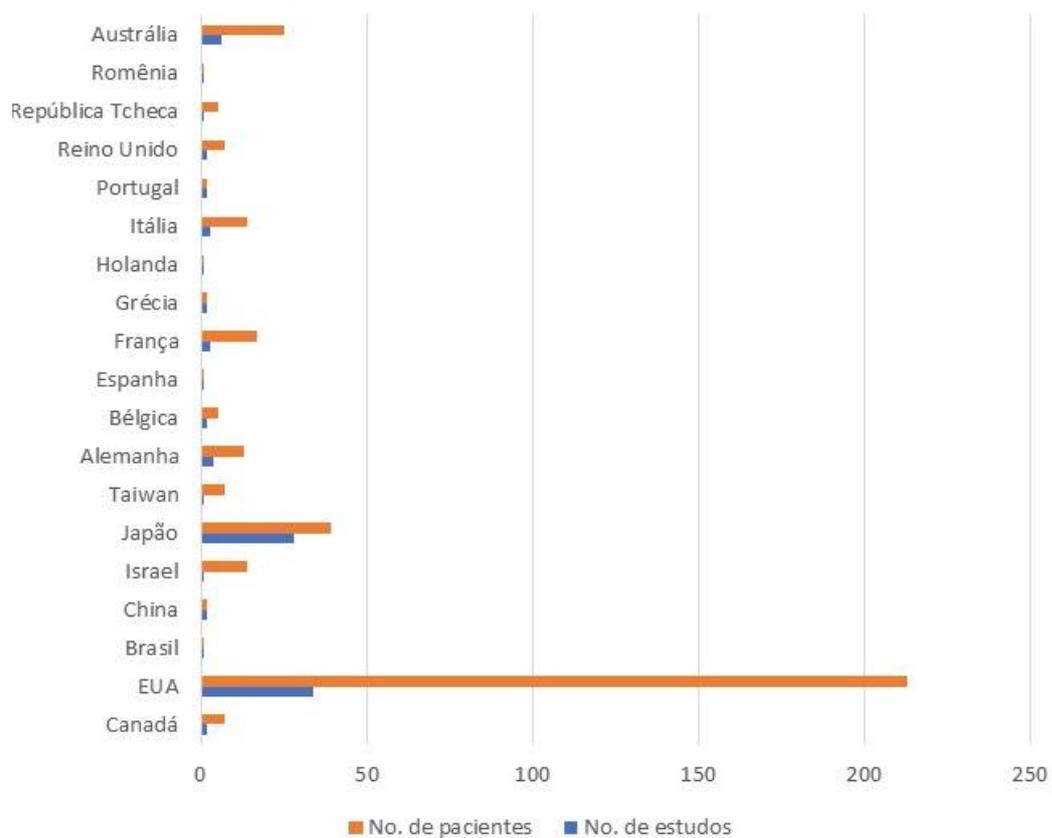


Figura 11 - Distribuição do número de estudos revisados e de casos relatados por país

Foram coletadas as características gerais dos pacientes descritos em cada estudo, tais como sexo, idade média com desvio padrão e idade mediana com intervalo de variação. Também foram identificados o tipo de neoplasia, imunobiológico utilizado para o tratamento, tempo médio de tratamento até o diagnóstico e número de doses aplicadas até o diagnóstico. Os principais sintomas apresentados, as principais alterações hormonais observadas e as principais alterações radiológicas presentes também foram registradas. Cabe ressaltar que nem todas as informações estão disponíveis para todos os participantes. Essas informações estão organizadas em tabelas por países.

Como exemplo, a Tabela 3, referente à Alemanha, traz algumas informações importantes como o tipo de câncer mais comum (melanoma), a medicação mais utilizada (ipilimumab), as manifestações clínicas mais relevantes (fadiga e cefaleia) e os principais eixos acometidos (corticotrófico e tireotrófico)

As tabelas com as características de cada país individualmente estão no Anexo

C

Tabela 4 – Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados da Alemanha

Autor (ano)	Pct	(F/M)	IM	IMM	Neo	Tto	TT	DR	Sintomas	Alteração Hormonal	Alteração Imagem
Dick (2014)	1	M	77*		Melanoma	Ipili	365	3	Fadiga; Náusea/vômitos	NR	NR
Hartmann (2020)	4	M	64,25 (6,39)	62,5 (59-73)	Renal - 1; Melanoma-4	Nivo - 1; Ipili - 1; Ipili + Nivo - 2	90; 'NR-3	14,75	Fadiga - 2/4; cefaleia - 2/4; Alteração estado mental - 1/4; Anorexia - 1/4	ACTH - 1/4; TSH - 1/4; LH/FSH - 1/4; HipoNa:2/4	Aumento Hipófise - 3/4; Hiper captação - 2/4
Kaehler (2009)	1	M	65*		Melanoma	Ipili	NR	7	Cefaleia, alterações visuais, tontura, náusea/vômitos	ACTH, TSH, LH/FSH	Aumento Hipófise
Lammert (2013)	7	1/6	65 (14,02)	71 (38-78)	Melanoma - 5; Próstata - 2	Ipili	88	3	Fadiga - 1/7; Mal-estar - 1/7; Cefaleia - 2/7; Queda libido - 1/7; Tontura - 1/7; Náuseas - 1/7; Alterações gastrintestinais - 2/7; Febre - 1/7	ACTH - 7/7; TSH - 5/7; LH/FSH - 5/7; GH - 1/7; PRL baixa - 3/7; HipoNa - 2/2	NR - 1/7; Normal - 2/6

Legenda: Pct: Número de pacientes; F/M: Feminina/Masculina; IM: Idade média (DP); IMM: Idade mediana (intervalo de variação); Neo: Neoplasia; Tto: Tratamento; TT: Tempo de tratamento; DR: Doses Realizadas; Nivo:Nivolumab; Ipi: Ipilimumab; * Idade do paciente

6 DISCUSSÃO

A hipofisite decorrente do tratamento antineoplásico é a endocrinopatia mais prevalente nos pacientes tratados com inibidores de CTLA-4, como o Ipilimumab. (14,19,30,31). Uma diferença entre a hipofisite de origem autoimune e a secundária aos inibidores do CtLA-4, é que a primeira tem maior frequência entre as mulheres, enquanto a segunda é mais frequente nos homens (14,31,32).

A alteração hormonal geralmente observada na hipofisite primária e na secundária ao uso dos imunobiológicos é semelhante, ou seja, a ordem de aparecimento das alterações da função das células hipofisárias, que ocorre em frequências diferentes, apresenta o mesmo padrão. Tanto na primária quanto na secundária aos imunobiológicos as alterações seguem, na maioria dos casos, a sequência: ACTH>TSH>LH/FSH>PRL>GH(46).

Para determinar a frequência de hipofisite e hipopituitarismo, das deficiências hormonais e para apresentar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com câncer que estão em tratamento antineoplásico com imunobiológicos, foi realizada uma busca de artigos em bases de dados nacionais e internacionais. Partindo-se de 2.830 artigos selecionados na primeira etapa dessa revisão da literatura, após a retirada dos artigos duplicados, da avaliação dos títulos e resumos e da posterior avaliação completa dos artigos, chegou-se ao número final de 240 artigos que foram considerados para a análise.

Diferente de outras revisões sistemáticas, que se limitaram a avaliar apenas ensaios clínicos (57), incluímos artigos de relatos de caso, série de casos e de coorte com o objetivo de não apenas tornar o resultado da busca mais sensível, mas também para obter as características clinico-epidemiológicas desses pacientes, que normalmente não foram contempladas nos ensaios clínicos incluídos nas outras revisões(19,57–60).

Na avaliação da frequência, foram encontrados na busca da literatura apenas estudos de incidência, não sendo possível então ser avaliada a prevalência dos agravos. Não houve grande diferença entre as incidências de hipofisite e

hipotireoidismo encontradas entre os tipos de estudo considerados (coorte, ensaios clínicos não randomizados e ensaios clínicos randomizados), considerando-se os valores mínimos e máximos presentes nos diversos tipos de estudo. Comparando-se a incidência encontrada na presente revisão com resultados apresentados na literatura, por exemplo, na revisão sistemática realizada por Lu et al. (57). onde só foram incluídos ensaios clínicos randomizados e que avaliou a disfunção hipófise-adrenal associada ao uso de imunobiológicos num total de 11.893 indivíduos, observa-se resultados semelhantes. Lu et al. (57) encontraram como resultado a incidência de hipofisite de 3,25% (IC 95% 2,15%-4,51%), que está dentro dos números obtidos na presente revisão, que foram de 0% a 16,21% nos ensaios clínicos randomizados.

Quando avaliada a variação das incidências, os três tipos de estudos apresentaram como menor incidência de hipofisite 0%. Nesses estudos, sem relatos de hipofisite, todos apresentaram casos de hipopituitarismo como evento adverso. Como o hipopituitarismo é, nesses casos, decorrente da inflamação hipofisária, pode-se inferir que os casos de hipofisite não foram diagnosticados na fase aguda da doença, sendo apenas identificados após a instalação das deficiências hormonais, já como hipopituitarismo. Da mesma forma, a maioria dos estudos não apresentou casos relatados de hipopituitarismo. Uma hipótese levantada é que esses casos não foram identificados pelo tempo de *follow-up* realizado, não sendo este suficiente para o aparecimento das alterações hormonais. Já em relação às maiores incidências dos estudos de coorte e dos ensaios clínicos não randomizados, ambos os trabalhos que apresentaram maior frequência foram estudos de pequeno porte, 29 pacientes no de coorte e 28 pacientes no ECNR. O referido estudo de coorte consistiu em uma coorte histórica de pacientes com melanoma que receberam ipilimumab 3mg/kg e o ECNR acompanhou pacientes que também foram tratados com ipilimumab, nesse caso em dose escalonada, indo de 0,3mg/kg até 5mg/kg. A hipofisite foi diagnosticada quando os pacientes estavam em uso da dose mais alta. Também relacionado à maior dose do ipilimumab está o ensaio clínico randomizado com maior incidência, que acompanhou pacientes em tratamento com doses elevadas da medicação, 10mg/kg, o que pode em parte justificar o alto número de eventos relatados. Luke et al (61) fizeram uma análise de forma retrospectiva de 39 pacientes de quatro centros na

Europa e EUA, com melanoma uveal, demonstrando que os eventos adversos imunomediados foram mais frequentes nos pacientes que utilizaram a dose de 10mg/kg de ipilimumab, quando comparada à dose de 3 mg/kg. Corroborando esse achado, um estudo multicêntrico duplo-cego de fase III por Ascierto et al. (62) com 727 pacientes também encontrou um aumento de eventos adversos nos pacientes com a dose maior da medicação.

Comparando a terapia combinada com a monoterapia na incidência de hipofisite, teve-se uma maior frequência na terapia combinada, nos ECR, variando de 1,61% a 25,71%, comparada à monoterapia que variou de 0 a 16,21%. Barroso-Sousa et al, encontraram uma incidência de hipofisite para terapia combinada de 6,4%, assim como observaram que os pacientes que receberam terapia combinada foram significativamente mais prováveis de serem acometidos com hipofisite (OR, 2,2; 95% CI, 1,39-3,6; $P < 0,001$) (19). Ou seja, o presente estudo corrobora os resultados da literatura de que a terapia combinada apresenta maior risco de levar ao surgimento de alterações hipofisárias como a hipofisite, quando comparada à monoterapia.

Com relação ao tipo de imunobiológico utilizado no tratamento, assim como a presente revisão, outras também evidenciaram diferenças na frequência de hipofisite de acordo com o mecanismo de ação. Com os inibidores de CTLA-4 a incidência global obtida nas meta análises variou de 3,2% a 4,53% (19,57,58). Já para os inibidores do PD(L)-1 a variação foi de 0,3% a 0,5% (57,59,60). Xu et al., por exemplo, observaram hipofisite em 3,3% dos pacientes tratados com anti-CLTA-4(58). Barroso-Sousa et al. evidenciaram uma incidência de 3,2% para inibidores anti-CTLA-4, 0,4% para inibidores de PD-1 e menos de 0,1% para inibidores de PDL-1(19). Na presente revisão, indo ao encontro dos trabalhos revisados, a incidência de hipofisite variou de 1,3 a 6,17% nos ECR, de 0% a 6,76% nos estudos de coorte e de 0% a 7,26% nos ECNR, no tratamento com inibidores de CTLA-4; e variou de 0% a 0,67% nos ECR, de 0% a 2,10% nos estudos de coorte e de 0 a 2,28% nos ECNR, no tratamento com os inibidores de PD(L)-1.

Essa diferença entre a frequência de acometimento da hipófise pelo anti-CTLA-4 e pelo anti-PD-1 pode ser explicada pela ação mais ampla dos anti-CTLA-4, que afetam o ciclo imune nas etapas iniciais de sua ativação. Essa ação difere da dos anti-

PD1 e anti-PDL-1, já que esses agem no microambiente tumoral e na circulação. Outras justificativas podem ser a presença de receptores hipofisários de CTLA-4, o depósito de complemento na hipófise com infiltrado local e, também, a formação de anticorpos contra células hipofisárias (4,57,63).

Para a avaliação das características clínico-epidemiológicas, 376 casos foram extraídos de artigos de relatos de casos, série de casos e coortes históricas que descreveram casos individuais de hipofisite. Com base na revisão bibliográfica efetuada, esse é o maior compilado de casos sobre hipofisite realizado até o momento.

Pela divisão realizada por continentes, a América do Norte concentra o maior número de estudos (36, correspondendo a 37% do total de estudos) e o maior número de pacientes analisados (220, correspondendo a 59% do total de pacientes). A Ásia, representada pelo Japão, China, Israel e Taiwan, está em segundo lugar no número de estudos publicados e em terceiro lugar em termos de participantes. A Europa, com 11 países incluídos, concentra 23% dos estudos publicados com 18% dos pacientes analisados. Já a Oceania, representada pela Austrália, conta com uma participação de 6% dos estudos e 7% dos pacientes. A América do Sul, tendo como seu único representante o Brasil, apresenta apenas um estudo com a descrição de um caso.

Uma das hipóteses para essa diferença entre o número de casos relatados nos diferentes países, entre Brasil e EUA, por exemplo, pode estar relacionada ao diferente grau de recursos disponíveis à pesquisa acadêmica em cada país. No entanto, uma explicação geral mais provável é a ocorrência de subdiagnóstico da hipofisite no nosso meio, já que os sintomas se confundem com aqueles das patologias de base. Outra hipótese está relacionada à data de aprovação do imunobiológico pelas agências reguladoras de cada país/região. O ipilimumab, por exemplo, foi aprovado pelo FDA para uso nos EUA em 2011 e pela comissão européia no mesmo ano; no Japão foi aprovado em 2015. No Brasil, esse imunobiológico, teve aprovação da ANVISA em 2012 para melanoma metastático inoperável e apenas em 2018 foi aprovado para carcinoma de células renais. Sua aprovação para carcinoma hepatocelular e mesotelioma pleural ocorreu em 2020. Apesar dessa aprovação, o ipilimumab não consta especificamente do rol de medicamentos da Agência Nacional

de Saúde Suplementar (ANS), o que pode dificultar a liberação pelos planos de saúde, e ainda não é ofertado aos pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Avaliando os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes em todos os estudos analisados, os mais prevalentes foram cefaleia e fadiga. Já na avaliação da imagem (RNM), quando descritas, as alterações mais presentes foram aumento da hipófise e hipercaptação hipofisária. Essa afirmação só não se aplica ao Japão, cuja maioria das imagens apresentadas foram normais, sem alterações significativas. E como já esperado, as hipofunções hormonais descritas foram deficiência de ACTH, TSH, LH/FSH, nessa ordem.

Em relação à distribuição dos estudos de acordo com os anos de publicação, observa-se uma tendência acentuada de crescimento no número de estudos publicados no período de 2005 a 2019, com algumas oscilações anuais, variando de um estudo em 2005 para 29 estudos publicados em 2019. A análise dos números de estudos publicados em 2020 não pode ser efetuada pois a presente pesquisa considerou apenas os primeiros 3 meses deste ano.

Com relação à qualidade dos estudos de casos clínicos, 36 trabalhos (43%) apresentaram baixo risco, o que evidencia a boa qualidade dos seus relatos. O restante dos trabalhos apresentou risco de viés moderado e alto, principalmente por falta de informações dos estudos, como características demográficas dos pacientes assim como a sua história patológica pregressa. Alguns estudos também não foram claros quanto à forma de diagnóstico (testes realizados, resultados encontrados) e/ou não descreveram adequadamente o tratamento instituído na fase aguda e de manutenção.

Na análise de qualidade dos ensaios clínicos e estudos de coorte, alguns fatores devem ser levados em consideração. Nas coortes descritivas, os estudos que apresentaram risco moderado de viés apresentaram questões relacionadas principalmente ao *follow-up*, se este foi suficiente e completo, e se não foi, se as razões para a perda de *follow-up* foram descritas e as estratégias utilizadas na análise para essa perda. Já nas coortes analíticas, além das questões relacionadas ao *follow-up* mencionadas acima, a presença, descrição e estratégias para lidar com fatores confundidores muitas vezes não foram abordadas.

Nos ensaios clínicos não randomizados, alguns dos trabalhos retirados do *Clinical Trials* (5 trabalhos) não foram avaliados quanto à sua qualidade metodológica pois não foram publicados formalmente como artigo. Nesse caso, questões como a forma da avaliação do desfecho, se foi realizada da mesma maneira e de forma confiável, e o tempo de *follow-up*, se foi completo ou não, não poderiam ser avaliadas.

Também nos ensaios clínicos randomizados, os trabalhos não publicados provenientes do site *Clinical Trials* (10 trabalhos) não foram avaliados, já que faltam informações, como por exemplo, do tempo de seguimento, do desenho do estudo e se a análise estatística foi adequada. Os de moderado risco de viés apresentaram questões relacionadas ao tempo de seguimento e à forma como o desfecho foi avaliado.

Quando se avalia as recomendações das diferentes sociedades internacionais sobre o acompanhamento, diagnóstico e manejo dos pacientes em uso de imunobiológicos e de seus efeitos adversos, observa-se disparidades nas recomendações, o que pode dificultar, inclusive, a reportagem desses efeitos adversos, dificultando a comparação de diferentes estudos. As recomendações para uma avaliação prévia laboratorial e de imagem ao início do tratamento com imunobiológicos difere entre todas as sociedades avaliadas. Muitas delas, inclusive, não têm orientação quanto ao acompanhamento de exames laboratoriais durante o tratamento; e outras não apresentam recomendações quanto ao acompanhamento após o término do tratamento. As diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica e da *European Society for Medical Oncology* (ESMO), são as únicas recomendações que contemplam todas as etapas de avaliação, com recomendação de avaliação no pré e durante o tratamento com imunobiológico, na confirmação da suspeição de hipofisite, durante o tratamento da patologia e no seguimento pós-tratamento. Vale ressaltar que no acompanhamento do hipotireoidismo central, a dosagem de TSH não é adequada para o seguimento, devendo esse ser feito pela dosagem do T4L.

Uma das dificuldades encontradas no presente trabalho foi quanto à classificação de hipofisite nos estudos pesquisados. Muitos deles apresentavam como efeito colateral insuficiência adrenal. Pensando na etiologia dessas patologias, essa

insuficiência adrenal foi primária ou secundária? Outros artigos, ainda, apenas citaram como efeitos adversos os endocrinológicos em geral, não especificando quais foram apresentados. Foram encontrados, também, muitos estudos tendo a fadiga como uma das queixas apresentadas. Sabe-se que uma das queixas principais e iniciais dos pacientes com hipofisite é a fraqueza. Então, é possível indagar se alguns desses pacientes não apresentaram hipofisite leve, sem alteração permanente da função hipofisária e, desta forma, a patologia foi subdiagnosticada.

Um ponto importante a destacar é que a decisão de não realizar metanálise para as incidências foi devida à extrema heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos, o que foi limitante para se assumir o pressuposto de conjunto de estudos que conformasse um agregado populacional similar em suas características de base, condição necessária para o seguimento de estudo estatístico metanalítico.

A realização da presente revisão sistemática mostra-se, portanto, relevante, por abordar um tema complexo e com variadas particularidades, além de apresentar potencial importância para a atividade clínica. O conhecimento do perfil de pacientes mais suscetíveis ao desenvolvimento do evento adverso é importante para reduzir o não diagnóstico ou diagnóstico tardio, o que pode acarretar consequências danosas aos pacientes. O tipo de terapia, o esquema terapêutico e as doses variadas das medicações mais relacionadas à hipofisite e ao hipopituitarismo, identificados nos trabalhos, possibilita uma melhor decisão clínica quanto ao tratamento.

7 CONCLUSÃO

Com o avanço da imunoterapia nos últimos anos e, como consequência, o surgimento cada vez maior de seus efeitos colaterais, vê-se a crescente necessidade do maior entendimento e compreensão desses eventos. O diagnóstico da hipofisite, considerada um efeito colateral importante e grave, deve ser sempre lembrado, realizado adequadamente e seu tratamento instituído de forma mais rápida possível, a fim de evitar complicações graves e óbito.

Nesse contexto, o presente trabalho se propôs a descrever a incidência de hipofisite e hipopituitarismo na população em uso de imunobiológicos. Visou, ainda, apresentar as características clínico-epidemiológicas dos pacientes afetados pela hipofisite, além de descrever a qualidade dos estudos revisados.

