

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

NÁTHALI FELÍCIA MINEIRO DOS SANTOS GARRETT

PREVALÊNCIA DE TOXICIDADES DERMATOLÓGICAS EM PACIENTES
COM CÂNCER SUBMETIDOS AO TRATAMENTO COM IMUNOTERÁPICOS:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

BRASÍLIA
2019

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

NÁTHALI FELÍCIA MINEIRO DOS SANTOS GARRETT

PREVALÊNCIA DE TOXICIDADES DERMATOLÓGICAS EM PACIENTES
COM CÂNCER SUBMETIDOS AO TRATAMENTO COM IMUNOTERÁPICOS:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre em Enfermagem pelo
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da
Universidade de Brasília.

Área de Concentração: Cuidado, Gestão e Tecnologia em
Saúde e Enfermagem

Linha de Pesquisa: Processo de Cuidar em Saúde e
Enfermagem

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Christiane Inocência Vasques

BRASÍLIA
2019

NÁTHALI FELÍCIA MINEIRO DOS SANTOS GARRETT

PREVALÊNCIA DE TOXICIDADES DERMATOLÓGICAS EM PACIENTES
COM CÂNCER SUBMETIDOS AO TRATAMENTO COM IMUNOTERÁPICOS:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre em Enfermagem pelo
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da
Universidade de Brasília.

Aprovado em _____, _____, _____

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Christiane Inocência Vasques (presidente)

Universidade de Brasília (UNB)

Prof^ª. Dr^ª. Laiane Medeiros Ribeiro

Universidade de Brasília (UNB)

Prof^ª. Dr^ª. Elaine Barros Ferreira

Universidade de Brasília (UNB)

*Dedico este trabalho a Deus por renovar as minhas forças nos instantes de aflição,
por ser a luz e o norte em todos os momentos da minha vida.*

*Ao meu amado tio Antônio Mineiro dos Santos (in memoriam), sei que de onde estiver,
estará contente e orgulhoso por essa conquista.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, por permitir que alcançasse mais este objetivo.

A minha mãe, Marilene, por oferecer todo apoio possível e amor incondicional.

Ao meu esposo, Wanderson, pelo incentivo, pela torcida, por compreender as minhas ausências, pelo abraço caloroso nos momentos de angústia, por todo carinho e amor a mim dedicado.

A Prof^a. Dr^a. Christiane Inocência Vasques, por toda a dedicação e por ter agregado e compartilhado tanto conhecimento na construção deste trabalho.

A Prof^a. Dr^a. Paula Elaine Diniz dos Reis e Prof.^a Dr^a Elaine Barros Ferreira, por todo auxílio e contribuição na elaboração deste estudo.

A Prof^a. Dr^a. Cristine Alves Costa de Jesus, que durante a disciplina ministrada na pós-graduação, possibilitou uma reflexão extremamente significativa sobre a ciência da Enfermagem e me conectou novamente com a nossa verdadeira essência.

A Enf^a. Dr^a. Ana Cristina Carvalho da Costa, por toda a disponibilidade no desenvolvimento deste estudo, por dividir comigo de forma tão generosa os seus conhecimentos.

Aos meus colegas da equipe de Internação da Oncologia do Hospital Regional de Taguatinga, em especial a supervisora Enf^a. Laurene Passos de Sousa Silva, pelo apoio no ajuste da escala e por todo o incentivo.

A colega de mestrado Danielle da Silva Fernandes, minha dupla nos seminários, esteve presente durante toda essa caminhada, alguém sempre disponível a ajudar e tornar o percurso mais leve.

A todos os colegas que, de alguma maneira, contribuíram para o meu desenvolvimento e para a concretização deste trabalho, minha eterna gratidão.

“A razão é o passo, o aumento da ciência o caminho, e o benefício da humanidade é o fim”.

(Thomas Hobbes)

RESUMO

GARRETT, N. F. M. S. **Prevalência de toxicidades dermatológicas em pacientes com câncer submetidos ao tratamento com imunoterápicos: revisão sistemática e metanálise.** 2019. 146 p. Dissertação (Mestrado) – Departamento de Enfermagem, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2019.

Nos últimos anos, os inibidores de checkpoint imunológico tornaram-se a opção terapêutica para o tratamento de vários tipos de câncer avançados. Por se tratar de nova terapêutica, seu uso desencadeia toxicidades diferentes daquelas relacionadas a quimioterapia, denominadas eventos adversos imunomediados. Essa toxicidade pode ser manifestada em qualquer órgão, mas a pele parece ser o órgão mais afetado e o primeiro a sofrer os efeitos do tratamento. Esta revisão sistemática teve como objetivo identificar a prevalência de toxicidade dermatológica em pacientes com melanoma em tratamento com inibidores do checkpoint imunológico isolado, combinados entre si ou associados a quimioterapia e/ou radioterapia, através das evidências disponíveis na literatura. As buscas foram realizadas nas bases eletrônicas de dados CINAHL, Cochrane CENTRAL, LILACS, LIVIVO, PubMed, Scopus e Web of Science, a literatura cinzenta foi consultada através do Google Acadêmico e do Open Gray, todos sem restrição de tempo ou idioma. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada por meio do JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data. Foram identificados 9,802 artigos nas bases de dados e incluídos ensaios clínicos e estudos observacionais que descreveram as toxicidades dermatológicas apresentadas pelos pacientes durante o tratamento com inibidores de checkpoint imunológico. A amostra final foi composta por 39 estudos, onde 9,847 pacientes foram avaliados. Os medicamentos utilizados nos estudos analisados foram o ipilimumab, tremelimumab, pembrolizumab e nivolumab, em doses variadas. Os resultados da metanálise demonstraram que a toxicidade mais prevalente foi o prurido (17%), seguido de rash cutâneo (12%) e vitiligo (10%). O principal problema metodológico nos estudos incluídos está relacionado ao tamanho da amostra. A qualidade das evidências variou de alta a baixa. Concluiu-se que os eventos adversos imunomediados mais prevalentes são o prurido e a erupção cutânea. Outra toxicidade prevalente foi o vitiligo, evento mais relacionado com os inibidores de PD-1. Em relação à gravidade, a prevalência do prurido, do rash cutâneo e do vitiligo nos graus 1 e 2 foi notadamente maior que nos graus 3 e 4.