Na descrição da incidência de hipofisite e hipopituitarismo, levando em consideração todos os estudos utilizados para sua avaliação, a menor incidência de hipofisite encontrada foi de 0% e a maior de 27,59%. Se separado por tipo de estudo, as incidências limites (menor e maior) encontradas foram: para os estudos de coorte 0% e 27,59%, para os ensaios clínicos não randomizados de 0% e 25% e para os ensaios clínicos randomizados de 0% e 16,21%. No hipopituitarismo, todos os tipos de estudo apresentaram como valor mínimo 0% de relatos. A maior incidência de casos de hipopituitarismo foi registrada em um ensaio clínico randomizado, com 33% dos pacientes afetados.

Para as características clínico epidemiológicas, foi encontrada uma maior incidência de hipofisite em homens idosos, apresentando, principalmente, fraqueza e cefaleia como sintomas. As alterações hormonais mais comuns foram as dos eixos corticotrófico, tireotrófico e gonadotrófico. Na RNM os principais achados foram aumento e hipercaptação hipofisária. O principal tipo de câncer em tratamento nos estudos revisados foi o melanoma.

Em relação à localização geográfica, a América do Norte foi a região de maior procedência dos casos individuais descritos assim como de maior volume de publicações desse tipo. No caso dos estudos para avaliação de incidência, os EUA

concentram a maioria das coortes e ensaios clínicos não randomizados. Já para os ensaios clínicos randomizados, a maioria foi multicêntrico, com vários países envolvidos na coleta dos dados.

Na avaliação da qualidade dos estudos, o presente trabalho revelou que uma porcentagem importante das publicações apresentou risco de viés moderado e baixo. Mostrou, também, as principais limitações observadas em cada estudo. Dessa maneira, revelou a importância de conhecer as características dos trabalhos avaliados, e a necessidade do cuidado na interpretação dos dados apresentados à luz dessas limitações.

Finalmente, cabe destacar a importância da continuidade de estudos e pesquisas no tema abordado neste trabalho, sobretudo no que diz respeito à realização de estudos clínicos no Brasil, visando a ampliação do conhecimento sobre os efeitos dos atuais e novos imunoterápicos no tratamento do câncer na população nacional.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS Organização Mundial de Saúde. Cancer - Fact-sheets [Internet]. [cited 2021 Mar 24]. Available from:
<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>
2. Silva J de A. ESTIMATIVA 2018 Incidência de Câncer no Brasil.
3. INCA - Instituto Nacional do Câncer. A situação do câncer no brasil. 2006.
4. Lima VCC et al. Diretrizes brasileiras de manejo de toxicidades imunomediadas associadas ao uso de bloqueadores de correceptores imunes. *Braz J Oncol*. 2017;13(43):1–15.
5. Mesquita Júnior D, Antônio Pereira Araújo J, Tieko Takao Catelan T, Wagner Silva de Souza A, de Melo Cruvinel W, Eduardo Coelho Andrade L, et al. ARTIGO DE REVISÃO Sistema Imunitário-Parte II Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. Vol. 50, *Rev Bras Reumatol*. 2010.
6. Delves PJ, Roitt IM. Advances in immunology: The immune system (Second of two parts). Vol. 343, *New England Journal of Medicine*. 2000. p. 108–17.
7. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. Vol. 343, *New England Journal of Medicine*. 2000. p. 37–49.
8. La-Beck NM, Jean GW, Huynh C, Alzghari SK, Lowe DB. Immune Checkpoint Inhibitors: New Insights and Current Place in Cancer Therapy. *Pharmacotherapy*. 2015 Oct 1;35(10):963–76.
9. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways similarities, differences, and implications of their inhibition. Vol. 39, *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 98–106.
10. Dummer RG, Mony JT, Otsuka A, Seidel JA, Kabashima K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, efficacy, and Limitations.

Artic 86 1 Oncol [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 6];8:86. Available from: www.frontiersin.org

11. González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D. Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. *Oncologist*. 2016 Jul;21(7):804–16.
12. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the Immune-Related Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. Vol. 2, *JAMA oncology*. 2016. p. 1346–53.
13. Norwood TG, Wang MJ, Huh WK. Combination checkpoint inhibitor therapy induces multiple immune major related adverse events in the treatment of vaginal melanoma: A cautionary case report. Vol. 30, *Gynecologic oncology reports*. Netherlands; 2019. p. 100508.
14. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy-immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies [Internet]. Vol. 13, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group; 2017 [cited 2019 Dec 8]. p. 195–207. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrendo.2016.205>
15. Kono K. Current status of cancer immunotherapy. *J Stem Cells Regen Med* [Internet]. 2014 [cited 2019 Dec 8];10(1):8–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25075156>
16. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, De Vecchis L, Salvatori R, Torino F. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. Vol. 98, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013. p. 1361–75.
17. Souza AWS de, Mesquita Júnior D, Araújo JAP, Catelan TTT, Cruvinel W de M, Andrade LEC, et al. Sistema imunitário: parte III. O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(6):665–79.
18. Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, Tatiparti K, Bhise K, Kashaw SK, et al. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy:

mechanism, combinations, and clinical outcome. Vol. 8, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2017.

19. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens a systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 4, *JAMA Oncology*. American Medical Association; 2018 [cited 2019 Dec 8]. p. 173–82. Available from: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2017.3064>
20. Gunawan F, George E, Roberts A. Combination immune checkpoint inhibitor therapy nivolumab and ipilimumab associated with multiple endocrinopathies. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports*. 2018 Feb 28;2018.
21. Dos Santos ML, Quintilio W, Manieri TM, Tsuruta LR, Moro AM. Advances and challenges in therapeutic monoclonal antibodies drug development. Vol. 54, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. Faculdade de Ciencias Farmaceuticas (Biblioteca); 2018.
22. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [cited 2020 Feb 20]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
23. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):158–68.
24. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet]. 2017 [cited 2019 Dec 9]. Available from: <https://www.meddra.org/>
25. Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MTP, Wu Y, Carroll P V. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review. Vol. 85, *Clinical Endocrinology*. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 331–9.
26. Gardner DG, Shoback D. *Endocrinologia básica e clínica de Greenspan*. 2013. 67–70 p.

27. Hypophysitis - Endotext - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2020 Feb 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519842/>
28. Angelousi A, Chatzellis E, Kaltsas G. New Molecular, Biological, and Immunological Agents Inducing Hypophysitis. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2019 Dec 8];106(1):89–100. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/480086>
29. Faje A. Hypophysitis: Evaluation and Management. *Clin Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2016 Dec 6 [cited 2019 Dec 8];2(1):15. Available from: <http://clindiabetesendo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40842-016-0034-8>
30. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, Tritos NA, Fadden R, Klibanski A, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: A detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. Vol. 99, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Endocrine Society; 2014. p. 4078–85.
31. Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, Carré T, Morange I, Conte-Devolx B, et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol*. 2015 Feb 1;172(2):195–204.
32. Araujo PB, Coelho MCA, Arruda M, Gadelha MR, Neto L V. Ipilimumab-induced hypophysitis: Review of the literature. Vol. 38, *Journal of Endocrinological Investigation*. Springer International Publishing; 2015. p. 1159–66.
33. Iwama S, Iwama S, Remigis A De, Callahan MK, Slovin SF, Wolchok JD, et al. Pituitary Expression of CTLA-4 Mediates Hypophysitis Secondary to Administration of CTLA-4 Blocking Antibody. 2014;45.
34. Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, Grosso F, Larman HB, Larman T, et al. Hypophysitis Secondary to Cytotoxic T-Lymphocyte e Associated Protein 4 Blockade Insights into Pathogenesis from an Autopsy Series. *Am J Pathol* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2019 Dec 10];186(12):3225–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.08.020>

35. Caturegli P, Dalmazi G Di, Lombardi M, Grosso F, Larman HB, Larman T, et al. Hypophysitis Secondary to Cytotoxic T-Lymphocyte e Associated Protein 4 Blockade Insights into Pathogenesis from an Autopsy Series. *Am J Pathol* [Internet]. 2016;186(12):3225–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.08.020>
36. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2019. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2019 Mar 1;17(3):255–89.
37. Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, Bertherat J, Bouillet B, Buffier P, et al. French endocrine society guidance on endocrine side effects of immunotherapy. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(2):G1–18.
38. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2017 Jul [cited 2020 Feb 16];28:iv119–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419421534>
39. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 Jun 10 [cited 2019 Dec 8];36(17):1714–68. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.77.6385>
40. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: Consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017 Nov 21;5(1).
41. Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, Ott PA, Luke JJ, Donahue H, et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: A retrospective cohort study. *Clin Cancer Res*

- [Internet]. 2015 Feb 15 [cited 2020 Feb 16];21(4):749–55. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-14-2353>
42. Lam T, Chan MMK, Sweeting AN, De Sousa SMC, Clements A, Carlino MS, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis in melanoma patients: An Australian case series. *Intern Med J* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2020 Feb 15];45(10):1066–73. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/imj.12819>
 43. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper MG, Burger PC, Rose NR. Autoimmune hypophysitis [Internet]. Vol. 26, *Endocrine Reviews*. 2005 [cited 2020 Feb 15]. p. 599–614. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/26/5/599/2355167>
 44. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2020 Feb 15];19(1):82–92. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11102-015-0671-4>
 45. Wehbeh L, Alreddawi S, Salvatori R. Hypophysitis in the era of immune checkpoint inhibitors and immunoglobulin G4-related disease [Internet]. Vol. 14, *Expert Review of Endocrinology and Metabolism*. Taylor and Francis Ltd; 2019 [cited 2020 Feb 15]. p. 167–78. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17446651.2019.1598260>
 46. Fukuoka H. Hypophysitis [Internet]. Vol. 44, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2015 [cited 2020 Feb 15]. p. 143–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889852914001054>
 47. De Sousa SMC, Sheriff N, Tran CH, Menzies AM, Tsang VHM, Long G V., et al. Fall in thyroid stimulating hormone (TSH) may be an early marker of ipilimumab-induced hypophysitis. *Pituitary* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2020 Feb 15];21(3):274–82. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11102-018-0866-6>
 48. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2019. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2019;17(3):255–89.

49. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ WV (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019) [Internet]. [cited 2020 Aug 2]. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.
50. CRD's guidance for undertaking reviews in health care. CRD, University of York;
51. Diretrizes metodológicas : elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Vol. 80, Editora do Ministério da Saúde. 2012. 2–9 p.
52. SAMPAIO R, MANCINI M. ESTUDOS DE REVISÃO SISTEMÁTICA: UM GUIA PARA SÍNTESE CRITERIOSA DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA. Rev bras fisioter. 2007;11(1):83–9.
53. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy-immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. Vol. 13, Nature Reviews Endocrinology. Nature Publishing Group; 2017. p. 195–207.
54. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2018 Jun 10;36(17):1714–68.
55. ebp - Critical Appraisal Tools | Joanna Briggs Institute [Internet]. [cited 2020 Mar 22]. Available from: https://joannabriggs.org/ebp/critical_appraisal_tools
56. Risk of bias tools - Current version of RoB 2 [Internet]. [cited 2020 Mar 22]. Available from: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>
57. Lu J, Li L, Lan Y, Liang Y, Meng H. Immune checkpoint inhibitor-associated pituitary-adrenal dysfunction: A systematic review and meta-analysis. Cancer Med. 2019 Nov;
58. Xu H, Tan P, Zheng X, Huang Y, Lin T, Wei Q, et al. Immune-related adverse

events following administration of anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated protein-4 drugs: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:2215–34.

59. Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, Khan N, Wang Z, Boyce L, et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: Systematic review and meta-analysis. Vol. 360, *BMJ (Online)*. BMJ Publishing Group; 2018.
60. Shang YH, Zhang Y, Li JH, Li P, Zhang X. Risk of endocrine adverse events in cancer patients treated with PD-1 inhibitors: A systematic review and meta-analysis. Vol. 9, *Immunotherapy*. Future Medicine Ltd.; 2017. p. 261–72.
61. Luke JJ, Callahan MK, Postow MA, Romano E, Ramaiya N, Bluth M, et al. Clinical activity of ipilimumab for metastatic uveal melanoma: A retrospective review of the Dana-Farber Cancer Institute, Massachusetts General Hospital, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, and University Hospital of Lausanne experience. *Cancer.* 2013;119(20):3687–95.
62. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, Mackiewicz A, Chiarion-Sileni V, Arance A, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):611–22.
63. Iwama S, Iwama S, Remigis A De, Callahan MK, Slovin SF, Wolchok JD, et al. Pituitary Expression of CTLA-4 Mediates Hypophysitis Secondary to Administration of CTLA-4 Blocking Antibody. *Sci Transl Med.* 2014 Apr 2;45(230).
64. Mahzari M, Liu D, Arnaout A, Lochnan H. Immune checkpoint inhibitor therapy associated hypophysitis. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2015;8:21–8.
65. Assi H, Wilson KS. Immune toxicities and long remission duration after ipilimumab therapy for metastatic melanoma: Two illustrative cases. *Curr Oncol.* 2013;20(2):165–9.
66. Acuna MJV, Shoukri K. Ipilimumab Causing Autoimmune Hypophysitis : A Case Report. *Endocrinol Diabetes Obes.* 2018;1(1):1–5.

67. Anderson L, Bhatia V. Ipilimumab immune-related adverse reactions: a case report. *S D Med*. 2013;66(8):315–7.
68. Barnard ZR, Walcott BP, Kahle KT, Nahed B V., Coumans JV. Hyponatremia associated with Ipilimumab-induced hypophysitis. *Med Oncol*. 2012;29(1):374–7.
69. Blansfield JA, Beck KE, Tran K, Yang JC, Hughes MS, Kammula US, et al. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 blockage can induce autoimmune hypophysitis in patients with metastatic melanoma and renal cancer. *J Immunother*. 2005;28(6):593–8.
70. Carpenter KJ, Murtagh RD, Lilienfeld H, Weber J, Murtagh FR. Ipilimumab-induced hypophysitis: MR imaging findings. *Am J Neuroradiol*. 2009;30(9):1751–3.
71. Chang LS, Yialamas MA. Checkpoint Inhibitor-Associated Hypophysitis. *J Gen Intern Med*. 2018;33(1):125–7.
72. Chang J, Tran J, Kamel D, Basu A. Nivolumab-induced hypophysitis leading to hypopituitarism and secondary empty sella syndrome in a patient with non-small cell lung cancer. *BMJ Case Rep*. 2019;12(3):7–10.
73. Chodakiewitz Y, Brown S, Boxerman JL, Brody JM, Rogg JM. Ipilimumab treatment associated pituitary hypophysitis: Clinical presentation and imaging diagnosis. *Clin Neurol Neurosurg [Internet]*. 2014;125:125–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.06.011>
74. Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J, Fleseriu M. Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: Serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes. *Pituitary*. 2010;13(1):29–38.
75. Domingo-Musibay E, Murugan P, Giubellino A, Sharma S, Steinberger D, Yuan J, et al. Near complete response to Pembrolizumab in microsatellite-stable metastatic sebaceous carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):1–7.
76. Erra A, Pannu BS, Patel S, Qureshi F, Soliman M. A Rare Case of Ipilimumab-induced Reversible Hypophysitis and Permanent Primary Hypothyroidism.

- Cureus. 2019;11(6):3–7.
77. Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, Freedman C, Fadden R, Rubin K, et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer*. 2018;124(18):3706–14.
 78. Kotwal A, Rao S, Haas RA. Ipilimumab-Induced Hypophysitis May Not Affect All Pituitary Cell Lines: A Case Report. *J Endocrinol Metab*. 2015;5(5):299–303.
 79. Sugabramya Kuru, Nazia Khan HS. Acute hypophysitis secondary to nivolumab immunotherapy in a patient with metastatic melanoma. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2017;7(3):177–180.
 80. Majchel D, Korytkowski MT. Anticytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4 Induced Autoimmune Hypophysitis: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Endocrinol*. 2015;2015:1–6.
 81. Min L, Vaidya A, Becker C. Association of ipilimumab therapy for advanced melanoma with secondary adrenal insufficiency: A case series. *Endocr Pract*. 2012;18(3):351–5.
 82. Nagasaka M, Abdallah N, Samantray J, Sukari A. Is this really just “fatigue”? A case series of immune-related central adrenal insufficiency secondary to immune checkpoint inhibitors. *Clin Case Reports*. 2018;6(7):1278–81.
 83. Nallapaneni NN, Mourya R, Bhatt VR, Malhotra S, Ganti AK, Tendulkar KK. Ipilimumab-induced hypophysitis and uveitis in a patient with metastatic melanoma and a history of ipilimumab-induced skin rash. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2014;12(8):1077–81.
 84. Neril R, Lorton J, Zonszein J. Nivolumab-Induced Isolated Adrenal Insufficiency: a Case Report. *AACE Clin Case Reports*. 2017;3(3):e210–2.
 85. Oh MS, Chae YK. Deep and Durable Response with Combination CTLA-4 and PD-1 Blockade in Mismatch Repair (MMR)-proficient Endometrial Cancer. *J Immunother*. 2019;42(2):51–4.

86. Ramani A, Maloney T, Mills B, Mazharuddin S, Mennel RG. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency in a patient treated with checkpoint inhibitor therapy. *Baylor Univ Med Cent Proc* [Internet]. 2020;33(2):251–3. Available from: <https://doi.org/10.1080/08998280.2019.1698217>
87. Ryder M, Callahan M, Postow MA, Wolchok J, Fagin JA. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: A comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2014 Apr [cited 2020 Feb 16];21(2):371–81. Available from: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/21/2/371.xml>
88. Shaw SA, Camacho LH, McCutcheon IE, Waguespack SG. Image in endocrinology: Transient hypophysitis after cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4) blockade. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1201–2.
89. Snyders T, Chakos D, Swami U, Latour E, Chen Y, Fleseriu M, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis, a single academic center experience. *Pituitary*. 2019 Oct 1;22(5):488–96.
90. Sum M, Garcia FV. Immunotherapy-induced autoimmune diabetes and concomitant hypophysitis. *Pituitary* [Internet]. 2018;21(5):556–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-018-0880-8>
91. Thapi S, Leiter A, Galsky M, Gallagher EJ. Recovery from secondary adrenal insufficiency in a patient with immune checkpoint inhibitor therapy induced hypophysitis. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):7–11.
92. Valecha G, Pant M, Ibrahim U, Atallah JP. Immunotherapy-induced autoimmune hypophysitis. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(1):217–20.
93. Wallace J, Krupa M, Brennan J, Mihlon F. Ipilimumab cystic hypophysitis mimicking metastatic melanoma. *Radiol Case Reports* [Internet]. 2018;13(3):740–2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2018.03.011>
94. Wilson MA, Guld K, Galetta S, Walsh RD, Kharlip J, Tamhankar M, et al. Acute visual loss after ipilimumab treatment for metastatic melanoma. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2016;4(1):1–7. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1186/s40425-016-0170-9>

95. Zeng MF, Chen L, Ye HY, Gong W, Zhou LN, Li YM, et al. Primary hypothyroidism and isolated ACTH deficiency induced by nivolumab therapy Case report and review. *Med (United States)*. 2017;96(44).
96. Zhu Y, Wu HH, Wang W. A case of small-cell lung cancer with adrenocorticotrophic hormone deficiency induced by nivolumab. *Onco Targets Ther*. 2019;12:2181–6.
97. Percik R, Shlomain G, Tirosh A, Tirosh A, Leibowitz-Amit R, Eshet Y, et al. Isolated autoimmune adrenocorticotrophic hormone deficiency: From a rare disease to the dominant cause of adrenal insufficiency related to check point inhibitors. *Autoimmun Rev [Internet]*. 2020;19(2):102454. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102454>
98. Ariyasu R, Horiike A, Yoshizawa T, Dotsu Y, Koyama J, Saiki M, et al. Adrenal insufficiency related to anti-programmed death-1 therapy. *Anticancer Res*. 2017;37(8):4229–32.
99. Ariyasu H, Inaba H, Ota T, Yamaoka H, Furukawa Y, Iwakura H, et al. Thyrotoxicosis and adrenocortical hormone deficiency during immune-checkpoint inhibitor treatment for malignant melanoma. *In Vivo (Brooklyn)*. 2018;32(2):345–51.
100. Bekki T, Takakura Y, Kochi M, Konemori Y, Oki K, Yoneda M, et al. A Case of Isolated Adrenocorticotrophic Hormone Deficiency Caused by Pembrolizumab. *Case Rep Oncol*. 2020;13(1):200–6.
101. Furubayashi N, Negishi T, Uozumi T, Takamatsu D, Shiraishi K, Hirose D, et al. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency potentially induced by nivolumab following pseudo-progression in clear cell renal cell carcinoma: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2018;304–8.
102. Hihara K, Sato H, Okamoto I, Katsube Y, Maruyama R, Tomioka R, et al. Pituitary-adrenal dysfunction caused by nivolumab for head and neck cancer. *Auris Nasus Larynx [Internet]*. 2019;46(6):896–901. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.anl.2019.02.005>

103. Kagoshima H, Hori R, Kojima T, Okanou Y, Fujimura S, Taguchi A, et al. Adrenal insufficiency following nivolumab therapy in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. *Auris Nasus Larynx* [Internet]. 2020;47(2):309–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anl.2019.05.009>
104. Kanie K, Iguchi G, Bando H, Fujita Y, Odake Y, Yoshida K, et al. Two Cases of Atezolizumab-Induced Hypophysitis. *J Endocr Soc*. 2018;2(1):91–5.
105. Kitajima K, Ashida K, Wada N, Suetsugu R, Takeichi Y, Sakamoto S, et al. Isolated ACTH deficiency probably induced by autoimmune-related mechanism evoked with nivolumab. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(5):463–6.
106. Matsuo M, Taura M, Wakasaki T, Yasumatsu R, Nakagawa T. A case of nivolumab-induced hypopituitarism in a head and neck cancer patient. *Otolaryngol Case Reports* [Internet]. 2020;14(August 2019):100141. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.xocr.2019.100141>
107. Mishima Y, Fukaishi T, Inase N, Isogai S. Nivolumab-induced hypophysitis, secondary adrenal insufficiency and destructive thyroiditis in a patient with lung adenocarcinoma. *Intern Med*. 2019;58(5):693–7.
108. Mori S, Kurimoto T, Ueda K, Enomoto H, Sakamoto M, Keshi Y, et al. Optic Neuritis Possibly Induced by Anti-PD-L1 Antibody Treatment in a Patient with Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Case Rep Ophthalmol*. 2018;9(2):348–56.
109. Ohara N, Ohashi K, Fujisaki T, Oda C, Ikeda Y, Yoneoka Y, et al. Isolated adrenocorticotropin deficiency due to nivolumab-induced hypophysitis in a patient with advanced lung adenocarcinoma: A case report and literature review. *Intern Med*. 2018;57(4):527–35.
110. Ohara N, Kobayashi M, Ohashi K, Ito R, Ikeda Y, Kawaguchi G, et al. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency and thyroiditis associated with nivolumab therapy in a patient with advanced lung adenocarcinoma: A case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2019;13(1):1–10.
111. Okahata S, Sakamoto K, Mitsumatsu T, Kondo Y, Noso S, Ikegami H, et al.