Palavras-chave: Neoplasias, Melanoma, Imunoterapia, Manifestações Cutâneas, Revisão Sistemática.

ABSTRACT

GARRETT, N. F. M. S. **Prevalence of dermatological toxicities in cancer patients submitted to treatment with immunotherapeutic: systematic review and meta-analysis.** 2019. 146 p. Dissertation (Master degree) - Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, University of Brasília, Brasília, 2019.

In recent years, immune checkpoint inhibitors have become the therapeutic option for treating many advanced cancers. Because it is a new therapy, its use triggers toxicities different from those related to chemotherapy, called immunomediated adverse events. This toxicity can be manifest in any organ, but the skin appears to be the most affected organ and the first to suffer the effects of treatment. This systematic review purpose to identify the prevalence of dermatological toxicity in melanoma patients treated with isolated immune checkpoint inhibitors, combined with each other or associated with chemotherapy and/or radiotherapy, based on evidence available in the literature. The searches were performed in the electronic databases CINAHL, Cochrane CENTRAL, LILACS, LIVIVO, PubMed, Scopus and Web of Science, the gray literature was consulted through Google Scholar and Open Gray, all without restriction of time or language. The methodological quality of the studies was assessed using the JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data. We identified 9,802 articles in the databases and included clinical trials and observational studies describing the dermatological toxicities presented by patients during treatment with immune checkpoint inhibitors. The final sample consisted of 39 studies, in which 9,847 patients were evaluated. The drugs used in the studies analyzed were ipilimumab, tremelimumab, pembrolizumab and nivolumab, in varying doses. The meta-analysis results showed that the most prevalent toxicity was pruritus (17%), followed by skin rash (12%) and vitiligo (10%). The main methodological problem in the included studies related to the sample size. The quality of the evidence varied from high to low. It concluded that the most prevalent immunomediated adverse events are pruritus and rash. Another prevalent toxicity was vitiligo, an event more related to PD-1 inhibitors. Regarding severity, the prevalence of pruritus, skin rash and vitiligo in grades 1 and 2 was markedly higher than in grades 3 and 4.

Keywords: Neoplasms, Melanoma, Immunotherapy, Skin Manifestation, Systematic Review.

RESUMEN

GARRETT, N. F. M. S. **Prevalencia de toxicidades dermatológicas en pacientes con cáncer sometidos el tratamiento con inmunoterapia: revisión sistemática y meta-análisis.** 2019. 146 p. Disertación (Maestría) – Departamento de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Brasilia, Brasilia, 2019.

En los últimos años, los inhibidores del punto de control inmunitario se han convertido en la opción terapéutica para tratar muchos cánceres avanzados. Debido a que es una terapia nueva, su uso desencadena toxicidades diferentes a las relacionadas con la quimioterapia, llamadas eventos adversos inmunomediados. Esta toxicidad puede manifestarse en cualquier órgano, pero la piel parece ser el órgano más afectado y el primero en sufrir los efectos del tratamiento. Esta revisión sistemática tuvo como objetivo identificar la prevalencia de toxicidad dermatológica en pacientes con melanoma tratados con inhibidores del punto de control inmunitario aislados, combinados entre sí o asociados con quimioterapia y/o radioterapia, con base en la evidencia disponible en la literatura. Las búsquedas se realizaron en las bases de datos electrónicas CINAHL, Cochrane CENTRAL, LILACS, LIVIVO, PubMed, Scopus y Web of Science, la literatura gris se consultó a través de Google Scholar y Open Gray, todo sin restricciones de tiempo o idioma. La calidad metodológica de los estudios se evaluó mediante la Lista de verificación de evaluación crítica del JBI para estudios que informan datos de prevalencia. Identificamos 9.802 artículos en las bases de datos e incluimos ensayos clínicos y estudios observacionales que describen las toxicidades dermatológicas presentadas por los pacientes durante el tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario. La muestra final consistió en 39 estudios, en los que se evaluaron 9,847 pacientes. Los fármacos utilizados en los estudios analizados fueron ipilimumab, tremelimumab, pembrolizumab y nivolumab, en dosis variables. Los resultados del metanálisis mostraron que la toxicidad más prevalente fue prurito (17%), seguido de erupción cutánea (12%) y vitiligo (10%). El principal problema metodológico en los estudios incluidos está relacionado con el tamaño de la muestra. La calidad de la evidencia varió de mayor a menor. Se concluyó que los eventos adversos inmunomediados más prevalentes son prurito y erupción cutánea. Otra toxicidad prevalente fue el vitiligo, un evento más relacionado con los inhibidores de PD-1. Con respecto a la gravedad, la prevalencia de prurito, erupción cutánea y vitiligo en los grados 1 y 2 fue notablemente mayor que en los grados 3 y 4.

Palabras clave: Neoplasias, Melanoma, Inmunoterapia, Manifestaciones cutáneas, revisión sistemática.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Mecanismo de ação do anticorpo anti-CTLA4.....	28
Figura 2- Mecanismo de ação dos anticorpos anti-PD-1 e anti-PD-L1.....	30
Figura 3- Fluxograma do processo de busca e seleção da literatura.....	59
Figura 4- Gráfico de floresta para avaliação de prevalência da erupção cutânea, grau 1 e 2. Brasília, DF, Brasil, 2019.....	94
Figura 5- Gráfico de floresta para avaliação de prevalência da erupção cutânea, grau 3 e 4. Brasília, DF, Brasil, 2019.....	95
Figura 6- Gráfico de floresta para avaliação de prevalência do prurido grau 1 e 2. Brasília, DF, Brasil, 2019.....	96
Figura 7- Gráfico de floresta para avaliação de prevalência do prurido grau 3 e 4. Brasília, DF, Brasil, 2019.....	97
Figura 8- Gráfico de floresta para avaliação de prevalência do vitiligo grau 1 e 2. Brasília, DF, Brasil, 2019.....	98

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Distribuição dos estudos segundo ano de publicação. Brasília, DF, Brasil, 2019.....60

Gráfico 2- Distribuição dos estudos conforme número de publicação nos periódicos. Brasília, DF, Brasil, 2019.....61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Estudos incluídos na revisão segundo autor, ano de publicação, título, país de origem e idioma. Brasília, DF, Brasil, 2019.....	62
Tabela 2- Estudos incluídos na revisão de acordo com características metodológicas dos estudos (n=39). Brasília, DF, Brasil, 2019.....	66
Tabela 3- Avaliação dos estudos selecionados em relação a cada item do risco de viés para os estudos incluídos. Brasília, DF, Brasil, 2019.....	71
Tabela 4- Resumo das características descritivas dos estudos incluídos (n=39). Brasília, DF, Brasil, 2019.....	78

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Inibidores de checkpoint imunológico segundo nome genérico, nome comercial, alvo e indicações aprovadas pelo FDA. Brasília, DF, Brasil, 2019.....	31
Quadro 2- Estratégia PECOS utilizada para elaboração da questão norteadora da pesquisa. Brasília, DF, Brasil, 2019.....	40
Quadro 3- Estratégia de busca realizada nas bases de dados CINAHL, COCHRANE CENTRAL, GOOGLE SCHOLAR, LILACS, LIVIVO, OPENGRAY, PUBMED, SCOPUS e WEB OF SCIENCE. Brasília, DF, Brasil, 2019.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CINAHL	<i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
CTCAE	<i>Common Toxicity Criteria for Adverse Events</i>
CTLA4	Antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico
EA (s)	Eventos Adversos
EAIIm (s)	Eventos adversos imumomediados
ECNR	Ensaio Clínico não Randomizado
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EO	Estudo Observacional
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Comida e administração de drogas
ICI	Inibidores de Checkpoint Imunológico
IL	Interleucina
IPI	Ipilimumab
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
PD-1	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Checklist</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
QUOROM	Qualidade do Relatório de Meta-Análises

LISTA DE SÍMBOLOS

®	Marca registrada
Cm	Centímetro
Kg	Quilograma
m ²	Metros cuadrados
Mg	Miligramo
R\$	Real
US\$	Dólar

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	21
2 INTRODUÇÃO	24
2.1 CTLA4.....	27
2.2 PD-1/ PD-L1.....	29
2.3 TOXICIDADE RELACIONADA AOS INIBIDORES DO CHECKPOINT IMUNOLÓGICO.....	32
2.4 TOXICIDADE DERMATOLÓGICA.....	33
3 OBJETIVOS	37
3.1 OBJETIVO GERAL.....	37
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	37
4 MATERIAIS E MÉTODO	39
4.1 PROTOCOLO E REGISTRO.....	39
4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	39
4.3 FONTES DE INFORMAÇÃO.....	41
4.3.1 CINAHL	41
4.3.2 Cochrane CENTRAL	41
4.3.3 LILACS	42
4.3.4 LIVIVO	42
4.3.5 PubMed	42
4.3.6 Scopus	43
4.3.7 Web of Science	43
4.3.8 Literatura Cinzenta	43
4.3.8.1 Google Acadêmico	44
4.3.8.2 Open Gray	44
4.4 ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	44
4.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	54
4.6 PROCESSO DE COLETA DE DADOS.....	54
4.7 RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS.....	55
4.7.1 JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data	55
4.8 MEDIDAS DE SUMARIZAÇÃO.....	56
4.9 SÍNTESE DOS RESULTADOS.....	56
5 RESULTADOS	58

5.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	58
5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS.....	60
5.3 RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS.....	69
5.4 RESULTADO DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS.....	73
5.5 SÍNTESE DOS RESULTADOS.....	93
6 DISCUSSÃO.....	100
6.1 SUMÁRIO DE EVIDÊNCIAS.....	100
6.2 LIMITAÇÕES.....	106
7 CONCLUSÃO.....	108
REFERÊNCIAS.....	110
APÊNDICES.....	121
APÊNDICE A- Instrumento de coleta de dados.	121
APÊNDICE B- Estudos excluídos após leitura na íntegra	122
APÊNDICE C- Referência dos artigos excluídos.	128
ANEXOS.....	144
Anexo A – Checklist – Preferred Reporting for Systematic Reviews and Meta-analyses: The PRISMA Statement.....	144

Apresentação

1 APRESENTAÇÃO

A autora ingressou no curso de Enfermagem da Universidade Paulista do Distrito Federal (UNIP-DF), em 2004, através das vagas concedidas pelo Programa Universidade para Todos (ProUni), considerando que não havia vagas para este curso no seu estado de origem, a Bahia.

Ao concluir a faculdade, iniciou as atividades como residente no Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), em março de 2010. Trata-se de um hospital terciário, o maior do Distrito Federal, referência em várias especialidades e foi neste hospital que teve o primeiro contato com a Oncologia. Os dois anos de residência foram cruciais para a sua formação profissional, onde desenvolveu várias habilidades técnicas, aliadas a teoria, mas também a capacidade de gerenciar conflitos e conviver com as adversidades impostas pelo serviço público.

Ao final da residência, trabalhou por seis meses no Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do Hospital Santa Luzia, onde se deparou com a prática da profissão de enfermagem sob um aspecto totalmente diferente do que havia vivenciado, mas não menos importante. Desenvolveu uma visão gerencial do cuidado e o contato diário com outras categorias profissionais, agregou habilidades fundamentais para o bom desempenho na sua atuação multiprofissional.

Em setembro de 2011 ingressou na Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES-DF), após aprovação em concurso público e foi lotada na Unidade de Clínica Médica do HBDF, uma ótima oportunidade de retribuir ao serviço a formação que este lhe havia proporcionado. Permaneceu por sete anos no hospital prestando assistência a pacientes com câncer. Depois, pediu remoção para o Hospital Regional de Taguatinga, mais próximo a sua residência, onde atua até os dias atuais como enfermeira assistencial, na internação da Oncologia.