Fulminant type 1 diabetes associated with Isolated ACTH deficiency induced by anti-programmed cell death 1 antibody—insight into the pathogenesis of autoimmune endocrinopathy—. *Endocr J.* 2019;66(4):295–300.

112. Okano Y, Satoh T, Horiguchi K, Toyoda M, Osaki A, Matsumoto S, et al. Nivolumab-induced hypophysitis in a patient with advanced malignant melanoma. *Endocr J.* 2016;63(10):905–12.
113. Sakaguchi C, Yano S, Ashida K, Wada N, Ohe K, Nagata H, et al. A case of acute exacerbation of chronic adrenal insufficiency due to ipilimumab treatment for advanced melanoma. *Am J Case Rep.* 2019;20:106–10.
114. Sato K, Akamatsu H, Murakami E, Sasaki S, Kanai K, Hayata A, et al. Correlation between immune-related adverse events and efficacy in non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *Lung Cancer* [Internet]. 2018;115(November 2017):71–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.11.019>
115. Seki T, Yasuda A, Oki M, Kitajima N, Takagi A, Nakajima N, et al. Secondary adrenal insufficiency following Nivolumab therapy in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Tokai J Exp Clin Med.* 2017;42(3):115–20.
116. Sekizaki T, Kameda H, Oba C, Cho KY, Nakamura A, Miyoshi H, et al. Nivolumab-induced hypophysitis causing secondary adrenal insufficiency after transient ACTH elevation. *Endocr J.* 2019;66(10):937–41.
117. Suzuki K, Terakawa T, Furukawa J, Harada K, Hinata N, Nakano Y, et al. Nivolumab-induced Adrenal Insufficiency in Patients with Renal Cell Carcinoma. *J Immunother.* 2020;43(1):38–42.
118. Takamatsu D, Furubayashi N, Negishi T, Ieiri K, Inoue T, Tsukino K, et al. Relapse of aseptic meningitis induced by ipilimumab and nivolumab therapy for metastatic renal cell carcinoma: A case report. *Mol Clin Oncol.* 2019;(July 2018):590–4.
119. Takaya K, Sonoda M, Fuchigami A, Hiyoshi T. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency caused by nivolumab in a patient with metastatic lung

- cancer. *Intern Med.* 2017;56(18):2463–9.
120. Takebayashi K, Ujiie A, Kubo M, Furukawa S, Yamauchi M, Shinozaki H, et al. Isolated Adrenocorticotrophic Hormone Deficiency and Severe Hypercalcemia After Destructive Thyroiditis in a Patient on Nivolumab Therapy With a Malignant Melanoma. *J Clin Med Res.* 2018;10(4):358–62.
 121. Takeno A, Yamamoto M, Morita M, Tanaka S, Kanazawa I, Yamauchi M, et al. Late-onset isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency caused by nivolumab: A case report. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):4–8.
 122. Tanaka F, Kogue R, Maeda M, Umino M, Nakai Y, Takeshita A, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis involving the optic tracts and tuber cinereum evaluated using 3D fluid-attenuated inversion recovery. *Radiol Case Reports [Internet].* 2018;13(1):261–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2017.11.007>
 123. Tanaka S, Kushimoto M, Nishizawa T, Takubo M, Mitsuke K, Ikeda J, et al. Isolated ACTH deficiency during single-agent pembrolizumab for squamous cell lung carcinoma: a case report. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2020;6(1):1–6.
 124. Tsukizawa Y, Kondo K, Ichiba T, Naito H, Mizuki K, Masuda K. Refractory hypotension due to Nivolumab-induced adrenal insufficiency. *Nagoya J Med Sci.* 2018;80(2):285–8.
 125. Yamagata S, Kageyama K, Takayasu S, Asari Y, Makita K, Terui K, et al. Progression of hypopituitarism and hypothyroidism after treatment with pembrolizumab in a patient with adrenal metastasis from non-small-cell lung cancer. *Intern Med.* 2019;58(24):3557–62.
 126. Lin CH, Chen KH, Chen KY, Shih SR, Lu JY. Immune checkpoint inhibitor therapy-induced hypophysitis ~ a case series of Taiwanese patients. *J Formos Med Assoc [Internet].* 2019;118(1P3):524–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.07.014>
 127. Dick J, Enk A, Hassel JC. Long-lasting responses under treatment with ipilimumab: An argument against maintenance therapy? *Dermatology.*

2015;230(1):8–10.

128. Hartmann A, Paparoupa M, Volkmer BG, Rompel R, Wittig A, Schuppert F. Autoimmune hypophysitis secondary to therapy with immune checkpoint inhibitors: Four cases describing the clinical heterogeneity of central endocrine dysfunction. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;
129. Kaehler KC, Egberts F, Lorigan P, Hauschild A. Anti-CTLA-4 therapy-related autoimmune hypophysitis in a melanoma patient. *Melanoma Res.* 2009;19(5):333–4.
130. Lammert A, Schneider HJ, Bergmann T, Benck U, Krämer BK, Gärtner R, et al. Hypophysitis caused by ipilimumab in cancer patients: Hormone replacement or immunosuppressive therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2013;121(10):581–7.
131. Marlier J, Cocquyt V, Brochez L, Van Belle S, Kruse V. Ipilimumab, not just another anti-cancer therapy: hypophysitis as side effect illustrated by four case-reports. *Endocrine.* 2014;47(3):878–83.
132. Pierrard J, Petit B, Lejeune S, Seront E. Isolated adrenocorticotrophic hormone (ACTH) deficiency and Guillain-Barré syndrome occurring in a patient treated with nivolumab. *BMJ Case Rep.* 2019;12(8):10–2.
133. Oristrell G, Bañeras J, Ros J, Muñoz E. Cardiac tamponade and adrenal insufficiency due to pembrolizumab: A case report. *Eur Hear J - Case Reports.* 2018;2(2):1–5.
134. Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, Carré T, Morange I, Conte-Devolx B, et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(2):195–204.
135. Albarel F, Castinetti F, Brue T. Immune check point inhibitors-induced hypophysitis. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(3):R107–18.
136. Placais L, Hau E, Delyon J, Azoulay E, Gautier JF, Lebbé C, et al. Refractory hypotension with fever revealing checkpoint inhibitor-induced hypophysitis.

Melanoma Res. 2019;29(2):205–7.

137. Deligiorgi M V., Siasos G, Vergadis C, Trafalis DT. Central diabetes insipidus related to anti-programmed cell-death 1 protein active immunotherapy. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2020;83(January):106427. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106427>
138. Kastrisiou M, Kostadima FL, Kefas A, Zarkavelis G, Kapodistrias N, Ntouvelis E, et al. Nivolumab-induced hypothyroidism and selective pituitary insufficiency in a patient with lung adenocarcinoma: A case report and review of the literature. *ESMO Open*. 2017;2(4):2–6.
139. Bot I, Blank CU, Boogerd W, Brandsma D. Neurological immune-related adverse events of ipilimumab. *Pract Neurol*. 2013;13(4):278–80.
140. Brillì L, Danielli R, Ciuli C, Calabrò L, Di Giacomo AM, Cerase A, et al. Prevalence of hypophysitis in a cohort of patients with metastatic melanoma and prostate cancer treated with ipilimumab. *Endocrine*. 2017;58(3):535–41.
141. Lanzolla G, Coppelli A, Cosottini M, Del Prato S, Marcocci C, Lupi I. Immune Checkpoint Blockade Anti-PD-L1 as a Trigger for Autoimmune Polyendocrine Syndrome. *J Endocr Soc*. 2019;3(2):496–503.
142. Lupi I, Brancatella A, Cosottini M, Viola N, Lanzolla G, Sgrò D, et al. Clinical heterogeneity of hypophysitis secondary to PD-1/PD-L1 blockade: insights from four cases. *Endocrinol diabetes Metab case reports* [Internet]. 2019 Oct 12 [cited 2019 Dec 3];2019. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31610523>
143. Marques P, Grossman A. Ipilimumab-induced autoimmune hypophysitis: Diagnostic and management challenges illustrated by a clinical case. *Acta Med Port*. 2015;28(6):775–9.
144. Martins Machado C, Almeida Santos L, Barroso A, Oliveira MJ. Nivolumab-induced hypothyroidism followed by isolated ACTH deficiency. *BMJ Case Rep*. 2019;12(8):10–3.
145. Juszczak A, Gupta A, Karavitaki N, Middleton MR, Grossman AB. Ipilimumab:

A novel immunomodulating therapy causing autoimmune hypophysitis: A case report and review. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(1):1–5.

146. Wei KZ, Baxter M, Casasola R. Hypophysitis induced by immune checkpoint inhibitors in a Scottish melanoma population. *Melanoma Manag*. 2019;6(1):MMT13.
147. Malikova H, Holesta M, Fialova A, Arenbergerova M, Weichet J. Hypophysitis and other autoimmune complications related to immune checkpoints inhibitors' treatment: spectrum of imaging appearances. *Neuroendocrinol Lett*. 2018;39(3):196–204.
148. ILIE I, SEPTAR A, HORTOPAN D, CARAGHEORGHEOPOL A, IORDACHESCU C, ALEXIU F, et al. Secondary hypophysitis due to immune checkpoint inhibitors – case report and literature review. *Rom Biotechnol Lett*. 2019;24(3):412–7.
149. Hsieh AHC, Faithfull S, Brown MP. Risk of cumulative toxicity after complete melanoma response with pembrolizumab. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:9–12.
150. Rodrigues BT, Otty Z, Sangla K, Shenoy V V. Ipilimumab-induced autoimmune hypophysitis: a differential for sellar mass lesions. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports*. 2015;2014(December):10–3.
151. Tiu C, Pezaro C, Davis ID, Grossmann M, Parente P. Early recognition of ipilimumab-related autoimmune hypophysitis in patients with metastatic melanoma: Case studies and recommendations for management. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2015;11(2):190–4.
152. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, Tritos NA, Fadden R, Klibanski A, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: A detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):4078–85.
153. Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, Munhoz RR, Eroglu Z, Piulats JM, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer*. 2016;122(21):3344–53.

154. Archibald WJ, Victor AI, Strawderman MS, Maggiore RJ. Immune checkpoint inhibitors in older adults with melanoma or cutaneous malignancies: The Wilmot Cancer Institute experience. *J Geriatr Oncol* [Internet]. 2020;11(3):496–502. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2019.07.005>
155. Attia P, Phan GQ, Maker AV, Robinson MR, Quezado MM, Yang JC, et al. Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):6043–53.
156. Bisschop C, Wind TT, Blank CU, Koornstra RHT, Kapiteijn E, Van Den Eertwegh AJM, et al. Association between Pembrolizumab-related Adverse Events and Treatment Outcome in Advanced Melanoma: Results from the Dutch Expanded Access Program. *J Immunother*. 2019;42(6):208–14.
157. Bjørnhart B, Hansen KH, Jørgensen TL, Herrstedt J, Schytte T. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in a Danish real life non-small cell lung cancer population: a retrospective cohort study. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2019;58(7):953–61. Available from: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1615636>
158. Boudewijns S, Koornstra RHT, Westdorp H, Schreiber G, van den Eertwegh AJM, Geukes Foppen MH, et al. Ipilimumab administered to metastatic melanoma patients who progressed after dendritic cell vaccination. *Oncoimmunology* [Internet]. 2016;5(8):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/2162402X.2016.1201625>
159. Bowyer S, Prithviraj P, Lorigan P, Larkin J, McArthur G, Atkinson V, et al. Efficacy and toxicity of treatment with the anti-CTLA-4 antibody ipilimumab in patients with metastatic melanoma after prior anti-PD-1 therapy. *Br J Cancer* [Internet]. 2016;114(10):1084–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2016.107>
160. Ezponda Casajús A, Calvo Imirizaldu M, de Torres Tajés JP, García-Baizán A, Castañón Álvarez E, Cano Rafart D, et al. Immune-related adverse events as predictors of response in cancer patients undergoing immunotherapy. *Radiol*

(English Ed. 2020;62(2):131–8.

161. Cooksley T, Gupta A, Al-Sayed T, Lorigan P. Emergency presentations in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* [Internet]. 2020;130:193–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.02.025>
162. Corbaux P, Maillet D, Boespflug A, Locatelli-Sanchez M, Perier-Muzet M, Duruisseaux M, et al. Older and younger patients treated with immune checkpoint inhibitors have similar outcomes in real-life setting. *Eur J Cancer*. 2019;121:192–201.
163. Daly LE, Power DG, O'Reilly Á, Donnellan P, Cushen SJ, O'Sullivan K, et al. The impact of body composition parameters on ipilimumab toxicity and survival in patients with metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 2017;116(3):310–7.
164. Downey SG, Klapper JA, Smith FO, Yang JC, Sherry RM, Royal RE, et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. *Clin Cancer Res*. 2007;13(22):6681–8.
165. Eigentler TK, Schlaak M, Hassel JC, Loquai C, Stoffels I, Gutzmer R, et al. Effectiveness and Tolerability of Ipilimumab: Experiences from 198 Patients Included in a Named-Patient Program in Various Daily-Practice Settings and Multiple Institutions. *J Immunother*. 2014;37(7):374–81.
166. El Majzoub I, Qdaisat A, Thein KZ, Win MA, Han MM, Jacobson K, et al. Adverse Effects of Immune Checkpoint Therapy in Cancer Patients Visiting the Emergency Department of a Comprehensive Cancer Center. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2019;73(1):79–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2018.04.019>
167. España S, De Oca APM, Marques-Pamies M, Cucurull M, Domenech M, Velarde JM, et al. Endocrine adverse events related to immune-oncology agents: Retrospective experience of a single institution. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9(1):103–10.
168. Fernández-Ferreira R, Motola-Kuba D, Mackinney-Novelo I, Ruiz-Morales JM,

Torres-Pérez ME. Cancer immunotherapy experience in the Integral Oncology Centre “Diana Laura Riojas de Colosio”, Médica Sur Hospital. *Wspolczesna Onkol.* 2019;23(4):239–46.

169. Gibney GT, Kudchadkar RR, DeConti RC, Thebeau MS, Czupryn MP, Tetteh L, et al. Safety, correlative markers, and clinical results of adjuvant nivolumab in combination with vaccine in resected high-risk metastatic melanoma. *Clin Cancer Res.* 2015;21(4):712–20.
170. Gutzmer R, Koop A, Meier F, Hassel JC, Terheyden P, Zimmer L, et al. Programmed cell death protein-1 (PD-1) inhibitor therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmunity or ipilimumab-triggered autoimmunity. *Eur J Cancer.* 2017;75:24–32.
171. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, et al. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol.* 2018;4(3):374–8.
172. Heppt M V., Eigentler TK, Kähler KC, Herbst RA, Göppner D, Gambichler T, et al. Immune checkpoint blockade with concurrent electrochemotherapy in advanced melanoma: a retrospective multicenter analysis. *Cancer Immunol Immunother.* 2016;65(8):951–9.
173. Heppt M V, Amaral T, Kahler KC, Heinzerling L, Hassel JC, Meissner M, et al. Combined immune checkpoint blockade for metastatic uveal melanoma: a retrospective, multi-center study. *J Immunother cancer.* 2019 Nov;7(1):299.
174. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, Goldinger SM, Zimmer L, Ugurel S, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer.* 2016;60:190–209.
175. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at memorial sloan kettering cancer center. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3193–8.

176. Indini A, Di Guardo L, Cimminiello C, Prisciandaro M, Randon G, De Braud F, et al. Immune-related adverse events correlate with improved survival in patients undergoing anti-PD1 immunotherapy for metastatic melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2019;145(2):511–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-018-2819-x>
177. Itchins M, Ascierto PA, Menzies AM, Oatley M, Lo S, Douraghi-Zadeh D, et al. A multireferral centre retrospective cohort analysis on the experience in treatment of metastatic uveal melanoma and utilization of sequential liver-directed treatment and immunotherapy. *Melanoma Res*. 2017;27(3):243–50.
178. Johnson DB, Friedman DL, Berry E, Decker I, Ye F, Zhao S, et al. Survivorship in immune therapy: Assessing chronic immune toxicities, health outcomes, and functional status among long-term ipilimumab survivors at a single referral center. *Cancer Immunol Res*. 2015 May 1;3(5):464–9.
179. José JFM, Jose M, Silverio R, Federico V, Isabel C, Martin OA, et al. Eastern Spanish experience with nivolumab in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2020;1(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02288-9>
180. Karydis I, Chan PY, Wheeler M, Arriola E, Szlosarek PW, Ottensmeier CH. Clinical activity and safety of Pembrolizumab in Ipilimumab pre-treated patients with uveal melanoma. *Oncoimmunology* [Internet]. 2016;5(5):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/2162402X.2016.1143997>
181. Kassi E, Angelousi A, Asonitis N, Diamantopoulos P, Anastasopoulou A, Papaxoinis G, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune-checkpoint inhibitors in patients with melanoma. *Cancer Med*. 2019;8(15):6585–94.
182. Kaur A, Doberstein T, Amberker RR, Garje R, Field EH, Singh N, et al. Immune-related adverse events in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A single-center experience. *Med (United States)*. 2019;98(41).
183. Khoja L, Atenafu EG, Ye Q, Gedye C, Chappell M, Hogg D, et al. Real-world

efficacy, toxicity and clinical management of ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *Oncol Lett*. 2016;11(2):1581–5.

184. Koller KM, Mackley HB, Liu J, Wagner H, Talamo G, Schell TD, et al. Improved survival and complete response rates in patients with advanced melanoma treated with concurrent ipilimumab and radiotherapy versus ipilimumab alone. *Cancer Biol Ther* [Internet]. 2017;18(1):36–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/15384047.2016.1264543>
185. Koshkin VS, Barata PC, Zhang T, George DJ, Atkins MB, Kelly WJ, et al. Clinical activity of nivolumab in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):1–7.
186. Ksienski D, Wai ES, Croteau N, Freeman AT, Chan A, Fiorino L, et al. Pembrolizumab for advanced nonsmall cell lung cancer: Efficacy and safety in everyday clinical practice. *Lung Cancer* [Internet]. 2019;133(February):110–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.05.005>
187. Kuo CHS, Wang CC, Huang YC, Pavlidis S, Liu CY, Ko HW, et al. Comparison of a combination of chemotherapy and immune checkpoint inhibitors and immune checkpoint inhibitors alone for the treatment of advanced and metastatic non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2019;10(5):1158–66.
188. Leroy V, Gerard E, Dutriaux C, Prey S, Gey A, Mertens C, et al. Adverse events need for hospitalization and systemic immunosuppression in very elderly patients (over 80 years) treated with ipilimumab for metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2019;68(4):545–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00262-019-02298-9>
189. Lomax AJ, Lim J, Cheng R, Sweeting A, Lowe P, McGill N, et al. Immune Toxicity with Checkpoint Inhibition for Metastatic Melanoma: Case Series and Clinical Management. *J Skin Cancer*. 2018;2018.
190. Luke JJ, Donahue H, Nishino M, Giobbie-Hurder A, Davis M, Bailey N, et al. Single institution experience of Ipilimumab 3 mg/kg with sargramostim (GM-CSF) in metastatic melanoma. *Cancer Immunol Res*. 2015;3(9):986–91.

191. Maker A V., Yang JC, Sherry RM, Topalian SL, Kammula US, Royal RE, et al. Inpatient dose escalation of anti-CTLA-4 antibody in patients with metastatic melanoma. *J Immunother.* 2006;29(4):455–63.
192. Mangana J, Dimitriou F, Braun R, Ludwig S, Dummer R, Barysch MJ. Single-center real-life experience with low-dose ipilimumab monotherapy in adjuvant setting for patients with stage III melanoma. *Melanoma Res.* 2019;29(6):648–54.
193. Muchnik E, Loh KP, Strawderman M, Magnuson A, Mohile SG, Estrah V, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Real-World Treatment of Older Adults with Non–Small Cell Lung Cancer. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(5):905–12.
194. Numakura K, Horikawa Y, Kamada S, Koizumi A, Nara T, Chiba S, et al. Efficacy of anti-PD-1 antibody nivolumab in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma: A retrospective multicenter analysis. *Mol Clin Oncol.* 2019;11(3):320–4.
195. Peyrony O, Tieghem Y, Franchitti J, Ellouze S, Morra I, Madelaine-Chambrin I, et al. Immune checkpoint blockade toxicity among patients with cancer presenting to the emergency department. *Emerg Med J.* 2019;36(5):306–9.
196. Pollack MH, Betof A, Dearden H, Rapazzo K, Valentine I, Brohl AS, et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 2018;29(1):250–5.
197. Postow MA, Luke JJ, Bluth MJ, Ramayia N, Panageas K. Ipilimumab for Patients With Advanced Mucosal Melanoma. 2013;726–32.
198. Rogado J, Sánchez-Torres JM, Romero-Laorden N, Ballesteros AI, Pacheco-Barcia V, Ramos-Leví A, et al. Immune-related adverse events predict the therapeutic efficacy of anti–PD-1 antibodies in cancer patients. *Eur J Cancer.* 2019;109:21–7.
199. Schouten RD, Muller M, de Gooijer CJ, Baas P, van den Heuvel M. Real life experience with nivolumab for the treatment of non-small cell lung carcinoma:

Data from the expanded access program and routine clinical care in a tertiary cancer centre—The Netherlands Cancer Institute. *Lung Cancer* [Internet]. 2018;126(November):210–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.11.012>

200. Scott ES, Long G V., Guminski A, Clifton-Bligh RJ, Menzies AM, Tsang VH. The spectrum, incidence, kinetics and management of endocrinopathies with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(2):173–80.
201. Stroud CRG, Hegde A, Cherry C, Naqash AR, Sharma N, Addepalli S, et al. Tocilizumab for the management of immune mediated adverse events secondary to PD-1 blockade. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(3):551–7.
202. Tachibana H, Kondo T, Ishihara H, Takagi T, Tanabe K. Safety and Efficacy of Nivolumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma and End-stage Renal Disease at 2 Centers. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. 2019;17(4):e772–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2019.04.004>
203. Taquin H, Fontas E, Massol O, Chevallier P, Balloti R, Beranger G, et al. Efficacy and safety data for checkpoint inhibitors in advanced melanoma under real-life conditions: A monocentric study conducted in Nice from 2010 to 2016. *Ann Dermatol Venereol* [Internet]. 2018;145(11):649–58. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.06.008>
204. Valpione S, Pasquali S, Campana LG, Piccin L, Mocellin S, Pigozzo J, et al. Sex and interleukin-6 are prognostic factors for autoimmune toxicity following treatment with anti-CTLA4 blockade. *J Transl Med* [Internet]. 2018;16(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1467-x>
205. Villa NM, Farahmand A, Du L, Yeh MW, Smooke-Praw S, Ribas A, et al. Endocrinopathies with use of cancer immunotherapies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(2):327–32.
206. Vitale MG, Scagliarini S, Galli L, Pignata S, Re G Lo, Berruti A, et al. Efficacy and safety data in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma included in the nivolumab expanded access program (EAP) in Italy. *PLoS One*.

2018;13(7):1–10.

207. Wang LX, Quach HT, Moodabigil N V., Davis EJ, Sosman JA, Dusetzina SB, et al. Health care utilization and steroid-refractory toxicities from immune checkpoint inhibitors. *Cancer*. 2020;126(2):322–8.
208. Wen X, Wang Y, Ding Y, Li D, Li J, Guo Y, et al. Safety of immune checkpoint inhibitors in Chinese patients with melanoma. *Melanoma Res*. 2016;26(3):284–9.
209. Wiater K, Witaj T, Mackiewicz J, Kalinka-Warzocha E, Wojtukiewicz M, Szambora P, et al. Efficacy and safety of ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma: A retrospective multicenter analysis. *Wspolczesna Onkol*. 2013;17(3):257–62.
210. Wilgenhof S, Four S Du, Vandenbroucke F, Everaert H, Salmon I, Liénard D, et al. Single-center experience with ipilimumab in an expanded access program for patients with pretreated advanced melanoma. *J Immunother*. 2013;36(3):215–22.
211. Amin A, Lawson DH, Salama AKS, Koon HB, Guthrie T, Thomas SS, et al. Phase II study of vemurafenib followed by ipilimumab in patients with previously untreated BRAF-mutated metastatic melanoma. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2016;4(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40425-016-0148-7>
212. Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M, Goh J, Ojamaa K, Hoimes CJ, et al. Pembrolizumab for treatment-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: Multicohort, open-label phase II KEYNOTE-199 study. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):395–405.
213. Bajor DL, Mick R, Riese MJ, Huang AC, Sullivan B, Richman LP, et al. Long-term outcomes of a phase I study of agonist CD40 antibody and CTLA-4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Oncoimmunology* [Internet]. 2018;7(10):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1468956>

214. Balar A V., Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017;18(11):1483–92. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30616-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30616-2)
215. Brohl AS, Khushalani NI, Eroglu Z, Markowitz J, Thapa R, Chen YA, et al. A phase Ib study of ipilimumab with peginterferon alfa-2b in patients with unresectable melanoma. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2016;4(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40425-016-0194-1>
216. Chalmers AW, Patel S, Boucher K, Cannon L, Esplin M, Luckart J, et al. Phase I Trial of Targeted EGFR or ALK Therapy with Ipilimumab in Metastatic NSCLC with Long-Term Follow-Up. *Target Oncol* [Internet]. 2019;14(4):417–21. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11523-019-00658-0>
217. Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney G, Weber JS. Nivolumab in resected and unresectable metastatic melanoma: Characteristics of immune-related adverse events and association with outcomes. *Clin Cancer Res*. 2016;22(4):886–94.
218. Galsky MD, Wang H, Hahn NM, Twardowski P, Pal SK, Albany C, et al. Phase 2 Trial of Gemcitabine, Cisplatin, plus Ipilimumab in Patients with Metastatic Urothelial Cancer and Impact of DNA Damage Response Gene Mutations on Outcomes. *Eur Urol* [Internet]. 2018;73(5):751–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.12.001>
219. Garassino MC, Cho BC, Kim JH, Mazières J, Vansteenkiste J, Lena H, et al. Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):521–36.
220. Haag GM, Zoernig I, Hassel JC, Halama N, Dick J, Lang N, et al. Phase II trial of ipilimumab in melanoma patients with preexisting humoral immune response to NY-ESO-1. *Eur J Cancer* [Internet]. 2018;90(15):122–9. Available

from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.12.001>

221. Herbst RS, Arkenau HT, Santana-Davila R, Calvo E, Paz-Ares L, Cassier PA, et al. Ramucirumab plus pembrolizumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer, gastro-oesophageal cancer, or urothelial carcinomas (JVDF): a multicohort, non-randomised, open-label, phase 1a/b trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019;20(8):1109–23. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30458-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30458-9)
222. Hui R, Garon EB, Goldman JW, Leighl NB, Hellmann MD, Patnaik A, et al. Pembrolizumab as first-line therapy for patients with PD-L1-positive advanced non-small cell lung cancer: A phase 1 trial. *Ann Oncol*. 2017;28(4):874–81.
223. Kanda S, Goto K, Shiraishi H, Kubo E, Tanaka A, Utsumi H, et al. Safety and efficacy of nivolumab and standard chemotherapy drug combination in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A four arms phase Ib study. *Ann Oncol*. 2016;27(12):2242–50.
224. Kirkwood JM, Lorigan P, Hersey P, Hauschild A, Robert C, McDermott D, et al. Phase II trial of tremelimumab (CP-675,206) in patients with advanced refractory or relapsed melanoma. *Clin Cancer Res*. 2010;16(3):1042–8.
225. Le DT, Lutz E, Uram JN, Sugar EA, Onners B, Solt S, et al. Evaluation of ipilimumab in combination with allogeneic pancreatic tumor cells transfected with a GM-CSF gene in previously treated pancreatic cancer. *J Immunother*. 2013;36(7):382–9.
226. Long G V., Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018;19(5):672–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30139-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30139-6)
227. Madan RA, Mohebtash M, Arlen PM, Vergati M, Rauckhorst M, Steinberg SM, et al. Ipilimumab and a poxviral vaccine targeting prostate-specific antigen in metastatic castration-resistant prostate cancer: A phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(5):501–8.

228. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: An open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012;13(5):459–65. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70090-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70090-6)
229. Matulonis UA, Shapira-Frommer R, Santin AD, Lisyanskaya AS, Pignata S, Vergote I, et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study. *Ann Oncol*. 2019;30(7):1080–7.
230. Middleton G, Brock K, Savage J, Mant R, Summers Y, Connibear J, et al. Pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer of performance status 2 (PePS2): a single arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;2(20):1–10. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30033-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30033-3)
231. Namikawa K, Kiyohara Y, Takenouchi T, Uhara H, Uchi H, Yoshikawa S, et al. Efficacy and safety of nivolumab in combination with ipilimumab in Japanese patients with advanced melanoma: An open-label, single-arm, multicentre phase II study. *Eur J Cancer* [Internet]. 2018;105:114–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.09.025>
232. Nathan P, Ascierto PA, Haanen J, Espinosa E, Demidov L, Garbe C, et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with rare melanoma subtypes who progressed on or after ipilimumab treatment: a single-arm, open-label, phase II study (CheckMate 172). *Eur J Cancer*. 2019;119:168–78.
233. NCT00796991-A Randomized, Parallel, 3-arm Study to Characterize the Effect of Ipilimumab + Chemotherapy in Patients With Untreated Advanced Melanoma [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00796991>
234. NCT00920907-A Randomized, Parallel, Open-Label Study to Compare the Pharmacokinetics of Ipilimumab (BMS-734016) Process C to Process B in Subjects With Advanced Melanoma [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00920907>

235. NCT01611558-A Phase II Safety and Efficacy Study of Ipilimumab Monotherapy in Recurrent Platinum Sensitive Ovarian Cancer Subjects [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01611558>
236. NCT01810016-Phase I Study of NY-ESO-1 Vaccine in Combination With Ipilimumab in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma, for Whom Treatment With Ipilimumab is Indicated [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01810016>
237. NCT02905266-Phase IIIb, Randomized, Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02905266>
238. Ribas A, Camacho LH, Lopez-Berestein G, Pavlov D, Bulanhagui CA, Millham R, et al. Antitumor activity in melanoma and anti-self responses in a phase I trial with the anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody CP-675,206. *J Clin Oncol*. 2005;23(35):8968–77.
239. Royal RE, Levy C, Turner K, Mathur A, Hughes M, Kammula US, et al. Phase 2 trial of single agent ipilimumab (Anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J Immunother*. 2010;33(8):828–33.
240. Sarnaik AA, Yu B, Yu D, Morelli D, Hall M, Bogle D, et al. Extended dose ipilimumab with a peptide vaccine: Immune correlates associated with clinical benefit in patients with resected high-risk stage IIIc/IV melanoma. *Clin Cancer Res*. 2011;17(4):896–906.
241. Shoushtari AN, Friedman CF, Navid-Azarbaijani P, Postow MA, Callahan MK, Momtaz P, et al. Measuring toxic effects and time to treatment failure for nivolumab plus ipilimumab in melanoma. *JAMA Oncol*. 2018;4(1):98–101.
242. Tarhini A, Lin Y, Lin H, Rahman Z, Vallabhaneni P, Mendiratta P, et al. Tarhini et al. - Journal for ImmunoTherapy of Cancer - 2018 - Neoadjuvant ipilimumab (3 mg/kg or 10 mg/kg) and high dose IFN- α 2b in locall.pdf. 2018;5:1–10.
243. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, et al.

Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med.* 2018;379(8):722–30.

244. Van den Eertwegh AJM, Versluis J, Van den Berg HP, Santegoets SJAM, Van Moorselaar RJA, Van der Sluis TM, et al. Combined immunotherapy with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-transduced allogeneic prostate cancer cells and ipilimumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(5):509–17.
245. Welsh JW, Tang C, De Groot P, Naing A, Hess KR, Heymach J V., et al. Phase II trial of ipilimumab with stereotactic radiation therapy for metastatic disease: Outcomes, toxicities, and low-dose radiation-related abscopal responses. *Cancer Immunol Res.* 2019;7(12):1903–9.
246. Wilgenhof S, Corthals J, Heirman C, Van Baren N, Lucas S, Kvistborg P, et al. Phase II study of autologous monocyte-derived mRNA electroporated dendritic cells (TriMixDC-MEL) plus ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2016;34(12):1330–8.
247. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013;369(2):122–33.
248. Yamazaki N, Uhara H, Fukushima S, Uchi H, Shibagaki N, Kiyohara Y, et al. Phase II study of the immune-checkpoint inhibitor ipilimumab plus dacarbazine in Japanese patients with previously untreated, unresectable or metastatic melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;76(5):969–75.
249. Yamazaki N, Takenouchi T, Fujimoto M, Ihn H, Uchi H, Inozume T, et al. Phase 1b study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in Japanese patients with advanced melanoma (KEYNOTE-041). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;79(4):651–60.
250. Yang JC, Hughes M, Kammula U, Royal R, Sherry RM, Topalian SL, et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother.*

2007;30(8):825–30.

251. Zimmer L, Eigentler TK, Kiecker F, Simon J, Utikal J, Mohr P, et al. Open-label, multicenter, single-arm phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated patients with different subtypes of metastatic melanoma. *J Transl Med*. 2015;13(1):1–11.
252. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, Mackiewicz A, Chiarion-Sileni V, Arance A, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2020 Feb 18];18(5):611–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517302310>
253. Atkins MB, Stephen Hodi F, Thompson JA, McDermott DF, Hwu WJ, Lawrence DP, et al. Pembrolizumab plus pegylated interferon alfa-2b or ipilimumab for advanced melanoma or renal cell carcinoma: dose-finding results from the phase Ib KEYNOTE-029 Study. *Clin Cancer Res*. 2018;24(8):1805–15.
254. Bang YJ, Cho JY, Kim YH, Kim JW, Bartolomeo M Di, Ajani JA, et al. Efficacy of sequential ipilimumab monotherapy versus best supportive care for unresectable locally advanced/metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(19):5671–8.
255. Eggermont AMM, Chiarion-sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1845–55.
256. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1856–67.
257. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078–92.
258. Govindan R, Szczesna A, Ahn MJ, Schneider CP, Mella PFG, Barlesi F, et al.

Phase III trial of ipilimumab combined with paclitaxel and carboplatin in advanced squamous non–small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(30):3449–57.

259. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540–50.
260. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711–23.
261. Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet [Internet]*. 2017;390(10111):2461–71. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31827-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31827-5)
262. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, Fizazi K, Bossi A, Van den Eertwegh AJM, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): A multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):700–12.
263. Loibl S, Untch M, Burchardi N, Huober J, Sinn B V., Blohmer JU, et al. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: Clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1279–88.
264. Long G V., Atkinson V, Cebon JS, Jameson MB, Fitzharris BM, McNeil CM, et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol [Internet]*. 2017;18(9):1202–10. Available

from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30428-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30428-X)

265. Long G V., Dummer R, Hamid O, Gajewski TF, Caglevic C, Dalle S, et al. Epcadostat plus pembrolizumab versus placebo plus pembrolizumab in patients with unresectable or metastatic melanoma (ECHO-301/KEYNOTE-252): a phase 3, randomised, double-blind study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019;20(8):1083–97. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30274-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30274-8)
266. Maio M, Scherpereel A, Calabrò L, Aerts J, Perez SC, Bearz A, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1261–73.
267. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1819–30.
268. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277–90.
269. NCT00527735-A Randomized, Double Blind, Parallel, Three Arm Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Ipilimumab (BMS-734016) in Combination With Paclitaxel/Carboplatin Compared to Paclitaxel/Carboplatin Alone in Previously Untreated Subjects With Lung [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00527735>
270. NCT01057810-Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy of Ipilimumab vs Placebo in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients With Metastatic Chemotherapy-Naïve Castration Resistant Prostate Cancer [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01057810>
271. NCT01471197-A Randomized, Open-Label, Phase 2 Safety and Efficacy Trial

of Ipilimumab Versus Pemetrexed in Subjects With Recurrent/Stage IV Non-Squamous, Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed After Four Cycles of a Platinum-Based First Line C [Internet]. Available from:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471197>

272. NCT01709162-A Randomized, Open-Label, Multicenter Phase II Study of Ipilimumab Retreatment Versus Chemotherapy for Subjects With Advanced Melanoma Who Progressed After Initially Achieving Disease Control With Ipilimumab Therapy [Internet]. Available from:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01709162>
273. NCT01896869-A Phase 2, Multicenter Study of FOLFIRINOX Followed by Ipilimumab in Combination With Allogeneic GM-CSF Transfected Pancreatic Tumor Vaccine in the Treatment of Metastatic Pancreatic Cancer [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01896869>
274. NCT02279732-A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Multinational, Phase 3 Trial Comparing the Efficacy of Ipilimumab in Addition to Paclitaxel and Carboplatin Versus Placebo in Addition to Paclitaxel and Carboplatin in Subjects With Stage IV/Recurrent N [Internet]. Available from:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02279732>
275. NCT02279862-A Phase 2, Randomized, Double-Blind Study of Ipilimumab Administered at 3 mg/kg vs 10 mg/kg in Adult Subjects With Metastatic Chemotherapy-Naïve Castration Resistant Prostate Cancer Who Are Asymptomatic or Minimally Symptomatic [Internet]. Available from:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02279862>
276. NCT02319044-A Phase 2, Randomized, Double-Blind Study of Ipilimumab Administered at 3 mg/kg vs 10 mg/kg in Adult Subjects With Metastatic Chemotherapy-Naïve Castration Resistant Prostate Cancer Who Are Asymptomatic or Minimally Symptomatic [Internet]. Available from:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02279862>
277. NCT02340975-A Phase 1b/2 Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab, MEDI4736 Monotherapy, and Tremelimumab Monotherapy in

Subjects With Metastatic or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma [Internet]. Available from:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02340975>

278. NCT02718417-A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTICENTER, PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH AND/OR FOLLOWING CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED EPITHELIAL OVARIAN CANCER JAVELIN OVARIA [Internet]. Available from:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02718417>
279. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040–51.
280. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2006–17.
281. Reck M, Luft A, Szczesna A, Havel L, Kim SW, Akerley W, et al. Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(31):3740–8.
282. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): A randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):908–18.
283. Robert C, Mateus C. [Drug therapy of melanoma: anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies]. *Bull Acad Natl Med* [Internet]. 2014 Feb [cited 2019 Dec 3];198(2):297–308. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26263705>
284. Robert C, Long G V., Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372(4):320–30.

285. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, Lantuejoul S, Dô P, Bylicki O, et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):239–53.
286. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392(10142):123–33.
287. Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, Rao UNM, Cohen GI, Hamid O, et al. Phase III study of adjuvant ipilimumab (3 or 10 mg/kg) versus high-dose interferon Alfa-2b for resected high-risk melanoma: North American Intergroup E1609. *J Clin Oncol.* 2020;38(6):567–75.
288. Tarhini AA, Lee SJ, Li X, Rao UNM, Nagarajan A, Albertini MR, et al. E3611—A randomized phase II study of ipilimumab at 3 or 10 mg/kg alone or in combination with high-dose interferon-a2b in advanced melanoma. *Clin Cancer Res.* 2019;25(2):524–32.
289. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1824–35.
290. Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, Sosman JA, Slingluff CL, Lawrence DP, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):943–55.
291. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1345–56.