A autora acredita que todos deveriam, ao menos uma vez na vida, visitar uma unidade oncológica, por se tratar de uma experiência que nos faz repensar as prioridades e o valor da vida. Trabalhar nesta área possibilita um crescimento pessoal diário.

Durante o desenvolvimento das suas atividades na SES-DF, realizou especialização multidisciplinar em Hemoterapia pela Universidade Estadual Paulista (UNESP). Envolveu-se também por sete anos no Programa de Residência em Enfermagem, desta vez contribuindo como preceptora e como tutora do Programa de Residência em Enfermagem na Saúde do Adulto e do Idoso. Participou com muita satisfação deste

projeto; afinal, foi ele que possibilitou o seu primeiro contato profissional na área de enfermagem e por isso é extremamente grata.

Concomitantemente, foi tutora da Escola Superior de Ciência da Saúde (ESCS), por cerca de um ano, onde desempenhou atividades como docente. Atuar na formação acadêmica despertou o desejo de retomar um projeto antigo que era a pós-graduação stricto sensu.

Em 2017, após esse contato com a docência, já sentindo a necessidade de uma formação mais voltada para a pesquisa na área de enfermagem, ingressou no mestrado acadêmico da Universidade de Brasília (UNB), com o intuito de identificar as evidências e desenvolver pesquisas em enfermagem que possam contribuir para a qualificação da assistência, voltada aos pacientes com câncer.

Introdução

2 INTRODUÇÃO

A ideia de impulsionar o sistema imunológico contra o câncer não é recente. Há mais de 100 anos, William Coley e colaboradores iniciaram as primeiras investigações acerca do uso da imunoterapia em oncologia. Coley interessou-se por esta suposta conexão, à época, depois que um dos seus pacientes foi aparentemente curado de câncer após adquirir duas infecções de erisipela causada pela bactéria *Streptococcus pyogenes*. Em estudos publicados em 1893, Coley observou regressão do tumor em alguns casos, quando injetava culturas de bactérias em pacientes com câncer, durante suas práticas cirúrgicas (GRANIER et al, 2016; YANG et al, 2017).

Coley dedicou-se a evidenciar a sua descoberta e tratou cerca de 900 pacientes, a maioria com sarcoma inoperável, com uma preparação bacteriana que ficou conhecida como toxina de Coley e, assim, conseguiu atingir uma taxa de cura superior a 10%. Estas consideráveis colaborações contribuíram para que ele recebesse o prêmio Nobel em 1909. Entretanto, para alguns imunologistas, este sucesso não era passível de reprodução confiável e por isso quase nenhum avanço foi observado neste campo até meados do século XX (BELL et al, 2018).

Os tratamentos oncológicos tradicionais, como a quimioterapia e a radioterapia, são desencadeadores de variados efeitos colaterais, frente a isso, a imunoterapia contra o câncer, desenvolveu-se tendo como principais objetivos não danificar ou destruir as células normais e minimizar as toxicidades. Dessa forma, mais de 50 anos após as observações pioneiras de Coley, foram desenvolvidas maneiras de estimular as respostas imunes antitumorais, como por exemplo, a vacinação antitumoral, a transferência adotiva de células imunes (linfócitos), a inibição da supressão imune e a utilização de determinadas citocinas, pequenos peptídeos sinalizadores, que ativam células da imunidade inata e adquirida (EGGERMONT et al, 2014).

A primeira imunoterapia moderna contra o câncer desenvolvida e utilizada até os dias atuais, consiste na ativação não específica promovida pela imunização com o tuberculose Calmette-Guérin (BCG), que ativa macrófagos para se tornarem tumorícidas e previne a recorrência de câncer de bexiga não invasivo (FALEIRO et al, 2019).

Outro avanço importante na imunoterapia contra o câncer, foi identificar que o uso de doses elevadas de interleucina 2 (IL-2) estimulavam o aumento da produção de células T, o que demonstrou ser eficaz quando administrado a pacientes com câncer

metastático. O tratamento com IL-2 foi autorizado, em 1991, para câncer renal e para melanoma metastático em 1998 pelo Food and Drugs Administration (FDA), órgão americano que avalia questões relacionadas à saúde nos Estados Unidos (BELL et al, 2018).

Na mesma época Cesar Milstein e George Köhler foram pioneiros na produção de uma das classes dos anticorpos, os monoclonais, que são provenientes de um único linfócito B que é selecionado artificialmente e replicado inúmeras vezes como um clone, em função disso, o mesmo só se liga a um determinante antigênico de uma única forma, fato este que promove tal especificidade e característica relevante no tratamento do câncer. O primeiro anticorpo monoclonal aprovado para o tratamento de linfoma não-Hodgkin pelo FDA, foi o rituximabe (CORDEIRO et al, 2014).

Mais recentemente, em 2010, o FDA aprovou a primeira vacina contra o câncer, chamada de Sipuleucel-T. Trata-se de um agente imunológico que estimula a resposta imune das células T, por meio das células apresentadoras de antígeno, direcionadas contra a fosfatase acida prostática, um antígeno expresso na maioria das células de câncer de próstata resistente a castração química. Embora a vacina não tenha efeito sobre o tempo até a progressão da doença, foi capaz de estender a sobrevida global (ANASSI, NDEFO, 2011).

Nesse mesmo período, o cirurgião americano Steven A. Rosenberg, desenvolveu a transferência adotiva com células T autóloga, que consiste na utilização de células imunitárias, linfócitos infiltrantes no tumor, juntamente com citocinas como as IL-2, que são posteriormente expostas a antígenos tumorais ex vivo, criando uma enorme reatividade. Estes linfócitos ativadores da morte celular são reinfundidos no paciente com câncer e possuem a capacidade de reconhecer os antígenos para as quais foram ativados, levando à eliminação das células tumorais metastáticas. Este regime induz respostas tumorais de longa duração em pacientes com melanoma e demonstrou taxas de resposta de 50% para este câncer (OTT, HODI, ROBERT, 2013; MARTIN et al, 2015; ROSENBERG, RESTIFO, 2015).

As descobertas mais recentes incluem os anticorpos terapêuticos que ativam ou bloqueiam vias de sinalização, para remover a inibição das células T citotóxicas e permitir que estas voltem a atacar e destruir as células cancerosas, conhecidos como inibidores de checkpoint imunológico (ICI) (VOENA, CHIARLE, 2016).