APÊNDICE A - ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Tabela 5 - Estratégia de busca

Base de dados	Estratégia de busca
CENTRAL (Cochrane Library)	<p>#1(Hypophysitis) OR (Hypopituitarism) OR (gh deficiency) OR (tsh deficiency) OR (acth deficiency) (Word variations have been searched)</p> <p>#2(secondary adrenal insufficiency) OR (hypogonadism) OR (prolactin) OR (hyperprolactinemia) (Word variations have been searched)</p> <p>#3#1 OR #2</p> <p>#4(ipilimumab) OR (MDX-010) OR (tremelimumab) OR (CP-675206) OR (nivolumab)</p> <p>#5(BMS-963558) OR (pembrolizumab) OR (MK-3475) OR (atezoliumab) OR (MPDL3280A)</p> <p>#6(avelumab) OR (MSB0010718C) OR (durvalumab) OR (MEDI4736) OR (PD-1)</p> <p>#7(PDL-1) OR (CTLA-4) OR (immune check point inhibitors)</p> <p>#8#4 OR #5 OR #6 OR #7</p> <p>#9#3 AND #8</p>
EMBASE	<p>#1 - hypophysitis:ti,ab,kw OR hypopituitarism:ti,ab,kw OR 'gh deficiency':ti,ab,kw OR 'tsh deficiency':ti,ab,kw OR 'acth deficiency':ti,ab,kw OR 'secondary adrenal insufficiency':ti,ab,kw OR hypogonadism:ti,ab,kw OR prolactin:ti,ab,kw OR hyperprolactinemia:ti,ab,kw</p> <p>#2 - ipilimumab:ti,ab,kw OR 'mdx 010':ti,ab,kw OR tremelimumab:ti,ab,kw OR 'cp 675206':ti,ab,kw OR nivolumab:ti,ab,kw OR 'bms 963558':ti,ab,kw OR pembrolizumab:ti,ab,kw OR 'mk 3475':ti,ab,kw OR atezoliumab:ti,ab,kw OR mpdl3280a:ti,ab,kw OR avelumab:ti,ab,kw OR msb0010718c:ti,ab,kw OR durvalumab:ti,ab,kw OR medi4736:ti,ab,kw OR 'pd 1':ti,ab,kw OR 'pdl 1':ti,ab,kw OR 'ctla 4':ti,ab,kw OR 'immune check point inhibitors':ti,ab,kw</p> <p>#1 AND #2</p>
SCOPUS	<p>(TITLE-ABS-KEY (<i>hypophysitis</i>) OR TITLE-ABS-KEY (<i>hypopituitarism</i>) OR TITLE-ABS-KEY (<i>gh</i> AND <i>deficiency</i>) OR TITLE-ABS-KEY (<i>tsh</i> AND <i>deficiency</i>) OR TITLE-ABS-KEY (<i>acth</i> AND <i>deficiency</i>) OR TITLE-ABS-KEY (<i>secondary</i> AND <i>adrenal</i> AND <i>insufficiency</i>) OR TITLE-ABS-KEY (<i>hypogonadism</i>) OR TITLE-ABS-KEY (<i>prolactin</i>) OR TITLE-ABS-KEY (<i>hyperprolactinemia</i>)) AND ((TITLE-ABS-KEY (<i>ipilimumab</i>) OR TITLE-ABS-KEY (<i>mdx-010</i>) OR TITLE-ABS-KEY (<i>tremelimumab</i>) OR TITLE-ABS-KEY (<i>cp-675206</i>) OR TITLE-ABS-KEY (<i>nivolumab</i>) OR TITLE-ABS-KEY (<i>bms-963558</i>) OR TITLE-ABS-KEY (<i>mk-3475</i>) OR TITLE-ABS-KEY (<i>atezolizumab</i>) OR TITLE-ABS-KEY (<i>mpdl3280a</i>) OR TITLE-ABS-KEY (<i>avelumab</i>) OR TITLE-ABS-KEY (<i>msb0010718c</i>) OR TITLE-ABS-KEY (<i>durvalumab</i>) OR TITLE-ABS-KEY (<i>medi4736</i>) OR TITLE-ABS-KEY (<i>pd-1</i>) OR TITLE-ABS-KEY (<i>pd-11</i>) OR TITLE-ABS-KEY (<i>ctla-4</i>) OR TITLE-ABS-KEY (<i>immune</i> AND <i>check</i> AND <i>point</i> AND <i>inhibitors</i>)))</p>
WEB OF SCIENCE	<p># 1 - Todos os campos: (Hypophysitis) <i>OR Todos os campos:</i> (Hypopituitarism) <i>OR Todos os campos:</i> (gh deficiency) <i>OR Todos os campos:</i> (tsh deficiency) <i>OR Todos os campos:</i> (acth deficiency) <i>OR Todos os campos:</i> (secondary adrenal insufficiency) <i>OR Todos os campos:</i> (hypogonadism) <i>OR Todos os campos:</i> (prolactin) <i>OR Todos os campos:</i> (hyperprolactinemia)</p> <p># 2 - Todos os campos: (ipilimumab) <i>OR Todos os campos:</i> (mdx 010) <i>OR Todos os campos:</i> (tremelimumab) <i>OR Todos os campos:</i> (cp 675206) <i>OR Todos os campos:</i> (nivolumab) <i>OR Todos os campos:</i> (bms 963558) <i>OR Todos os campos:</i> (pembrolizumab) <i>OR Todos os campos:</i> (mk 3475) <i>OR Todos os campos:</i> (mk 3475) <i>OR Todos os campos:</i> (mk 3475)</p>

Conclusão

Tabela 5 - Estratégia de busca

Base de dados	Estratégia de busca
	<p>campos: (atezolizumab) <i>OR</i> Todos os campos: (mpdl3280a) <i>OR</i> Todos os campos: (avelumab) <i>OR</i> Todos os campos: (msb0010718c) <i>OR</i> Todos os campos: (durvalumab) <i>OR</i> Todos os campos: (medi4736) <i>OR</i> Todos os campos: (pd-1) <i>OR</i> Todos os campos: (pd-L1) <i>OR</i> Todos os campos: (ctla-4) <i>OR</i> Todos os campos: (immune check point inhibitors)</p> <p>#1 AND #2</p>
PubMed (MEDLINE)	<p>((((((((((((((((((((((Hypophysitis) OR Hypopituitarism) OR Pituitary Insufficiency) OR Adenohypophyseal Hyposecretion) OR Anterior Pituitary Hyposecretion Syndrome) OR GH deficiency) OR TSH deficiency) OR Thyroid-Stimulating Hormone Deficiency) OR Thyroid Stimulating Hormone Deficiency) OR Thyroid-Stimulating Hormone Deficiencies) OR TSH Deficiencies) OR Hypothyroidism) OR Secondary Hypothyroidism) OR Central Hypothyroidism) OR ACTH deficiency) OR Secondary Adrenal Insufficiency) OR Adrenal Insufficiency) OR Hypoadrenalism) OR Adrenal Gland Hypofunction) OR Hypogonadism)) OR ((prolactin) OR hyperprolactinemia))) AND (((((((((((((((((((((((ipilimumab) OR MDX-010) OR tremelimumab) OR CP-675206) OR nivolumab) OR BMS-963558) OR pembrolizumab) OR MK-3475) OR atezolizumab) OR MPDL3280A) OR avelumab) OR MSB0010718C) OR durvalumab) OR MEDI4736) OR PD-1) OR PD-L1) OR ctla-4) OR immune check point inhibitors)</p>

APÊNDICE B – FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Título:

Revista:

Ano de publicação:

- Ano(s) de realização do estudo:

Autores:

Tipo de estudo:

Critérios de inclusão e exclusão:

Processo de recrutamento utilizado (ex: randomização)

Desfecho do estudo:

Multicêntrico (Sim/Não):

Tipo de câncer:

Tratamento

- Braço tratamento 1 (agente / dose / frequência):

- Braço tratamento 2 (agente / dose / frequência):

- Braço tratamento 3 (agente / dose / frequência):

Outras Endocrinopatias:

	Braço tratamento 1	Braço tratamento 2	Braço tratamento 3	Braço controle
Número total de sujeitos				
Idade (F/M)				
Sexo (F/M)				
Tempo de tratamento				
Tempo de follow-up				
Hipofisite				
- All grades				
- Grade > ou = 3				
Hipopituitarismo				
- All grades				
- Grade > ou = 3				
LDH > limite				
Sobrevida-global				
Taxa de resposta				

APÊNDICE C – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS PARA ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS

Tabela 6 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados do Canadá

Autor (ano)	Paciente	Sexo (F/M)	Idade Média (DP)	Idade Mediana (intervalo)	Neoplasia	Tratamento - np	Tempo de tratamento-Média (DP)	Doses realizadas	Sintomas	Alteração Hormonal	Alteração Imagem
Mahzari (2015)(64)	6	M	71,16 (12,17)	71 (55-88)	Melanoma - 6	Ipilimumab - 6	74,6	NR	Cefaleia - 5/6	ACTH - 6/6; TSH - 4/6; LH/FSH - 6/6;PRL baixa - 3/6	Aumento Hipófise - 4/6; Hiper captação - 4/6; Haste espessada - 2/6; Normal - 2/6
Assi (2013)(65)	1	M	54*		Melanoma	Ipilimumab	NR	3	Cefaleia	TSH	Sem informações específicas

Legenda: F: feminina; M: Masculino; DP: Desvio padrão; np: Número de pacientes

Tabela 7 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados do EUA

Autor (ano)	Paciente	Sexo (F/M)	Idade Média (DP)	Idade Mediana (intervalo)	Neoplasia	Tratamento - np	Tempo de tratamento-Média (DP)	Doses realizadas	Sintomas	Alteração Hormonal	Alteração Imagem
Acuna (2018)(66)	1	M	78*		Melanoma	Ipilimumab	NR	3	Fadiga; Cefaleia; Tontura; Náusea; Anorexia; Alteração visual	ACTH; TSH; LH/FSH; HipoNa	Aumento Hipófise; Haste espessada
Anderson (2013)(67)	1	F	72*		Melanoma	Ipilimumab	NR	4	Fadiga	ACTH; TSH; LH	Normal
Barnard (2012)(68)	1	F	53*		Melanoma	Ipilimumab	63	3	Cefaleia	ACTH	Aumento Hipófise
Blansfield (2005)(69)	8	M - 8	58,5 (8,12)	60,5 (46-70)	Melanoma - 6; Renal - 2	Ipilimumab - 8	NR	6	Fadiga - 7/8; Cefaleia - 3/8; Queda libido - 2/8	ACTH - 8/8; TSH - 8/8; LH/FSH - 5/8; PRL baixa - 2/8	Aumento Hipófise - 7/8; Sela vazia - 1
Carpenter (2009)(70)	3	1/2	57 (8,54)	58 (48-65)	Melanoma - 3	Ipilimumab - 3	NR	3	Fadiga 1/3; Cefaleia - 1/3; Alterações visuais - 1/3; Anorexia - 2/3; Náuseas - 2/3	ACTH - 3/3; TSH - 2/3; LH/FSH - 2/3	Aumento Hipófise 3/3
Caturegli (2016)(43)	1	F	79*		Mesotelioma pleural	Tremelimumab	21	3	Fadiga; Náusea/vômitos; Alterações gastrointestinais	ACTH; TSH; HipoNa	Aumento Hipófise; Área de necrose
Chang (2017)(71)	1	F	56*		Melanoma	Ipilimumab + Nivolumab	150	NR	Fadiga	TSH	Aumento Hipófise; Haste espessada
Chang (2019)(72)	1	F	31*		Pulmão	Nivolumab	365	NR	Fadiga; Náusea/vômito; Anorexia; Alterações gastrointestinais	ACTH; LH/FSH	Sela vazia

Continuação

Tabela 7 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados do EUA

Autor (ano)	Paciente	Sexo (F/M)	Idade Média (DP)	Idade Mediana (intervalo)	Neoplasia	Tratamento - np	Tempo de tratamento- Média (DP)	Doses realizadas	Sintomas	Alteração Hormonal	Alteração Imagem
Chodakiewitz (2014)(73)	3	F - 3	76,3 (5,68)	78 (70-81)	Melanoma - 3	Ipilimumab - 3	NR	3	Fadiga - 2/3; Cefaleia - 1/3; Alterações visuais - 1/3	ACTH - 2/3; TSH - 2/3; HipoNa - 1/3	Aumento Hipófise - 2/3; Hiper captação - 3/3; Espessamento infundíbulo - 1/3
Dillard (2010)(74)	2	M-2	65 (14,14)	65 (65-75)	Próstata - 2	Ipilimumab - 2	28 / NR	4	Fadiga 2/2; Cefaleia - 2/2; Alteração estado mental - 1/1; Alterações visuais - 1/1; Anorexia - 1/1; Queda libido - 1/1	ACTH - 2/2; TSH - 2/2; LH/FSH - 2/2; DI - 1/2	Aumento Hipófise - 1/2; Hiper captação 1/2; Normal - 1/2
Domingo-Musibay (2018)(75)	1	M	73*		Carcinoma sebáceo	Pembrolizumab	300	NR	Fadiga; Hipotensão postural	ACTH	NR
Erra (2019)(76)	1	M	31*		Melanoma	Ipilimumab	NR	4	Cefaleia	ACTH; TSH	Aumento Hipófise
Faje (2018)(77)	98	31/67	63,4		Melanoma	Ipilimumab	68,6	4,5 / NR: 4	Fadiga 61/98; Cefaleia - 71/98; Náusea/anorexia - 39/98; Tontura - 11/98; Alteração estado mental - 9/98; HipoNa - 41/97	ACTH - 50/87; TSH - 76/98; LH/FSH - 58/70; GH - 5/30; PRL alta - 5/49; PRL baixa - 25/49; DI - 0/98	Aumento Hipófise 84/95

Continuação**Tabela 7 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados do EUA**

Autor (ano)	Paciente	Sexo (F/M)	Idade Média (DP)	Idade Mediana (intervalo)	Neoplasia	Tratamento - np	Tempo de tratamento-Média (DP)	Doses realizadas	Sintomas	Alteração Hormonal	Alteração Imagem
Iwana (2014)(33)	7	2/5	69,42 (13,73)	71 (40-82)	Melanoma - 6; Próstata - 1	Ipilimumab - 7	88	5,28	Fadiga - 4/7; Cefaleia - 3/7; Alterações visuais - 1/7	ACTH - 5/7; TSH - 6/7; LH/FSH - 3/7; GH - 3/7	Normal - 2/6
Kotwal (2015)(78)	1	M	68*		Melanoma	Ipilimumab	NR	3	Fadiga; Cefaleia; Alterações visuais; Anorexia; Queda de libido	ACTH; LH/FSH; PRL baixa	Aumento Hipófise; Hiper captação
Kuru (2017)(79)	1	F	83*		Melanoma	Nivolumab	NR	NR	Alteração estado mental	ACTH	Sem exame
Majchel (2015)(80)	1	F	47*		Melanoma	Ipilimumab	NR	3	Cefaleia		Aumento hipófise
Min (2012)(81)	7	M	54,71 (12,64)	52 (43-80)	Melanoma - 7	Ipilimumab - 7	69	3,14	Fadiga - 3/7; Cefaleia - 1/7; Mal-estar - 5/7; Anorexia - 1/7; Febre - 1/7	ACTH - 7/7; TSH - 2/7; LH/FSH - 5/7; HipoNa - 1/7	Aumento hipófise - 2/7; Normal - 5/7
Min (2015)(41)	25	6/19	NR		Melanoma	Ipilimumab	63	NR	NR	ACTH - 22/25; TSH - 22/25; LH/FSH - 15/20; GH - 3/7; PRL alta - 1/9; PRL baixa - 4/9; HipoNa - 14/25	Aumento hipófise 14/25
Nagasaka (2018)(82)	3	M - 3	58,66 (8,5)	59 (50-67)	Orofaringe - 1; Oral - 1; Pulmão - 1	Nivolumab -2; Pembrolizumab - 1	NR	6,66	Fadiga - 3/3	ACTH - 3/3; HipoNa - 3/3	NR - 1/3; Normal - 2/2

Continuação**Tabela 7 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados do EUA**

Autor (ano)	Paciente	Sexo (F/M)	Idade Média (DP)	Idade Mediana (intervalo)	Neoplasia	Tratamento - np	Tempo de tratamento-Média (DP)	Doses realizadas	Sintomas	Alteração Hormonal	Alteração Imagem
Nallapaneni (2014)(83)	1	M	60*		Melanoma	Ipilimumab	NR	4	Tontura; Náusea/vômitos	ACTH, TSH; LH/FSH; GH, PRL baixa; HipoNa, DI	Normal
Neril (2017)(84)	1	M	52*		Pulmão	Nivolumab	NR	9	Fadiga; Anorexia	ACTH	Normal
Norwood (2019) (13)	1	F	47*		Melanoma	Ipilimumab + Nivolumab	42	3	Fadiga; Cefaleia	ACTH; TSH; LH/FSH; HipoNa	Aumento Hipófise; Haste espessada
Oh (2019)(85)	1	F	57*		Endometrial	Ipilimumab + Nivolumab	126	3	NR	NR	NR
Rai (2020)	1	M	52*		Renal	Nivolumab	180	NR	Fadiga, Anorexia; Tontura	ACTH; HipoNa	NR
Ramani (2019)(86)	1	M	66*		Melanoma	Nivolumab + Ipilimumab	35	NR	Fadiga; Cefaleia; Anorexia; Náusea/vômito	ACTH; HipoNa	Normal
Ryder (2014)(87)	19	9/10	66,5 (9,1)	68,5 (43- 80)	Melanoma - 19	Ipilimumab - 19	61,76	5,35	Fadiga - 11/19; Cefaleia - 5/19; Alteração estado mental - 2/19; Alterações visuais - 1/19; Anorexia - 3/19; Náusea/vômitos - 3/19	NR - 7/19; Aumento Hipófise - 6/12; Hiper captação - 3/12; Haste espessada - 1/12; Sela-vazia - 1/12; Espessamento infundíbulo - 1/12; Normal - 3/19	

Conclusão

Tabela 7 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados do EUA

Autor (ano)	Paciente	Sexo (F/M)	Idade Média (DP)	Idade Mediana (intervalo)	Neoplasia	Tratamento - np	Tempo de tratamento-Média (DP)	Doses realizadas	Sintomas	Alteração Hormonal	Alteração Imagem
Shaw (2007)(88)	1	M			Melanoma	Tremelimumab	90	1	Fadiga; Cefaleia; Queda libido	TSH; LH/FSH; PRL baixa	Aumento Hipófise
Snyders (2019)(89)	15	3/12	66,8 (10,5)	69 (50-87)	Melanoma - 15	Ipilimumab - 15	NR	3	Fadiga - 9/15; Cefaleia - 13/15; Alterações visuais - 4/15; Queda libido - 2/15;	ACTH - 13/13; TSH - 12/12; LH/FSH - 8/8; HipoNa - 5/15	NR - 1/15; Aumento Hipófise - 12/14
Sum (2018)(90)	1	M	58*		Melanoma	Nivolumab + Ipilimumab	NR	3	Mal-estar	ACTH	Aumento Hipófise
Thapi (2019)(91)	1	M	77*		Renal	Nivolumab + Ipilimumab	21	NR	Fadiga; Queda libido	ACTH; PRL alta	Normal
Valecha (2017)(92)	1	F	48*		Pulmão	Nivolumab + Ipilimumab	NR	2	Cefaleia; Anorexia; Náusea/vômitos	ACTH; PRL alta	Aumento Hipófise; Haste espessada
Wallace (2018)(93)	1	M	65*		Melanoma	Ipilimumab	90	NR	Cefaleia; Náusea/vômitos	ACTH; TSH; LH/FSH	Aumento Hipófise
Wilson (2016)(94)	1	M	73*		Melanoma	Ipilimumab	63	3	Cefaleia	ACTH; TSH; LH/FSH	Aumento Hipófise

Legenda: F: feminina; M: Masculino; DP: Desvio padrão; np: Número de pacientes; *:Idade do paciente

Tabela 8 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados do Brasil

Autor (ano)	Paciente	Sexo (F/M)	Idade Média (DP)	Idade Mediana (intervalo)	Neoplasia	Tratamento - np	Tempo de tratamento-Média (DP)	Doses realizadas	Sintomas	Alteração Hormonal	Alteração Imagem
Araújo (2015)(32)	1	M	60*		Melanoma	Ipilimumab	NR	4	Cefaleia; Fadiga	ACTH; TSH; LH/FSH	Aumento Hipófise

Legenda: F: feminina; M: Masculino; DP: Desvio padrão; np: Número de pacientes; *:Idade do paciente

Tabela 9 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados da China

Autor (ano)	Paciente	Sexo (F/M)	Idade Média (DP)	Idade Mediana (intervalo)	Neoplasia	Tratamento - np	Tempo de tratamento-Média (DP)	Doses realizadas	Sintomas	Alteração Hormonal	Alteração Imagem
Zeng (2017)(95)	1	M	44*		Renal	Nivolumab	180	12	Fadiga	ACTH; TSH	Hipercaptação
Zhu (2019)(96)	1	M	63*		Pulmão	Nivolumab	91	NR	Fadiga; Anorexia	ACTH; FSH/LH; PRL alta	Normal

Legenda: F: feminina; M: Masculino; DP: Desvio padrão; np: Número de pacientes; *:Idade do paciente

Tabela 10 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados de Israel

Autor (ano)	Paciente	Sexo (F/M)	Idade Média (DP)	Idade Mediana (intervalo)	Neoplasia	Tratamento - np	Tempo de tratamento-Média (DP)	Doses realizadas	Sintomas	Alteração Hormonal	Alteração Imagem
Percik (2019)(97)	14	10/04	58,57 (11,67)	58,5 (38-78)	Melanoma - 8; Ovário - 2; Mama - 1; Renal - 1; Gastro - 1; Trato urinário - 1	Pembrolizumab - 4; Nivolumab + Ipilimumab - 5; Durvalumab - 1; Ipilimumab - 1; Nivolumab - 1; Ipilimumab + Pembrolizumab - 1	197,14	NR	Fadiga - 14/14; Anorexia - 10/14; Náusea/vômitos - 6/14; Alterações gastrointestinais - 7/14	ACTH - 14/14; TSH - 0/14; LH/FSH - 0/11; PRL baixa - 1/8; PRL alta - 2/8	NR - 4/14; Normal - 7/10

Legenda: F: feminina; M: Masculino; DP: Desvio padrão; np: Número de pacientes; *:Idade do paciente; NR: não relatada

Tabela 11 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados do Japão

Autor(ano)	Paciente	Sexo (F/M)	Idade Média (DP)	Idade Mediana (intervalo)	Neoplasia	Tratamento - np	Tempo de tratamento-Média (DP)	Doses realizadas	Sintomas	Alteração Hormonal	Alteração Imagem
Ariyasu (2017)(98)	5	M - 5	60,8 (11,45)	66 (52-74)	Pulmão - 5	anti-PD1 - 3; anti-PD1 ou anti-PDI + CTLA4 - 2	NR	NR	Fadiga - 5/5; Anorexia - 5/5; Náusea ou vômitos - 3/5	ACTH - 5/5; TSH - 0/5; LH/FSH - 2/5; GH - 0/5; PRL baixa - 0/5	Normal - 4/5; Necrose - 1/5
Ariyasu (2018)(99)	1	F	60*		Melanoma	Nivolumab / Ipilimumab	168//88	8//2	Fadiga	ACTH; HipoNa; Eosino	Normal

Continuação**Tabela 11 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados do Japão**

Autor (ano)	Paciente	Sexo (F/M)	Idade Média (DP)	Idade Mediana (intervalo)	Neoplasia	Tratamento - np	Tempo de tratamento-Média (DP)	Doses realizadas	Sintomas	Alteração Hormonal	Alteração Imagem
Bekki (2020)(100)	1	F	69*		Cecal	Pembrolizumab	NR	2	Fadiga	ACTH	Normal
Furubayashi (2018)(101)	1	M	63*		Renal	Nivolumab	NR	14	Mal-estar; Anorexia; Alteração consciência	ACTH; HipoNa; Eosino	Normal
Hihara (2019)(102)	1	M	75*		Carcinoma células escamosas	Nivolumab	NR	8	Mal-estar	ACTH	Normal
Kagoshima (2019)(103)	2	M - 2	60,5 (10,6)	60,5 (53-68)	Carcinoma células escamosas - 2	Nivolumab - 2	NR; 150	11	Fadiga - 1/2	ACTH - 2/2	Normal - 2/2
Kanie (2018)(104)	2	M - 2	46,5 (17,67)	46,5 (34-59)	Pulmão - 2	Atezolizumab - 2	378	18,5	Mal-estar - 2/2; Anorexia - 2/2; Alterações gastro-intestinais - 1/2	ACTH - 2/2; Eosino - 2/2	Atrofia - 1/2; Normal - 1/2
Kitajima (2017)(105)	2	1/1	68,5 (4,94)	68,5 (65-72)	Melanoma - 2	Nivolumab; Ipilimumab + Nivolumab	NR	13; 13//2	Mal-estar-1/2; Tontura - 1/2; Febre1/2	ACTH - 2/2; Eosino - 2/2	Normal - 2/2
Matsuo (2020)(106)	1	M	60*		Carcinoma células escamosas	Nivolumab	120	8	Fadiga; Mal-estar	ACTH; PRL alta	

Continuação**Tabela 11 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados do Japão**

Autor (ano)	Paciente	Sexo (F/M)	Idade Média (DP)	Idade Mediana (intervalo)	Neoplasia	Tratamento - np	Tempo de tratamento-Média (DP)	Doses realizadas	Sintomas	Alteração Hormonal	Alteração Imagem
Mishima (2019)(107)	1	M	39*		Pulmão	Nivolumab	110	7	Anorexia; Alterações gastrointestinais; Febre	ACTH; HipoNa	Normal
Mori (2018)(108)	1	M	67*		Pulmão	Atezolizumab	365	NR	Alteração visual	ACTH; TSH; PRL alta	Normal
Ohara (2018)(109)	1	F	71*		Pulmão	Nivolumab	NR	17	Fadiga; Anorexia	ACTH; HipoNa	Aumento Hipófise; Haste espessada
Ohara (2019)(110)	1	F	60*		Pulmão	Nivolumab	90	NR	Fadiga; Anorexia	ACTH; HipoNa	Atrofia
Okahata (2019)(111)	1	F	66*		Mama	Nivolumab	180	0	Fadiga	ACTH; HipoNa; Eosino	Normal
Okano (2016)(112)	1	M	65*		Melanoma	Nivolumab	NR	6	Fadiga; Anorexia	ACTH; PRL baixa; HipoNa; Eosino	Aumento Hipófise; Hipercaptação; Haste espessada
Sakaguchi (2019)(113)	1	F	39*		Melanoma	Ipilimumab / nivolumab?	NR	2	Fadiga, anorexia	ACTH; HipoNa; Eosino	NR
Sato (2019)(114)	1	M	50*		Pulmão	Nivolumab	252	20	Anorexia; Náusea/vômitos	ACTH; HipoNa	Normal

Continuação**Tabela 11 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados do Japão**

Autor (ano)	Paciente	Sexo (F/M)	Idade Média (DP)	Idade Mediana (intervalo)	Neoplasia	Tratamento - np	Tempo de tratamento-Média (DP)	Doses realizadas	Sintomas	Alteração Hormonal	Alteração Imagem
Seki (2017)(115)	1	F	42*		Pulmão	Nivolumab	NR	5	Fadiga; Anorexia; Náusea/Vômitos	ACTH; PRL alta; HipoNa; Eosino	Normal
Sekizaki (2019)(116)	1	M	63*		Renal	Nivolumab	133	8	Sem sintomas	ACTH	Normal
Suzuki (2019)(117)	5	M	68,4 (13)	72 (52-85)	Renal - 5	Nivolumab - 5	115,6	6,2	Fadiga - 5/5; Anorexia - 5/5	ACTH - 5/5; HipoNa - 2/5; Eosino - 4/5	Normal - 5/5
Takamatsu (2019)(118)	1	F	67*		Renal	Nivolumab + Ipilimumab	NR	3	Fadiga; Anorexia; Náusea/vômitos	ACTH; TSH; HipoNa	Aumento Hipófise
Takaya (2017)(119)	1	M	55*		Pulmão	Nivolumab	NR	12	Fadiga; Anorexia	ACTH; HipoNa	Normal
Takebayashi (2018)(120)	1	M	54*		Melanoma	Nivolumab	NR	NR	Fadiga; Anorexia	ACTH	Normal
Takeno (2019)(121)	1	F	70*		Melanoma	Nivolumab	330	15	Mal-estar; Anorexia	ACTH; HipoNa	Normal
Tanaka (2017)(122)	1	F	70*		Melanoma	Ipilimumab	56	4	Fadiga; Cefaleia; Alterações visuais; Náusea/vômitos	ACTH; TSH; LH/FSH	Aumento Hipófise; Hiper captação; Haste espessada

Conclusão**Tabela 11 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados do Japão**

Autor (ano)	Paciente	Sexo (F/M)	Idade Média (DP)	Idade Mediana (intervalo)	Neoplasia	Tratamento - np	Tempo de tratamento-Média (DP)	Doses realizadas	Sintomas	Alteração Hormonal	Alteração Imagem
Tanaka (2020)(123)	1	F	64*		Pulmão	Pembrolizumab	NR	8	Fadiga; Anorexia	ACTH; HipoNa	Hipercaptação
Tsukizawa (2018)(124)	1	M	33*		Pulmão	Nivolumab	NR	10	Fadiga; Alterações gastrointestinais	ACTH	NR
Yamagata (2019)(125)	1	M	62*		Pulmão	Pembrolizumab	NR	5	Fadiga; Anorexia	ACTH; PRL alta	Normal

Legenda: F: feminina; M: Masculino; DP: Desvio padrão; np: Número de pacientes; *:Idade do paciente; NR: não relatada

Tabela 12 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados de Taiwan

Autor (ano)	Paciente	Sexo (F/M)	Idade Média (DP)	Idade Mediana (intervalo)	Neoplasia	Tratamento - np	Tempo de tratamento-Média (DP)	Doses realizadas	Sintomas	Alteração Hormonal	Alteração Imagem
Lin (2018)(126)	7	3/4	12,55)	73 (47-78)	Pulmão - 3; Urotelial - 1; Melanoma - 1; Ducto biliar - 1; Cervical - 1	Nivolumab - 1; Anti-PDL-1 ou CTLA4 - 1; Pembrolizumab - 3; Anti-PD-1 - 1; Anti-PD-1 + CTLA4 seguido por Anti-PD1 - 1	161	6,4	Fadiga - 2/7; Cefaleia - 1/7; Alteração estado mental - 1/7; Anorexia - 3/7; Náusea/vômitos - 1/7	ACTH - 7/7; TSH - 3/7; LH/FSH - 1/7	Normal - 7/7

Legenda: F: feminina; M: Masculino; DP: Desvio padrão; np: Número de pacientes; *:Idade do paciente; NR: não relatada

Tabela 13 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados da Alemanha

Autor (ano)	Paciente	Sexo (F/M)	Idade Média (DP)	Idade Mediana (intervalo)	Neoplasia	Tratamento - np	Tempo de tratamento- Média (DP)	Doses realizadas	Sintomas	Alteração Hormonal	Alteração Imagem
Dick (2014)(127)	1	M	77*		Melanoma	Ipilimumab	365	3	Fadiga; Náusea/vômitos	NR	NR
Hartmann (2020)(128)	4	M	64,25 (6,39)	62,5 (59-73)	Renal - 1; Melanoma- 4	Nivolumab - 1; Ipilimumab - 1; Ipilimumab + Nivolumab - 2	90; NR-3	14,75	Fadiga - 2/4; Cefaleia - 2/4; Alteração estado mental - 1/4; Anorexia - 1/4	ACTH - 1/4; TSH - 1/4; LH/FSH - 1/4; HipoNa:2/4	Aumento Hipófise - 3/4; Hiper captação - 2/4
Kaehler (2009)(129)	1	M	65*		Melanoma	Ipilimumab	NR	7	Cefaleia, alterações visuais, tontura, náusea/vômitos	ACTH; TSH; LH/FSH	Aumento Hipófise
Lammert (2013)(130)	7	1/6	65 (14,02)	71 (38-78)	Melanoma - 5; Próstata - 2	Ipilimumab - 7	88	3	Fadiga - 1/7; Mal-estar - 1/7; Cefaleia - 2/7; Queda libido - 1/7; Tontura - 1/7; Náuseas - 1/7; Alterações gastrintestinais - 2/7; Febre - 1/7	ACTH - 7/7; TSH - 5/7; LH/FSH - 5/7; GH - 1/7; PRL baixa - 3/7; HipoNa - 2/2	NR - 1/7; Normal - 2/6

Legenda: F: feminina; M: Masculino; DP: Desvio padrão; np: Número de pacientes; *:Idade do paciente; NR: não relatada

Tabela 14 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados da Bélgica

Autor (ano)	Paciente	Sexo (F/M)	Idade Média (DP)	Idade Mediana (intervalo)	Neoplasia	Tratamento - np	Tempo de tratamento-Média (DP)	Doses realizadas	Sintomas	Alteração Hormonal	Alteração Imagem
Marlier (2014)(131)	4	1/3	52 (20,41)	53,5 (26 - 75)	Melanoma - 4	Ipilimumab - 4	18,25	2,75	Fadiga - 1/4; Cefaleia - 2/4; Alterações visuais - 1/4; Queda de libido - 1/4; Alterações gastrointestinais - 1/4	ACTH - 4/4; TSH - 3/4; FSH/LH - 1/4	Aumento Hipófise - 2/2; Normal - 2/2
Pierrard (2019)(132)	1	M	76*		Renal	Nivolumab		9	Fadiga; Anorexia; Náusea/vômitos	ACTH; HipoNa	Normal

Legenda: F: feminina; M: Masculino; DP: Desvio padrão; np: Número de pacientes; *:Idade do paciente; NR: não relatada

Tabela 15 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados da Espanha

Autor (ano)	Paciente	Sexo (F/M)	Idade Média (DP)	Idade Mediana (intervalo)	Neoplasia	Tratamento - np	Tempo de tratamento-Média (DP)	Doses realizadas	Sintomas	Alteração Hormonal	Alteração Imagem
Oristrell (2018)(133)	1	F	30*		Mama	Pembrolizumab	210	NR	Dor torácica; Hipotensão	ACTH; HipoNa	Normal

Legenda: F: feminina; M: Masculino; DP: Desvio padrão; np: Número de pacientes; *:Idade do paciente; NR: não relatada

Tabela 16 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados da França

Autor (ano)	Paciente	Sexo (F/M)	Idade Média (DP)	Idade Mediana (intervalo)	Neoplasia	Tratamento - np	Tempo de tratamento-Média (DP)	Doses realizadas	Sintomas	Alteração Hormonal	Alteração Imagem
Albarel (2015)(134)	15	04/11	62,46 (12,98)	64 (31-77)	Melanoma - 15	Ipilimumab - 15	66,93 (39,91)	3	Fadiga - 10/15; Cefaleia - 12/15; Queda libido - 3/15; Tontura - 2/15	ACTH - 10/15; TSH - 12/15; LH/FSH - 11/14; GH - 2/7; PRL baixa - 3/8	Aumento Hipófise - 7/14; Hipercaptção - 11/14; Haste espessada - 2/14
Albarel (2019)(135)	1	M	62*		Melanoma	Ipilimumab	NR	2	Cefaleia; Fadiga, Náusea; Tontura, Vômitos; Redução da libido	ACTH; TSH; LH/FSH; PRL baixa; HipoNa	Aumento hipófise
Plaçais (2019)(136)	1	F	61*		Melanoma	Nivolumab + Ipilimumab	NR	2	Febre	ACTH; TSH; HipoNa	Normal

Legenda: F: feminina; M: Masculino; DP: Desvio padrão; np: Número de pacientes; *:Idade do paciente; NR: não relatada

Tabela 17 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados da Grécia

Autor (ano)	Paciente	Sexo (F/M)	Idade Média (DP)	Idade Mediana (intervalo)	Neoplasia	Tratamento - np	Tempo de tratamento-Média (DP)	Doses realizadas	Sintomas	Alteração Hormonal	Alteração Imagem
Deligiorgi (2020)(137)	1	M	60*		Pulmão	Nivolumab	150	8	Alteração estado mental; Anorexia; Náusea/vômitos	DI	Hipercaptção
Kastrisiou (2017)(138)	1	M	58*		Pulmão	Nivolumab	NR	11	Fadiga; Anorexia; Alterações gastrointestinais	ACTH	Normal

Legenda: F: feminina; M: Masculino; DP: Desvio padrão; np: Número de pacientes; *:Idade do paciente; NR: não relatada

Tabela 18 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados da Holanda

Autor (ano)	Local	Paciente	Sexo (F/M)	Idade Média (DP)	Idade Mediana (intervalo)	Neoplasia	Tratamento - np	Tempo de tratamento-Média (DP)	Doses realizadas	Sintomas	Alteração Hormonal	Alteração Imagem
Bot (2013)(139)	Holanda	1	M	53*		Melanoma	Ipilimumab	NR	3	Cefaleia	TSH; LH/FSH; DI	Aumento Hipófise; Espessamento Infundíbulo

Legenda: F: feminina; M: Masculino; DP: Desvio padrão; np: Número de pacientes; *:Idade do paciente; NR: não relatada

Tabela 19 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados da Itália

Autor (ano)	Paciente	Sexo (F/M)	Idade Média (DP)	Idade Mediana (intervalo)	Neoplasia	Tratamento - np	Tempo de tratamento-Média (DP)	Doses realizadas	Sintomas	Alteração Hormonal	Alteração Imagem
Brilli (2017)(140)	9	5/4	60,11 (8,49)	63 (50-70)	Melanoma - 9	Ipilimumab - 9	93,33	3,22	Fadiga - 4/9; Mal-estar - 3/9; Cefaleia - 7/9; Náuseas - 2/9	ACTH - 9/9; TSH - 6/9; LH/FSH - 7/9; GH - 1/9; PRL - 4/4	Aumento Hipófise - 4/7; Necrose - 1/7; Sela vazia 1/7; Normal - 2/7
Lanzolla (2019)(141)	1	M	69*		Pulmão	Atezolizumab	84	4	Náusea/vômitos	ACTH; LH/FSH	NR
Lupi (2019)(142)	4	1/4	54,75 (10,78)	55 (44-65)	Pulmão - 2; Melanoma - 2	Atezolizumab - 1; Nivolumab - 1; Pembrolizumab - 1; Ipilimumab + Nivolumab - 1	NR	5	Fadiga - 1/4; Cefaleia - 1/4; Tontura - 1/4; Náusea/vômitos - 1/4	ACTH - 4/4; LH/FSH - 2/4; HipoNa - 4/4	Normal - 4/4

Legenda: F: feminina; M: Masculino; DP: Desvio padrão; np: Número de pacientes; *:Idade do paciente; NR: não relatada

Tabela 20 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados de Portugal

Autor (ano)	Paciente	Sexo (F/M)	Idade Média (DP)	Idade Mediana (intervalo)	Neoplasia	Tratamento - np	Tempo de tratamento-Média (DP)	Doses realizadas	Sintomas	Alteração Hormonal	Alteração Imagem
Marques (2015)(143)	1	F	53*		Melanoma	Ipilimumab	NR	3	Fadiga; Cefaleia; Náusea/vômitos	ACTH; TSH; LH/FSH	Aumento Hipófise; Haste espessada
Martins Machado (2019)(144)	1	M	45*		Pulmão	Nivolumab	NR	33	Fadiga; Alteração estado metal	ACTH; PRL alta	Normal

Legenda: F: feminina; M: Masculino; DP: Desvio padrão; np: Número de pacientes; *:Idade do paciente; NR: não relatada

Tabela 21 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados do Reino Unido

Autor (ano)	Paciente	Sexo (F/M)	Idade Média (DP)	Idade Mediana (intervalo)	Neoplasia	Tratamento - np	Tempo de tratamento-Média (DP)	Doses realizadas	Sintomas	Alteração Hormonal	Alteração Imagem
Juszczak (2012)(145)	1	M	59*		Melanoma	Ipilimumab	NR	NR	Fadiga; Cefaleia; Queda libido	ACTH; TSH; LH/FSH; PRL baixa	Aumento hipófise
Wei (2019)(146)	6	2/4	56,6 (10,7)	53 (49-77)	Melanoma - 6/6	Ipilimumab - 5/6; Pembrolizumab - 1/6	NR	8,5	Fadiga - 1/6; Cefaleia - 2/6; Náusea/vômitos 2/6	ACTH - 5/5; TSH - 4/4; LH/FSH - 3/3;	NR - 3/6; Normal - 3/6

Legenda: F: feminina; M: Masculino; DP: Desvio padrão; np: Número de pacientes; *:Idade do paciente; NR: não relatada

Tabela 22 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados da República Tcheca

Autor (ano)	Paciente	Sexo (F/M)	Idade Média (DP)	Idade Mediana (intervalo)	Neoplasia	Tratamento - np	Tempo de tratamento-Média (DP)	Doses realizadas	Sintomas	Alteração Hormonal	Alteração Imagem
Malikova (2018)(147)	5	F	56,4 (10,21)	60 (39-64)	Melanoma - 5	Ipilimumab - 2; Pembrolizumab - 1; Medicação cega - 2	NR	4; NR - 4	Fadiga - 4/5 ; Cefaleia - 4/5; Anorexia - 1/5; Tontura - 1/5; Alterações gastrointestinais - 1/5; Febre - 1/5	ACTH - 5/5; TSH - 2/5; LH/FSH - 2/3; GH - 1/2; PRL baixa - 1/2	Aumento Hipófise - 3/5; Hipercaptação - 1/5; Espessamento infundíbulo - 2/5; Normal - 1/5

Legenda: F: feminina; M: Masculino; DP: Desvio padrão; np: Número de pacientes; *:Idade do paciente; NR: não relatada

Tabela 23 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados da Romênia

Autor (ano)	Paciente	Sexo (F/M)	Idade Média (DP)	Idade Mediana (intervalo)	Neoplasia	Tratamento - np	Tempo de tratamento-Média (DP)	Doses realizadas	Sintomas	Alteração Hormonal	Alteração Imagem
Ilie (2019)(148)	1	M	80*		Melanoma	Ipilimumab + Nivolumab OU Nivolumab + Placebo	373	NR	Fadiga; Cefaleia; Anorexia; Náuseas/vômitos	ACTH	Sela vazia

Legenda: F: feminina; M: Masculino; DP: Desvio padrão; np: Número de pacientes; *:Idade do paciente; NR: não relatada

Tabela 24 - Características gerais dos casos relatados nos trabalhos revisados da Austrália