Os ICI são considerados a terapia mais promissora para o desencadeamento da imunidade antitumoral e emergiram na última década como uma nova opção de

tratamento para diversos tipos de câncer avançados (ABDEL-RAHMAN, ELHALAWANI, FOUAD, 2015; SADREDINI et al, 2019).

As vias naturais do checkpoint imunológico regulam o controle e a erradicação de infecções, malignidades e resistência a uma série de auto antígenos. O ponto de início da resposta imune são as células T. Elas fornecem um conjunto diversificado de antígenos que o sistema imunológico pode usar para distinguir células tumorais de células normais (SADREDINI et al, 2019). O reconhecimento do antígeno pelo receptor da célula T é regulado por um equilíbrio entre os sinais co-estimulatórios e inibitórios, isto é, os checkpoints imunológicos. Em condições fisiológicas normais, os pontos de checagem imunológica são cruciais para a prevenção da autoimunidade e também para proteger os tecidos contra danos quando o sistema imunológico está respondendo a infecções patogênicas (PARDOLL, 2012).

As células malignas exploram vários mecanismos de fuga contra o sistema imunitário. Primeiro, estas células possuem um microambiente imunossupressor através da secreção de citocinas pró-inflamatórias que recrutam linfócitos T reguladores e células supressoras da linhagem mieloide. Segundo, estas células possuem alterações genéticas e epigenéticas que lhes dão um conjunto de neoantígenos, impedindo o sistema imunitário de diferenciar as células normais das células tumorais. Terceiro, os tumores diminuem a resposta imunitária por redução da morte celular mediada por linfócitos T (NI, DONG, 2017).

Por isso, as células T têm sido o foco principal de investigação para manipular terapêuticamente a imunidade antitumoral endógena, especialmente, devido a sua capacidade de reconhecer seletivamente os peptídeos derivados de proteínas em todos os compartimentos celulares, de reconhecer e matar diretamente as células que expressam antígenos e de orquestrar diversas respostas imunes, que integram mecanismos efetivos adaptativos e inatos (PARDOLL, 2012).

Sendo assim, os antagonistas de receptores co-estimuladores e de sinais inibitórios, removem o mecanismo de desativação do sistema imunológico para promover sua ativação. Esta inibição dos receptores e sinais imuno-modulatórios, cria uma resposta imunológica antitumoral robusta (YOUSEFI et al, 2017).

Portanto, em contraste com a maioria dos anticorpos monoclonais atualmente aprovados para o tratamento oncológico, os anticorpos que bloqueiam os checkpoints imunológicos não têm como alvo as células tumorais diretamente, ao invés disso

direcionam os receptores de linfócitos ou suas ligações para aumentar a atividade antitumoral endógena (PARDOLL, 2012).

Os bloqueios desses pontos de verificação como dito, surgiram como um conceito de tratamento bem-sucedido. Especificamente, a inibição do antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA4) e a inibição de um dos receptores entre o *Programmed Death-Ligand 1* (PD-1) e o PD-L1 (OTT, HODI, ROBERT, 2013), dos quais falaremos a seguir.

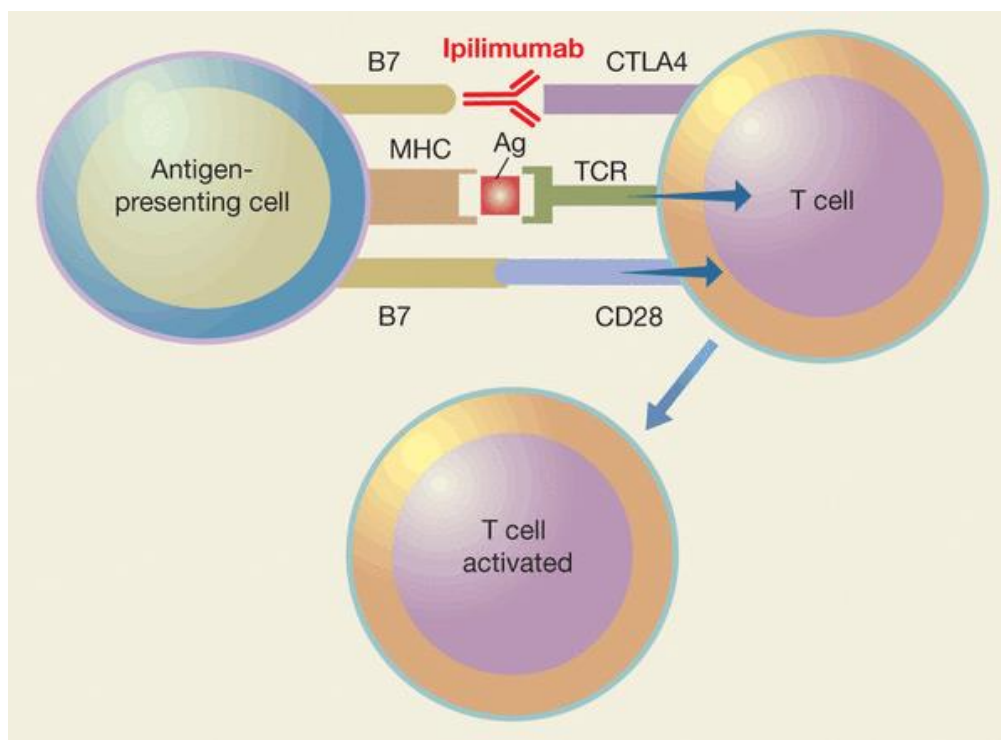
2.1 CTLA4

O CTLA4, descoberto em 1987, é um membro da superfamília de imunoglobulinas que pode ser exibido na superfície das células T e foi o primeiro inibidor de checkpoint imune a ser validado clinicamente (SUKARI et al, 2016; SASIDHARAN NAIR, ELKORD, 2018).