Autor (ano)	Paciente	Sexo (F/M)	Idade Média (DP)	Idade Mediana (intervalo)	Neoplasia	Tratamento - np	Tempo de tratamento-Média (DP)	Doses realizadas	Sintomas	Alteração Hormonal	Alteração Imagem
De Sousa (2018)(47)	9	3/6	59,3 (8,5)	56 (54-64)	Melanoma - 9	Ipilimumab - 9	86,33 (24,41)	NR	Sem informação individual	ACTH - 9/9; TSH - 9/9; LH/FSH - 5/9; GH - 3/9; PRL reduzida - 2/9	Aumento Hipófise - 1/9; Normal - 4/9
Gunawan (2018)(20)	1	M	73*		Melanoma	Ipilimumab + Nivolumab	21	2	Cefaleia; Alteração visual transitória; Mialgia; Fadiga	Panhipopituitarismo + DI	
Hsieh (2017)(149)	1	M	66*		Melanoma	Pembrolizumab	NR	10	Náusea; Alteração estado mental	ACTH	Normal
Lam (2015)(42)	10	1/9	67,6 (10,2)	69 (54-84)	Melanoma - 10	Ipilimumab - 10	NR	3,6	Fadiga - 5/10; Cefaleia - 6/10; Anorexia - 3/10; Tontura - 2/10; Náuseas - 5/10; Alterações gastrointestinais - 2/10	ACTH - 10/10; TSH - 5/10; LH/FSH - 5/7; GH - 2/6; PRL alta - 7/8; HipoNa - 1/10	Aumento Hipófise - 4/2 ; Hiper captação - 2/10; Normal - 1/10
Rodrigues (2014)(150)	2	1/1	65,5 (3,5)	64,5 (62-67)	Melanoma - 2	Ipilimumab - 2	NR	3	Fadiga - 2/2; Cefaleia - 1/2; Anorexia - 1/2; Náusea/vômitos - 1/2; Alterações gastrointestinais 1/2	Insuficiência adrenal secundária; Hipotireoidismo secundário	
Tiu (2015)(151)	2	M - 2	35 (15,55)	35 (24-46)	Melanoma - 2	Ipilimumab - 2	NR	4	Cefaleia - 1/2; Queda libido - 1/2	ACTH - 2/2; TSH - 2/2; LH/FSH - 2/2	Aumento Hipófise - 1/2; Hiper captação - 1/2

Legenda: F: feminina; M: Masculino; DP: Desvio padrão; np: Número de pacientes; *:Idade do paciente; NR: não relatada

APÊNDICE D – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS PARA ANÁLISE DE INCIDÊNCIA

Tabela 25 - Características dos estudos de coorte

Autor	Data	local	Câncer	Medicação	População	Hipofisite	Incidência Hipofisite	Hipopituitarismo	Incidência Hipopituitarismo	A/D
Albarel(31)	2015	França	Melanoma	Ipilimumab	131	15	11,45	0	0,00	D
Alexander(152)	2014	Australia	Melanoma	Ipilimumab	104	2	1,92	6	5,77	A
Algazi(153)	2016	Multicêntrico: EUA e Espanha	Melanoma	Imunobiológicos	56	1	1,79	0	0,00	A
Archibald(154)	2019	EUA	Melanoma	Imunobiológicos	120	7	5,83	0	0,00	A
Ariyasu(98)	2017	Japão	Pulmão	Imunobiológicos	168	5	2,98	0	0,00	D
Attia (155)	2005	EUA	Melanoma	Ipilimumab	56	1	1,78	0	0	D
Bisschop(156)	2019	Holanda	Melanoma	Pembrolizumab	147	2	1,36	0	0,00	D
Bjornhart(157)	2019	Dinamarca	Pulmão	Anti-PD-1	118	6	5,08	0	0,00	D
Blansfield(69)	2005	EUA	Múltiplas neoplasias	Ipilimumab	163	8	4,91	0	0,00	D
Boudewijns(158)	2016	Holanda	Melanoma	Ipilimumab	48	1	2,08	0	0,00	A
Bowyer(159)	2016	Multicêntrico	Melanoma	Imunobiológicos	40	0	0,00	1	2,50	D
Brilli(140)	2017	Itália	Melanoma	Ipilimumab	273	9	3,30	0	0,00	D
Casajús(160)	2019	Espanha	Múltiplas neoplasias	Imunobiológicos	79	2	2,53	0	0,00	A
Cooksley(161)	2020	Inglaterra	Múltiplas neoplasias	Imunobiológicos	300	6	2,00	0	0,00	D
Corbaux(162)	2019	França	Múltiplas neoplasias	Imunobiológicos	410	6	1,46	0	0,00	A
Daly(163)	2016	Irlanda	Melanoma	Ipilimumab	84	1	1,19	6	7,14	A

Continua

Tabela 25 – características dos estudos de coorte

Autor	Data	local	Câncer	Medicação	População	Hipofisite	Incidência Hipofisite	Hipopituitarismo	Incidência Hipopituitarismo	A/D
De Sousa(47)	2018	Australia	Melanoma	Ipilimumab	46	9	19,57	0	0,00	D
Downey(164)	2007	EUA	Melanoma	Ipilimumab	139	13	9,35	0	0,00	D
Eigentler(165)	2014	Alemanha	Melanoma	Ipilimumab	196	4	2,04	0	0,00	D
El Majzoub(166)	2018	EUA	Múltiplas neoplasias	Imunobiológicos	628	18	2,87	0	0,00	D
Espanña(167)	2020	Espanha	Múltiplas neoplasias	Imunobiológicos	188	1	0,53	5	2,66	D
Fernandes - Ferreira(168)	2019	México	Múltiplas neoplasias	Imunobiológicos	70	2	2,86	0	0,00	D
Gibney(169)	2015	EUA	Melanoma	Nivolumab	33	2	6,06	0	0,00	D
Gutzmer(170)	2017	Alemanha	Melanoma	Anti-PD-1	41	1	2,44	0	0,00	D
Haratani(171)	2017	Japão	Pulmão	Nivolumab	134	1	0,75	0	0,00	A
Heppt(172)	2016	Alemanha	Melanoma	Imunobiológicos	33	2	6,06	0	0,00	A
Heppt(173)	2019	Alemanha	Melanoma	Imunobiológicos	64	5	7,81	0	0,00	D
Hofmann(174)	2016	Multicêntrico	Melanoma	Anti-PD-1	496	4	0,81	2	0,40	D
Hovart(175)	2015	EUA	Melanoma	Ipilimumab	298	17	5,70	0	0,00	D
Indini(176)	2018	Itália	Melanoma	Anti-PD-1	173	1	0,58	0	0,00	D
Itchins(177)	2017	Itália	Melanoma	Imunobiológicos	37	2	5,41	0	0,00	D
Johnson(178)	2015	EUA	Melanoma	Ipilimumab	35	2	5,71	0	0,00	D
josé(179)	2020	Espanha	Renal	Nivolumab	98	2	2,04	0	0,00	D
Karydis(180)	2016	Reino unido	Melanoma	Pembrolizumab	25	2	8,00	0	0,00	D
Kassi(181)	2019	Grécia	Melanoma	Imunobiológicos	339	29	8,55	0	0,00	A

Continuação

Tabela 25 – características dos estudos de coorte

Autor	Data	local	Câncer	Medicação	População	Hipofisite	Incidência Hipofisite	Hipopituitarismo	Incidência Hipopituitarismo	A/D
Kaur (182)	2019	EUA	Múltiplas neoplasias	Imunobiológicos	220	2	0,91	0	0	D
Khoja(183)	2015	Canadá	Melanoma	Ipilimumab	129	6	4,65	0	0,00	D
Koller(184)	2016	EUA	Melanoma	Ipilimumab	101	4	3,96	6	5,94	A
Koshkin(185)	2018	EUA	Renal	Nivolumab	41	1	2,44	0	0,00	D
Ksienski(186)	2019	Canadá	Pulmão	Pembrolizumab	190	1	0,53	0	0,00	D
Kuo(187)	2019	Taiwan	Pulmão	Imunobiológicos	119	1	0,84	0	0,00	A
Leroy(188)	2019	França	Melanoma	Ipilimumab	52	3	5,77	0	0,00	A
Lomax(189)	2018	Austrália	Melanoma	Pembrolizumab	41	2	4,88	0	0,00	D
Luke(190)	2015	EUA	Melanoma	Ipilimumab	32	2	6,25	0	0,00	D
Luke(61)	2013	Multicêntrico	Melanoma	Ipilimumab	39	2	5,13	0	0,00	D
Maker(191)	2006	EUA	Melanoma	Ipilimumab	46	8	17,39	0	0,00	D
Malikova(147)	2018	República Tcheca	Melanoma	Múltiplos Imunobiológicos	28	5	17,86	5	17,86	D
Mangana(192)	2019	Suíça	Melanoma	Ipilimumab	29	8	27,59	0	0,00	D
Min(41)	2015	EUA	Melanoma	Ipilimumab	187	25	13,37	0	0,00	D
Munchnik(193)	2019	EUA	Pulmão	Imunobiológicos	75	1	1,33	0	0,00	D
Numakura(194)	2019	Japão	Renal	Nivolumab	33	0	0,00	1	3,03	D
Percik(97)	2019	Israel	Múltiplas neoplasias	Imunobiológicos	1615	6	0,37	14	0,87	D
Peyrony(195)	2019	França	Múltiplas neoplasias	Imunobiológicos	139	2	1,44	1	0,72	D
Pollack(196)	2017	EUA	Melanoma	Combinada	80	6	7,50	0	0,00	D
Postow(197)	2013	EUA	Melanoma	Ipilimumab	33	1	3,03	0	0,00	D

Conclusão

Tabela 25 – características dos estudos de coorte

Autor	Data	local	Câncer	Medicação	População	Hipofisite	Incidência Hipofisite	Hipopituitarismo	Incidência Hipopituitarismo	A/D
Rogado(198)	2018	Espanha	Múltiplas neoplasias	Anti-PD-1	106	1	0,94	2	1,89	D
Ryder(87)	2014	EUA	Melanoma	Ipilimumab	211	19	9,00	0	0,00	D
Sato(114)	2018	Japão	Pulmão	Imunobiológicos	38	0	0,00	1	2,63	A
Schouten(199)	2017	Holanda	Pulmão	Nivolumab	248	4	1,61	0	0,00	D
Scott(200)	2018	Australia	Melanoma	Imunobiológicos	177	11	6,21	0	0,00	D
Snyders(89)	2019	EUA	Melanoma	Ipilimumab	117	15	12,82	0	0,00	D
Stoud(201)	2017	EUA	Múltiplas neoplasias	Nivolumab	87	1	1,15	0	0,00	A
Tachibana(202)	2019	Japão	Renal	Nivolumab	62	0	0,00	1	1,61	A
Taquin(203)	2018	França	Melanoma	Imunobiológicos	110	5	4,55	0	0,00	A
Valpione(204)	2018	Itália	Melanoma	Ipilimumab	140	10	7,14	0	0,00	D
Villa(205)	2017	EUA	Múltiplas neoplasias	Imunobiológicos	388	7	1,80	0	0,00	D
Vitale(206)	2018	Itália	Renal	Nivolumab	389	1	0,26	0	0,00	D
Wang(207)	2019	EUA	Melanoma	Combinada	344	9	2,62	0	0,00	A
Wei(146)	2019	Reino Unido	Melanoma	Imunobiológicos	51	6	11,76	0	0,00	D
Wen(208)	2016	China	Melanoma	Imunobiológicos	23	1	4,35	0	0,00	D
Wiater(209)	2013	Polônia	Melanoma	Ipilimumab	50	1	2,00	0	0,00	D
Wilgenhof(210)	2013	Bélgica	Melanoma	Ipilimumab	50	0	0,00	1	2,00	A

Legenda: A: Analítico; D: Descritivo

Tabela 26 – Características dos ensaios clínicos não randomizados

Autor	Data inclusão	Local	Neoplasia	Medicação	População tratada	Hipofisite	Incidência Hipofisite	Hipopituitarismo	Incidência Hipopituitarismo
Amin(211)	2012	EUA	Melanoma	Ipilimumab	46	8	17,39	1	2,17
Antonakaris(212)	2016	Multicêntrico	Próstata	Pembrolizumab	258	3	1,16	0	0,00
Bajor(213)	2010	EUA	Melanoma	Pembrolizumab	24	1	4,17	0	0,00
Balar(214)	2015	Multicêntrico	Urotelial	Pembrolizumab	370	1	0,27	1	0,27
Brohl(215)	2012	EUA	Melanoma	Ipilimumab	31	2	6,45	0	0,00
Chalmers(216)	2014	EUA	Pulmão	Ipilimumab	14	1	7,14	0	0,00
Freeman-keller(217)	2010	EUA	Melanoma	Nivolumab	148	1	0,68	0	0,00
Galsky(218)	2012	Multicêntrico	Urotelial	Ipilimumab	36	4	11,11	0	0,00
Garassino(219)	2014	Multicêntrico	Pulmão	Durvalumab	444	1	0,23	1	0,23
Haag(220)	2011	Alemanha	Melanoma	Ipilimumab	25	3	12,00	0	0,00
Herbst (221)	2015	Multicêntrico	Pulmão	Pembrolizumab	92	1	1,09	0	0,00
Hui(222)	2013	Multicêntrico	Pulmão	Pembrolizumab	101	6	5,94	0	0,00
Kanda(223)	2013	Japão	Pulmão	Nivolumab	24	1	4,17	0	0,00
Kirkwood(224)	2005	Multicêntrico	Melanoma	Tremelimumab	251	1	0,40	0	0,00
Le(225)	2009	EUA	Próstata	Ipilimumab	30	3	10,00	0	0,00
Long(226)	2015	Multicêntrico	Melanoma	Pembrolizumab	153	16	10,46	0	0,00
Madan(227)	2005	EUA	Próstata	Ipilimumab	30	4	13,33	0	0,00
Margolin(228)	2008	EUA	Melanoma	Ipilimumab	72	1	1,39	0	0,00
Matulonis(229)	2016	Multicêntrico	Ovário	Pembrolizumab	376	2	0,53	0	0,00
Middleton(230)	2017	Reino Unido	Pulmão	Pembrolizumab	60	2	3,33	0	0,00
Namikawa(231)	2015	Japão	Melanoma	Imunobiológicos	30	2	6,67	0	0,00
Nathan(232)	2016	Europa	Melanoma	Nivolumab	1008	6	0,60	6	0,60
NCT00796991(233)	2009	EUA	Melanoma	Ipilimumab	59	7	11,86	3	5,08
NCT00920907(234)	2009	EUA	Melanoma	Ipilimumab	75	4	5,33	2	2,67
NCT01611558(235)	2012	EUA	Ovário	Ipilimumab	40	5	12,50	5	12,50

Conclusão

Tabela 26 – Características dos ensaios clínicos não-randomizados

Autor	Data inclusão	Local	Neoplasia	Medicação	População tratada	Hipofisite	Incidência Hipofisite	Hipopituitarismo	Incidência Hipopituitarismo
NCT01810016(236)	2014	Multicêntrico	Melanoma	Ipilimumab	8	1	12,50	0	0,00
NCT02905266(237)	2016	Multicêntrico	Melanoma	Combinada	106	2	1,89	0	0,00
Ribas(238)	2002	EUA	Múltiplas neoplasias	Tremelimumab	39	0	0,00	1	2,56
Royal(239)	NR	EUA	Pâncreas	Ipilimumab	27	1	3,70	0	0,00
Sarnaik(240)	2004	EUA	Melanoma	Ipilimumab	75	0	0,00	11	14,67
Shoushtari(241)	2014	EUA	Melanoma	Imunobiológicos	64	8	12,50	0	0,00
Tarhini (242)	2017	EUA	Melanoma	Ipilimumab	30	2	6,67	0	0,00
Tawbi(243)	2015	Multicêntrico	Melanoma	Imunobiológicos	94	11	11,70	0	0,00
Van den Eertwegh(244)	2004	Holanda	Próstata	Ipilimumab	28	7	25,00	0	0,00
Welsh(245)	2014	EUA	Múltiplas neoplasias	Ipilimumab	106	3	2,83	0	0,00
Wilgenhof(246)	2010	Bélgica	Melanoma	Ipilimumab	39	6	15,38	0	0,00
Wolchok (247)	2009	Multicêntrico	Melanoma	Imunobiológicos	86	2	2,33	0	0,00
Yamakazi(248)	2012	Japão	Melanoma	Ipilimumab	15	1	6,67	0	0,00
Yamazaki(249)	2014	Japão	Melanoma	Pembrolizumab	42	2	4,76	0	0,00
Yang(250)	NR	EUA	Renal	Ipilimumab	61	2	3,28	0	0,00
Zimmer(251)	2011	Multicêntrico	Melanoma	Ipilimumab	103	4	3,88	0	0,00

Tabela 27 – Características dos ensaios clínicos randomizados

Autor	Data	local	Câncer	Medicação	População	Hipofisite	Incidência a Hipofisite	Hipopituitarismo	Incidência Hipopituitarismo
Ascierto(252)	2017	Multicêntrico	Melanoma	Ipilimumab	727	36	4,95	8	1,10
Atkins(253)	2018	EUA	Múltiplas neoplasias	Múltiplos	39	3	7,69	0	0,00
Bang(254)	2017	Multicêntrico	Gástrico	Ipilimumab	57	0	0,00	1	1,75
Eggermont(255)	2016	Multicêntrico	Melanoma	Ipilimumab	475	77	16,21	0	0,00
Ferris(256)	2016	Multicêntrico	Cabeça e pescoço	Nivolumab	240	1	0,42	2	0,83
Gandhi(257)	2018	Multicêntrico	Pulmão	Pembrolizumab	410	3	0,73	0	0,00
Govidan(258)	2017	Multicêntrico	Pulmão	Ipilimumab	388	2	0,52	2	0,52
Herbs(259)	2016	Multicêntrico	Pulmão	Pembrolizumab	690	2	0,29	0	0,00
Hodi(260)	2010	Multicêntrico	Melanoma	Ipilimumab	540	4	0,74	6	1,11
Kang(261)	2017	Multicêntrico	Cabeça e pescoço	Nivolumab	330	0	0,00	1	0,30
Kwon(262)	2014	Multicêntrico	Próstata	Ipilimumab	399	2	0,50	3	0,75
Loibl(263)	2019	Multicêntrico	Mama	Durvalumab	88	1	1,14	0	0,00
Long(264)	2018	Austrália	Melanoma	Combinada	60	9	15,00	0	0,00
Long(265)	2019	Multicêntrico	Melanoma	Pembrolizumab	706	6	0,85	0	0,00
Maior(266)	2017	Multicêntrico	Mesotelioma	Tremelimumab	382	6	1,57	1	0,26
Mok(267)	2019	Multicêntrico	Pulmão	Pembrolizumab	637	3	0,47	0	0,00
Motzer(268)	2018	Multicêntrico	Renal	Múltiplos	550	14	2,55	5	0,91
NCT00527735(269)		Multicêntrico	Pulmão	Ipilimumab	223	1	0,45	1	0,45
NCT01057810(270)		Multicêntrico	Próstata	Ipilimumab	400	12	3,00	4	1,00
NCT01471197(271)		Multicêntrico	Pulmão	Ipilimumab	6	0	0,00	2	33,33
NCT01709162(272)		Multicêntrico	Melanoma	Ipilimumab	18	1	5,56	2	11,11
NCT01896869(273)		EUA	Pâncreas	Ipilimumab	41	4	9,76	0	0,00

Conclusão

Tabela 27 – Características dos ensaios clínicos randomizados

Autor	Data	local	Câncer	Medicação	População	Hipofisite	Incidência a Hipofisite	Hipopituitarismo	Incidência Hipopituitarismo
NCT02279732(274)		Multicêntrico	Pulmão	Ipilimumab	98	1	1,02	2	2,04
NCT02279862(275)		Multicêntrico	Próstata	Ipilimumab	53	1	1,89	0	0,00
NCT02319044(276)		Multicêntrico	Cabeça e pescoço	Tremelimumab	267	1	0,37	0	0,00
NCT02340975(277)		Multicêntrico	Gástrico	Múltiplos	113	1	0,88	0	0,00
NCT02718417(278)		Multicêntrico	Ovário	Avelumab	663	0	0,00	2	0,30
Paz-Ares(279)	2018	Multicêntrico	Pulmão	Pembrolizumab	278	3	1,08	0	0,00
Postow(280)	2015	Multicêntrico	Melanoma	Múltiplos	142	14	9,86	0	0,00
Reck(281)	2016	Multicêntrico	Pulmão	Pembrolizumab	154	1	0,65	0	0,00
Ribas(282)	2015	Multicêntrico	Melanoma	Pembrolizumab	361	1	0,28	2	0,55
Robert(283)	2015	Multicêntrico	Melanoma	Múltiplos	834	9	1,08	0	0,00
Robert(284)	2015	Multicêntrico	Melanoma	Nivolumab	210	1	0,48	1	0,48
Scherpereel(285)	2019	França	Mesotelioma pleural	Múltiplos	125	1	0,80	0	0,00
Shitara(286)	2018	Multicêntrico	Gástrico	Pembrolizumab	296	4	1,35	0	0,00
Tarhini (287)	2019	EUA	Melanoma	Ipilimumab	1034	124	11,99	0	0,00
Tarhini (288)	2019	EUA	Melanoma	Ipilimumab	81	11	13,58	0	0,00
Weber(289)	2017	Multicêntrico	Melanoma	Múltiplos	906	55	6,07	0	0,00
Weber(290)	2016	EUA	Melanoma	Múltiplos	138	7	5,07	0	0,00
Wolchok (291)	2017	Multicêntrico	Melanoma	Múltiplos	945	37	3,92	0	0,00

APÊNDICE E – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

Casos Clínicos - Questões de avaliação de qualidade (tradução livre do questionário em inglês da JBI, apresentado no Anexo A)

- 1) As características demográficas do paciente foram claramente descritas?
- 2) A história do paciente foi claramente descrita e apresentada como linha do tempo?
- 3) A condição clínica atual do paciente foi claramente descrita?
- 4) Os testes diagnósticos e os resultados foram claramente descritos?
- 5) A intervenção foi claramente descrita?
- 6) A condição clínica pós-intervenção foi claramente descrita?
- 7) Os efeitos adversos foram identificados e descritos
- 8) O relato de caso proporciona um aprendizado?

Tabela 28 – Avaliação de qualidade dos casos clínicos

Autor (ano)	Questões							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Acuna (2018)	S	N	N	S	S	S	NA	S
Albarell (2019)	N	S	S	S	S	S	NA	S
Anderson (2013)	S	N	S	S	S	S	NA	S
Ariyasu (2018)	N	S	S	S	S	S	NA	S
Araujo, 2015	N	N	N	S	U	S	NA	S
Assi, 2013	N	S	U	N	U	S	NA	S
Barnard (2012)	N	S	S	S	S	S	NA	S
Bekki (2020)	S	S	S	N	N	S	NA	S
Bot (2013)	N	N	S	N	S	S	NA	S
Carpenter (2009)	N	N	S	N	N	S	NA	S
Caturegli, 2014	N	S	S	S	S	S	NA	S
Chang (2017)	N	N	N	S	N	N	NA	N
Chang (2018)	S	S	S	S	S	S	NA	S
Chodakiewitz 2014)	N	S	S	N	N	N	NA	S
Deligiorgi (2020)	N	S	S	S	S	S	NA	S
Dillard (2010)	N	N	S	S	N	N	NA	S
Dick, (2014)	N	N	N	N	S	U	NA	S
Domingo-Musibay (2018)	N	S	S	U	S	S	NA	S

Continua

Tabela 28 - Avaliação de qualidade dos casos clínicos

Autor (ano)	Questões							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Erra (2019)	S	S	S	N	S	S	NA	S
Furubayashi	S	S	S	S	S	S	NA	S
Gunawan	S	S	S	S	S	S	NA	S
Hartmann (2020)	N	S	S	S	S	S	NA	S
Hihara (2019)	N	S	S	S	S	S	NA	S
Hsieh (2017)	S	S	S	N	S	S	NA	S
Ilie (2019)	S	S	S	S	N	N	NA	S
Juszczak (2012)	N	N	S	S	S	S	NA	S
Kaehler (2009)	N	N	S	N	S	S	NA	S
Kagoshima (2019)	N	N	S	N	N	N	NA	S
Kanie (2018)	N	N	S	S	S	S	NA	S
Kastrisiou (2017)	N	S	S	S	S	S	NA	S
Kitajima (2017)	N	S	S	S	S	N	NA	S
Kotwal (2015)	S	S	S	S	S	S	NA	S
Kuru (2017)	S	S	S	S	S	N	NA	S
Lammert (2013)	N	N	S	N	N	N	NA	S
Lanzolla (2019)	N	N	S	S	N	N	NA	S
Lupi (2019)	N	N	N	S	N	N	NA	S
Mahzari (2015)	N	N	N	S	N	N	NA	S
Majchel (2015)	N	N	S	N	N	N	NA	S
Marlier (2014)	N	S	S	S	S	S	NA	S
Marques (2015)	S	S	S	S	S	S	NA	S
Martins Machado (2019)	N	N	S	S	S	S	NA	S
Matsuo (2020)	N	S	S	S	S	S	NS	S
Mishima (2019)	S	S	S	S	S	S	NA	S
Mori (2018)	N	S	S	S	S	S	NA	S
Nallapaneni (2014)	N	S	S	S	N	N	NA	S
Neril (2017)	N	S	S	S	N	N	NA	S
Norwood (2019)	S	S	S	S	N	N	NA	N
Oh (2019)	N	S	N	N	N	N	NA	S
Ohara (2018)	S	S	S	S	S	S	NA	S
Ohara (2019)	S	S	S	S	S	S	NA	S
Okahata (2019)	S	S	S	S	S	N	NA	S
Okano (2016)	S	S	S	S	S	S	NA	S
Oristrell (2018)	N	S	S	N	S	N	NA	S
Pierrard (2019)	S	S	S	S	S	S	NA	S
Plaçais (2019)	N	N	S	S	N	N	NA	S
Rai (2020)	N	S	S	S	N	N	NA	S
Ramani (2019)	N	S	S	S	S	S	NA	S
Sakaguchi (2019)	N	N	S	N	S	N	NA	S
Sato (2019)	S	S	S	S	U	N	NA	S

Conclusão

Tabela 28 - Avaliação de qualidade dos casos clínicos

Autor (ano)	Questões							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Seki (2017)	S	S	S	S	S	U	NA	S
Sekizaki (2019)	S	S	N	S	S	N	NA	S
Shaw (2007)	N	N	S	S	N	S	NA	S
Sum (2018)	N	S	S	S	N	N	NA	S
Takamatsu (2019)	S	S	S	S	S	S	S	S
Takaya (2017)	S	S	S	S	S	S	NA	S
Takebayashi (2018)	S	S	S	S	S	N	NA	S
Takeno (2019)	N	N	S	S	U	N	NA	S
Tanaka (2017)	N	N	S	S	N	N	NA	S
Tanaka (2020)	N	S	S	S	S	S	NA	S
Thapi (2019)	N	S	S	S	U	S	NA	S
Tiu (2015)	N	S	S	S	N	N	NA	S
Tsukizawa (2018)	N	N	S	S	N	U	NA	S
Valecha (2017)	N	S	S	S	S	S	NA	S
Wallace (2018)	N	N	S	S	N	N	NA	S
Wilson (2016)	N	S	S	S	S	S	NA	S
Yamagata (2019)	N	N	S	S	N	N	NA	S
Zeng (2017)	S	S	S	S	S	S	NA	S
Zhu (2019)	S	S	S	S	S	S	NA	S

Série de casos - Questões de avaliação de qualidade (tradução livre do questionário em inglês da JBI, apresentado no Anexo A)

- 1) Os critérios de inclusão na série de casos estavam claro?
- 2) A condição foi avaliada de forma padrão e confiável para todos os participantes?
- 3) Os métodos válidos para identificação da condição foram incluídos para todos os participantes?
- 4) Houve inclusão consecutiva?
- 5) Houve inclusão completa dos participantes?
- 6) Houve clara descrição das características demográficas dos participantes?
- 7) As informações clínicas dos participantes foram claramente relatadas?
- 8) Os resultados dos desfechos ou do acompanhamento dos casos foi claramente relatado?
- 9) As características demográficas dos locais/clínicas que apresentaram os casos foram claramente relatadas?
- 10) A avaliação estatística foi apropriada?

Tabela 29 – Avaliação da qualidade das séries de casos

Autor (ano)	Questões									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Lam (2015)	S	S	S	N	N	N	N	S	S	S
Lin (2018)	N	S	S	N	U	N	NA	N	S	NA
Min (2012)	N	S	S	U	U	N	S	N	S	S
Nagasaka (2018)	N	S	S	N	N	N	N	N	N	S
Rodrigues (2014)	N	S	S	N	N	N	N	S	N	S
Suzuki (2019)	S	S	S	S	U	S	S	S	S	NA

Estudos de Coorte - Questões de avaliação de qualidade (tradução livre do questionário em inglês da JBI, apresentado no Anexo A)

- 1) Os dois grupos são similares e foram recrutados da mesma população?
- 2) A exposição foi avaliada da mesma forma entre o grupo de tratamento e o de controle?
- 3) A exposição foi avaliada de forma igual e válida?
- 4) Foram identificados fatores confundidores?
- 5) As estratégias para lidar com os fatores confundidores foram apresentadas?
- 6) Os participantes estavam sem o desfecho no momento do tratamento?
- 7) A hipofisite foi avaliada de forma válida e confiável?
- 8) O tempo de follow-up foi referido e foi suficiente para manifestação do desfecho?
- 9) O follow-up foi completo? Se não, as razões para perdas no follow-up foram descritas?
- 10) Estratégias para lidar com o follow-up incompleto foram utilizadas?
- 11) A avaliação estatística utilizada foi apropriada?

Tabela 30 – Avaliação da qualidade dos estudos de coorte

Autor	Questões										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Albarel	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	S	NA	S
Alexander	S	S	S	U	U	S	S	S	U	NA	S
Algazi	S	S	S	U	U	S	S	S	U	NA	S
Archibald	S	S	S	U	U	S	S	S	U	U	S
Ariyasu	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	S	NA	S
Bisschop	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	U	NA	S

Continua

Tabela 30 – Avaliação da qualidade dos estudos de coorte

Autor	Questões										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Bjornhart	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	U	NA	S
Blansfield	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	U	U	S
Boudewijns	S	S	S	U	U	S	U	S	U	U	S
Bowyer	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	U	NA	S
Brilli	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	NA	NA	S
Casajús	S	S	S	U	U	S	S	S	U	NA	S
Cooksley	NA	NA	S	NA	NA	S	S	U	NA	NA	S
Corbaux	S	S	S	U	U	S	S	S	U	N	S
Daly	S	S	S	U	U	S	S	S	U	NA	S
De Sousa	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	NA	NA	S
Downey	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	U	U	S
Eigentler	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	U	U	S
El Majzoub	NA	NA	S	NA	NA	S	U	U	NA	NA	S
España	NA	NA	S	NA	NA	S	S	U	U	U	S
Faje	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	U	U	S
Fernandes-Ferreira	NA	NA	S	NA	NA	S	U	U	S	U	S
Gibney	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	U	S	S
Gutzmer	NA	NA	S	NA	NA	S	S	U	U	U	S
Haratani	S	S	S	U	U	S	U	S	S	S	S
Heppt	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	U	U	S
Heppt	S	S	S	U	U	S	S	S	U	NA	S
Hofmann	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	NA	NA	S
Hovart	NA	NA	S	NA	NA	S	S	NA	U	NA	S
Indini	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	S	U	S
Itchins	NA	NA	S	NA	NA	S	S	U	U	U	S
Iwana	NA	NA	S	NA	NA	S	S	NA	NA	NA	S
Johnson	NA	NA	S	NA	NA	S	S	U	U	U	S
José	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	U	U	S
Karydis	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	S	S	S
Kassi	S	S	S	U	U	S	S	S	NA	NA	S
Kaur	NA	NA	S	NA	NA	S	U	U	U	U	S
Khoja	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	U	U	S
Koller	S	S	S	U	U	S	S	S	U	U	S
Koshkin	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	S	U	S
Ksienski	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	U	U	S
Kuo	S	S	S	U	U	S	S	S	U	U	S
Leroy	S	S	S	U	U	S	U	S	U	U	S
Lomax	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	U	U	S
Luke	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	U	NA	S
Luke	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	U	U	S

Conclusão

Tabela 30 – Avaliação da qualidade dos estudos de coorte

Autor	Questões										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Maker	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	U	U	S
Malikova	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	S	NA	S
Mangana	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	U	U	S
Min	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	S	NA	S
Munchnik	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	U	U	S
Numakura	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	U	U	S
Percik	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	S	NA	S
Peyrony	NA	NA	S	NA	NA	S	U	NA	NA	NA	S
Pollack	NA	NA	S	NA	NA	S	S	U	U	U	S
Postow	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	U	U	S
Rogado	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	S	NA	S
Ryder	NA	NA	S	NA	NA	S	S	NA	S	NA	S
Sato	S	S	S	U	U	S	S	S	U	U	S
Schouten	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	U	U	S
Scott	NA	NA	S	NA	NA	S	S	NA	NA	NA	S
Snyders	NA	NA	S	NA	NA	S	S	NA	NA	NA	S
Stroud	S	S	S	U	U	S	U	S	U	U	S
Tachibana	S	S	S	U	U	S	S	S	S	NA	S
Taquin	S	S	S	U	U	S	S	S	S	NA	S
Valpione	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	U	U	S
Villa	NA	NA	S	NA	NA	S	S	NA	NA	NA	S
Vitale	NA	NA	S	NA	NA	S	U	U	U	U	S
Wang	S	S	S	U	U	S	S	S	S	NA	S
Wei	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	S	U	S
Wen	NA	NA	S	NA	NA	S	S	U	S	U	S
Wiater	NA	NA	S	NA	NA	S	S	S	S	U	S
Wilgenhof	S	S	S	U	U	S	S	S	S	U	S

Ensaio clínico não-randomizado - Questões de avaliação de qualidade (tradução livre do questionário em inglês da JBI, apresentado no anexo A)

- 1) Relação temporal causa/efeito foi bem estabelecida?
- 2) Os participantes incluídos em qualquer comparação eram semelhantes?
- 3) Os participantes incluídos em qualquer comparação estavam recebendo tratamento similar que não seja a exposição ou intervenção de interesse?
- 4) Tem grupo controle?
- 5) Houve avaliação do desfecho pré e pós intervenção/exposição?

- 6) O follow-up foi completado?
 7) O desfecho foi avaliado da mesma forma entre os participantes?
 8) O desfecho foi diagnosticado de forma confiável?
 9) A avaliação estatística utilizada foi apropriada?

Tabela 31 – Avaliação da qualidade dos ensaios clínicos não randomizados

Autor	Questões								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Amin	S	S	S	N	U	S	U	U	S
Antonakaris	S	S	S	N	U	S	U	U	S
Attia	S	S	S	N	U	U	U	U	S
Bajor	S	S	S	N	U	S	U	U	S
Balar	S	S	S	N	U	S	U	U	S
Brohl	S	S	S	N	U	S	U	U	S
Chalmers	S	S	S	N	U	U	U	U	S
Freeman-keller	S	S	S	N	U	U	U	U	S
Galsky	S	S	S	N	U	U	U	U	S
Garassino	S	S	S	N	U	S	U	U	S
Haag	S	S	S	N	U	S	U	U	S
Herbst	S	S	S	N	U	S	U	U	S
Hui	S	S	S	N	U	S	U	U	S
Kanda	S	S	S	N	U	U	U	U	S
Kirkwood	S	S	S	N	U	U	U	U	S
Le	S	S	S	N	U	U	U	U	S
Long	S	S	S	N	U	S	U	U	S
Madan	S	S	S	N	U	U	U	U	S
Margolin	S	S	S	N	U	U	U	U	S
Matulonis	S	S	S	N	U	S	U	U	S
Middleton	S	S	S	N	U	U	U	U	S
Namikawa	S	S	S	N	U	S	U	U	S
Nathan	S	S	S	N	U	S	U	U	S
Ribas	S	S	S	N	U	U	U	U	S
Royal	S	S	S	N	U	U	U	U	S
Sarnaik	S	S	S	N	U	U	U	U	S
Shoushtari	S	S	S	N	U	U	U	U	S
Tarhini	S	S	S	N	U	U	U	U	S
Tawbi	S	S	S	N	U	S	U	U	S
Van den Eertwegh	S	S	S	N	U	S	U	U	S
Welsh	S	S	S	N	U	S	U	U	S
Wilgenhof	S	S	S	N	U	S	U	U	S
Wolchok	S	S	S	N	U	U	U	U	S

Conclusão

Tabela 31 – Avaliação da qualidade dos ensaios clínicos não randomizados

Autor	Questões								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Yamakazi	S	S	S	N	U	U	U	U	S
Yamazaki	S	S	S	N	U	S	U	U	S
Yang	S	S	S	N	U	U	U	U	S
Zimmer	S	S	S	N	U	U	U	U	S
NCT00796991	S	S	S	N	U	U	U	U	U
NCT00920907	S	S	S	N	U	U	U	U	U
NCT01611558	S	S	S	N	U	U	U	U	U
NCT01810016	S	S	S	N	U	U	U	U	U
NCT02905266	S	S	S	N	U	U	U	U	U

Ensaio clínico randomizado - Questões de avaliação de qualidade (tradução livre do questionário em inglês da JBI, apresentado no Anexo A)

- 1) Os pacientes foram randomizados de forma correta ou verdadeiramente randomizados?
- 2) A alocação dos grupos para o tratamento foi cega?
- 3) As características dos grupos são similares no início?
- 4) Os participantes estava cegos para saber em qual braço do estudo estavam?
- 5) Quem aplicou a medicação estava cego (não sabia em qual grupo o paciente estava)?
- 6) Quem avaliou os desfechos estava cego?
- 7) Os grupos foram tratados de forma idêntica, excluindo a intervenção de interesse?
- 8 – O follow-up maior foi completo? Se não, a diferença entre os grupos, no que diz respeito ao acompanhamento, foram adequadamente descritas?
- 9 – Os participantes foram analisados nos grupos onde foram randomizados?
- 10 – O desfecho foi avaliado de forma semelhante entre os grupos?
- 11 – O desfecho foi avaliado de forma confiável?

12 – A avaliação estatística utilizada foi apropriada?

13 – O desenho do estudo foi apropriado?

Tabela 32 – Avaliação da qualidade dos ensaios clínicos randomizados

Autor	Questões												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Ascierto	S	S	S	S	S	S	S	S	S	U	U	S	S
Atkins	S	N	S	N	N	N	S	S	S	U	U	S	S
Bang	S	N	S	N	N	N	S	S	S	U	U	S	S
Eggermont	S	N	S	S	S	N	S	S	S	U	U	S	S
Ferris	S	N	S	N	N	N	S	S	S	U	U	S	S
Gandhi	S	S	S	S	S	S	S	S	S	U	U	S	S
Govidan	S	N	S	S	S	S	S	S	S	U	U	S	S
Herbst	S	N	S	N	N	N	S	S	S	U	U	S	S
Hodi	S	S	S	S	S	N	S	S	S	U	U	S	S
Kang	S	S	S	S	S	S	S	S	S	U	U	S	S
Kwon	S	S	S	S	S	S	S	S	S	U	U	S	S
Loibl	S	N	S	S	S	N	S	U	S	U	U	S	S
Long	S	N	S	N	N	N	S	S	S	U	U	S	S
Long	S	S	S	S	S	S	S	S	S	U	U	S	S
Maio	S	S	S	S	S	S	S	U	S	U	U	S	S
Mok	S	N	S	N	N	N	S	S	S	U	U	S	S
Motzer	S	N	S	N	N	N	S	S	S	U	U	S	S
Paz-Ares	S	N	S	S	S	S	S	S	S	U	U	S	S
Postow	S	S	S	S	S	S	S	S	S	U	U	S	S
Reck	S	N	S	N	N	N	S	S	S	U	U	S	S
Ribas	S	N	S	S	S	N	S	S	S	U	U	S	S
Robert	S	N	S	S	S	S	S	S	S	U	U	S	S
Robert	S	N	S	N	N	N	S	S	S	U	U	S	S
Scherpereel	S	N	S	N	N	N	S	S	S	U	U	S	S
Shitara	S	N	S	N	N	N	S	S	S	U	U	S	S
Tarhini	U	U	S	U	U	U	S	S	S	U	U	S	S
Tarhini	S	N	S	N	N	N	S	S	S	U	U	S	S
Weber	S	N	S	N	N	S	S	S	S	U	U	S	S
Weber	S	S	S	S	S	S	S	S	S	U	U	S	S
Wolchok	S	S	S	S	S	S	S	S	S	U	U	S	S
NCT00527735	U	N	U	S	S	N	U	U	U	U	U	U	U
NCT01057810	U	S	U	S	S	S	U	U	U	U	U	U	U
NCT01471197	U	N	U	N	N	N	U	U	U	U	U	U	U
NCT01709162	U	S	U	N	N	N	U	U	U	U	U	U	U
NCT01896869	U	N	U	N	N	N	U	U	U	U	U	U	U
NCT02279732	U	S	U	S	S	S	U	U	U	U	U	U	U

Conclusão

Tabela 31 – Avaliação da qualidade dos ensaios clínicos não randomizados

Autor	Questões												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
NCT02279862	U	N	U	S	S	S	U	U	U	U	U	U	U
NCT02319044	U	N	U	N	N	N	U	U	U	U	U	U	U
NCT02340975	U	N	U	N	N	N	U	U	U	U	U	U	U
NCT02718417	U	N	U	N	N	N	U	U	U	U	U	U	U

**ANEXO A – QUESTIONÁRIOS PARA QUALIDADE DOS ESTUDOS – Joanna
Briggs Institute (JBI)**

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR CASE REPORTS

Reviewer _____ Date _____
 Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were patient’s demographic characteristics clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was the patient’s history clearly described and presented as a timeline?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were diagnostic tests or assessment methods and the results clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Was the intervention(s) or treatment procedure(s) clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was the post-intervention clinical condition clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were adverse events (harms) or unanticipated events identified and described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Does the case report provide takeaway lessons?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series

Reviewer.....Date.....

Author.....Year.....Record Number.....

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were there clear criteria for inclusion in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Did the case series have consecutive inclusion of participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Did the case series have complete inclusion of participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Was there clear reporting of clinical information of the participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Was statistical analysis appropriate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR COHORT STUDIES

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

- | | Yes | No | Unclear | Not applicable |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Were the two groups similar and recruited from the same population? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Was the exposure measured in a valid and reliable way? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Were confounding factors identified? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Were strategies to deal with confounding factors stated? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Were strategies to address incomplete follow up utilized? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Was appropriate statistical analysis used? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR QUASI-EXPERIMENTAL STUDIES

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Is it clear in the study what is the 'cause' and what is the 'effect' (i.e. there is no confusion about which variable comes first)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the participants included in any comparisons similar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were the participants included in any comparisons receiving similar treatment/care, other than the exposure or intervention of interest?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Was there a control group?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were there multiple measurements of the outcome both pre and post the intervention/exposure?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes of participants included in any comparisons measured in the same way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were outcomes measured in a reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	NA
1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was allocation to treatment groups concealed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were treatment groups similar at the baseline?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were participants blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Were outcomes measured in a reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)