A ativação de células T ocorre quando o receptor de células T interage com um complexo principal de histocompatibilidade de uma célula apresentadora de antígeno associado a um antígeno. Simultaneamente, uma molécula conhecida como CD28 interage com um ligante que é um membro da família de moléculas B7, na superfície de uma célula apresentadora de antígeno. Ambos os eventos são necessários para a ativação de células T (PALLIN et al, 2018).

A inativação de células T acontece quando CTLA4 se liga a B7, impedindo que elas ataquem outras células, incluindo células cancerígenas (PALLIN et al, 2018). Dessa forma, o bloqueio produzido por um ICI anti-CTLA4 remove o mecanismo de desativação do sistema imunológico, pois permite que a ligação entre B7 e CD28 aconteça, liberando assim a função efetora da célula T, conforme demonstrado na figura 1 (SPAIN, DIEM, LARKIN, 2016).

Figura 1. Mecanismo de ação do anticorpo anti-CTLA4.



Fonte: LEE, MUKHI, LIU, 2012¹.

Ipilimumab (Yervoy®) e tremelimumab são os dois anticorpos monoclonais que inibem CTLA4. O ipilimumab foi o primeiro imunoterápico aprovado pela FDA, em 2011, para melanoma metastático, câncer de pulmão não pequenas células, câncer renal e câncer de bexiga; enquanto que o tremelimumab tem sido avaliado para tratamento de melanoma, câncer colorretal, câncer gástrico e mesotelioma (SUKARI et al, 2016; SADREDINI et al, 2019; SASIDHARAN NAIR, ELKORD, 2018).

Os inibidores de CTLA4 atuam ativando a imunidade antitumoral e, por consequência reduzindo a progressão tumoral, devido a indução da atividade das células T citotóxicas, ocasionada pelo bloqueio da interação entre CTLA4 e proteína B7 (SASIDHARAN NAIR, ELKORD, 2018).

¹ LEE B.; MUKHI N.; LIU D. Current management and novel agents for malignant melanoma. J Hematol Oncol., v. 14, n. 5, p. 3, 2012.

2.2 PD-1/ PD-L1

PD-1 é uma proteína imuno-inibitória transmembrana da superfamília antígeno CD28, que desempenha um papel importante no escape imunológico do tumor (SASIDHARAN NAIR, ELKORD, 2018), é expressa na superfície de células T, célula natural killer e células B. A PD-1 interage e liga-se ao PD-L1 e PD-L2, que são expressos em células cancerígenas e em outras células imunes (SUNSHINE, TAUBE, 2015; SPAIN, DIEM, LARKIN, 2016; KYTHREOTOU, 2018; PALLIN et al 2018).

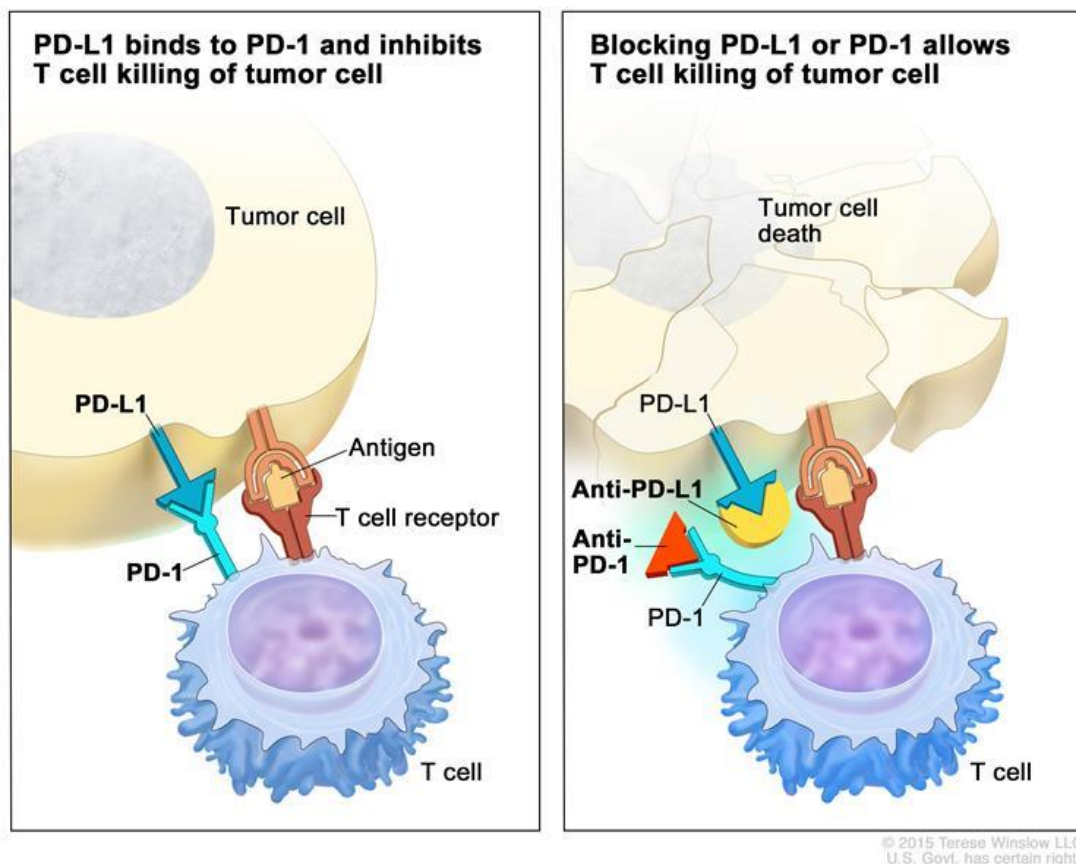
Quando PD-1 está expresso na superfície de células T efetoras específicas de antígeno, sua ativação causa a inibição de células T, via mecanismos que incluem a morte celular programada (apoptose). Quando a PD-1 está na superfície de uma célula T reguladora, que atenuam a resposta imune, sua ativação tem o efeito oposto, protegendo a célula T reguladora da apoptose e suprimindo as respostas imunes (SPAIN, DIEM, LARKIN, 2016; KYTHREOTOU et al, 2018; PALLIN et al 2018).

O eixo PD-1/PD-L1 suporta a evasão imunológica do tumor em muitos cânceres e o bloqueio dessa interação usando anticorpos monoclonais contra PD-1 ou PD-L1 podem levar a restauração de funções de célula T efetoras (SASIDHARAN NAIR, ELKORD, 2018).

Este bloqueio ao prevenir a inativação de células T, pode induzir a proliferação de células T CD8⁺ e também produção de citocinas, incluindo a inibição de expansão celular efetora e IL-2, negativamente regular o número de células T reguladoras e aumentar o número de CD8⁺ (SPAIN, DIEM, LARKIN, 2016; KYTHREOTOU et al, 2018; PALLIN et al, 2018).

A figura 2 demonstra o mecanismo de ação dos anticorpos anti-PD-1 e anti-PD-L1.

Figura 2. Mecanismo de ação dos anticorpos anti-PD-1 e anti-PD-L1.



Fonte: NIH, 2019².

Resultados de estudos clínicos que avaliaram os bloqueadores de proteínas adicionais no checkpoint imunológico, indicam amplas e diferentes chances de aumentar a imunidade antitumoral com o objetivo de conferir efeitos clínicos permanentes (SUKARI et al, 2016; SADREDINI et al, 2019).

O nivolumab (opdivo®) e o pembrolizumab (keytruda®), ambos anticorpos anti-PD-1 foram aprovados pela FDA no final de 2014 para o tratamento de pacientes com melanoma recorrente irresssecável ou metastático (SUNSHINE, TAUBE, 2015).

O nivolumab foi recentemente aprovado para o tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático após quimioterapia prévia.

² NIH. National Cancer Institute. Disponível em: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/immune-checkpoint-inhibitor>. Acesso em 24 de jan. 2019.

Além disso, os resultados clínicos encorajadores para inibidores de PD-1, bem como de PD-L1 foram relatados para tumores do sistema urinário, ou seja, células renais e carcinoma de bexiga e para o linfoma de Hodgkin (EIGENTLER et al, 2016).

A FDA aprovou o primeiro medicamento anti-PD-L1, o atezolizumab (Tecentriq®), para o tratamento do carcinoma urotelial avançado em maio de 2016 e o câncer de pulmão metastático de não pequenas células, em outubro de 2016. Em 2017, o avelumab (Bavencio®) e o durvalumab (Imfinzi®) também foram aprovados pelo FDA para carcinoma de células Merkel e câncer de bexiga avançado, respectivamente. Desde 2014, os medicamentos anti-PD-1 tem sido amplamente utilizado na prática clínica e demonstraram benefícios terapêuticos sem precedentes (LEE et al, 2017). O quadro 1 descreve os ICI aprovados pelo FDA.

Quadro 1. Inibidores de checkpoint imunológico segundo nome genérico, nome comercial, alvo e indicações aprovadas pelo FDA. Brasília, DF, Brasil, 2019.

Nome Genérico	Nome Comercial	Alvo	Indicações aprovadas pelo FDA
Ipilimumab	Yervoy®	CTLA4	Melanoma
Nivolumab	Opdivo®	PD-1	Melanoma, câncer de pulmão de não pequenas células, carcinoma de células renais, carcinoma urotelial, instabilidade de microssatélite alta ou tumores sólidos deficientes em reparo incompatível
Pembrolizumab	Keytruda®		Melanoma, câncer de pulmão de não pequenas células, carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, linfoma de Hodgkin, carcinoma urotelial, instabilidade de microssatélite alta ou tumores sólidos deficientes em reparo incompatível
Atezolizumab	Tecentriq®	PD-L1	Câncer de pulmão de não pequenas células, carcinoma urotelial
Avelumab	Bavencio®		Carcinoma de células Merkel
Durvalumab	Imfinzi®		Carcinoma Urotelial

Fonte: Adaptado de PALLIN et al, 2018. Tradução³.

³ PALLIN D. J. et al. Immune-related Adverse Events in Cancer Patients. Acad Emerg Med., v. 25, n. 7, p. 819-827, 2018.

Ao contrário do CTLA4, que é expresso exclusivamente nas células T, o PD-1 também é expresso nas células B, sugerindo forte envolvimento desta molécula no amplo espectro de regulação imunológica. Sendo assim, além desses checkpoints apresentados, outros inibidores contra a proteína do ponto de verificação imunológico, como o TIM-3, LAG-3 e TIGIT, também estão sendo estudados com um intuito de provocar resposta de imunidade antitumoral e ampliar a gama de possibilidades terapêuticas contra o câncer (SASIDHARAN NAIR, ELKORD, 2018).

2.3 TOXICIDADE RELACIONADA AOS INIBIDORES DO CHECKPOINT IMUNOLÓGICO

Embora os ICI proporcionem atividade antitumoral importante, eles também são responsáveis pelo desenvolvimento de diversos eventos adversos (EAs) (WANG et al, 2017).

O perfil de toxicidade destes medicamentos difere completamente daqueles observados com a quimioterapia tradicional ou terapia alvo (CHEN et al, 2018; SALEH, KHALIFE-SALEH, KOURIE, 2019; MANTIA, BUCHBINDER, 2019). Apesar dessas diferenças, a taxa de toxicidade grau 3 ou 4 com uso de ICI, que varia entre 10% a 20%, não é maior do que a taxa observada em muitos protocolos com quimioterapia tradicional ou protocolos com terapia alvo (POSTOW, CALLAHAN, WOLCHOK, 2015).

Os EAs relacionados ao uso dos ICI foram denominados eventos adversos imunomediados (EAIm) e ocorrem devido a ativação específica de células T, que quando ativadas reagem diretamente com células normais do tecido, resultando em danos a órgãos (POSTOW, CALLAHAN, WOLCHOK, 2015; YANG et al, 2017).

Os EAIm podem acarretar riscos à saúde e morbidade a uma população já muito fragilizada. Alguns destes eventos podem causar danos permanentes ao órgão ou até mesmo levar a pessoa a óbito; entretanto, óbitos não são comuns e ocorrem em menos de 1% dos casos (DE VELASCO et al, 2018).

Vários tecidos podem ser afetados, a saber: fígado, glândulas endócrinas, trato gastrointestinal, sendo que a pele é o mais afetado (BOURKE, O'SULLIVAN, KHATTAK, 2016; DIAZ-PEREZ et al, 2018; LOPEZ, GESKIN, 2018).

O tipo, incidência e gravidade de EAIms diferem entre os inibidores de CTLA4, PD-1 e PD-L1. Dentre os anti-PD-1, nivolumab e pembrolizumab, apresentam perfil de EAs similares (WEBER et al, 2015; MANTIA, BUCHBINDER, 2019).

O manejo dos EAIms é realizado de acordo com as manifestações clínicas, pois nenhum estudo foi conduzido para avaliar tratamentos específicos. Dessa forma, os sintomas moderados são tratados com corticosteroides orais. Se os sintomas são graves ou refratários aos corticosteroides orais, a hospitalização deve ser considerada para administração de corticosteroides intravenosos como o infliximab na dose de 5 mg/kg uma vez a cada 2 semanas. Se houver elevações nos níveis séricos de enzimas hepáticas recomenda-se o uso de micofenolato de mofetil 500 mg duas vezes por dia (POSTOW, CALLAHAN, WOLCHOK, 2015).

Os EAIms podem levar à interrupção do tratamento e limitar as opções de tratamento subsequentes (MANTIA, BUCHBINDER, 2019). Daí a importância do monitoramento desses eventos a fim de identificá-los precocemente para que seja estabelecido tratamento sintomático imediato (YANG et al, 2017).

2.4 TOXICIDADE DERMATOLÓGICA

Sabidamente, os ICI dos quais vimos falando, afetam a tolerância imunológica periférica (MANTIA, BUCHBINDER, 2019). Entre as variadas manifestações de toxicidade, a dermatológica é o EA mais comumente relacionado ao uso desses inibidores (CURRY et al, 2017; RUSSO, 2018).

As manifestações dermatológicas possuem características morfológicas, clínicas e histológicas específicas. Portanto, a correlação clínico-patológica que inclui a história detalhada do tratamento, a aparência clínica das lesões e as características imunopatológicas são essenciais para um diagnóstico específico, prevenção de agravos, tratamento adequado e continuidade da terapêutica (CHEN et al, 2018).

O perfil de toxicidade dermatológica é semelhante entre os ICI, apesar da incidência ser maior com o ipilimumab comparado aos agentes anti-PD-1 ou anti-PD-L1 (SIBAUD, 2018).

Embora a manifestação de vários EAIms cutâneos possa ocorrer, a maioria deles é preditiva ao tipo de ICI adotado na terapêutica.

Dentre as toxicidades dermatológicas, a erupção cutânea não específica é o EAI mais relatado (LACOUTURE, 2015; SIBAUD, 2018). A erupção típica causada pela

inibição do CTLA4 é a morbiliforme e com os inibidores de PD-1 e PD-L1 é mais comum ocorrer a erupção maculopapular (PALLIN et al, 2018; RUSSO et al, 2018).

Além dessas manifestações, outros EAIms podem ocorrer, dentre eles pode-se mencionar: xerose, reações de fotossensibilidade, pioderma gangrenoso, síndrome de sweet, dermatose neutrofílica febril aguda, dermatoses bolhosas, alopecia, ceratose actínica, carcinoma de células escamosas, ceratose seborreica, necrólise epidérmica tóxica, erupção grave com sintomas sistêmicos e sarcoidose cutânea (RUSSO et al, 2018; MANTIA, BUCHBINDER, 2019).

Os EAIms cutâneos atribuídos aos inibidores de CTLA4 geralmente ocorrem dentro de 3 a 6 semanas após o início da terapia, em qualquer momento durante o curso ou após o término do tratamento. Já com o uso dos inibidores de PD-1 e PD-L1, esses eventos adversos ocorrem mais tardiamente, cujo surgimento pode se dar entre o segundo e o décimo mês (MANTIA, BUCHBINDER, 2019).

O tratamento para a maioria das erupções cutâneas é bem-sucedido com uso de corticosteroides tópicos e antipruriginosos, como hidroxizina e difenidramina. Já em pacientes com mucosite é eficaz realizar lavagens bucais com corticosteróides orais e lidocaína (POSTOW, CALLAHAN, WOLCHOK, 2015).

O manejo de erupções inflamatórias brandas que não afetam a qualidade de vida envolve o uso de corticosteroides tópicos e manutenção do tratamento imunoterápico. Para erupções de grau 2, que afetam a qualidade de vida, um tratamento com corticoide oral deve ser considerado. As erupções cutâneas são definidas como grau 3 se não respondem ao tratamento. O tratamento para o grau 3 envolve doses mais elevadas de corticosteroides. A erupção considerada de grau 4 é definida como grave quando são intoleráveis e não melhoram com intervenções prévias. O tratamento de erupções de grau 4 inclui admissão hospitalar com corticosteroides intravenosos (MANTIA, BUCHBINDER, 2019).

Raramente, os indivíduos desenvolvem condições que podem colocá-los sob risco de morte, como a Síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica de grau 4. Estas condições necessitam de reconhecimento imediato, descontinuação do tratamento e tratamento agressivo, nesta última recomenda-se também monitoramento dos fluídos e eletrólitos (POSTOW, CALLAHAN, WOLCHOK, 2015; LACOUTURE, 2015; SIBAUD, 2018).

O manejo de EAIms cutâneos, resulta na utilização substancial de recursos da saúde e alto custo. Por exemplo, o custo com o manejo desta toxicidade em pacientes com

melanoma metastático chega a atingir US\$ 21.726,00 por mês, o equivalente a R\$ 87.555,78 (GHATE et al, 2018). Esta diferença expressiva no custo da terapêutica é bastante significativa. Portanto, a compreensão dos riscos, podem auxiliar na identificação precoce e favorecer manejo clínico mais assertivo, reduzindo os custos.

Revisões sistemáticas anteriores avaliaram os padrões dos EAIms e a segurança de um ou mais ICI. No entanto, alguns limitaram a busca das referências nas bases de dados a um período específico (ABDEL-RAHMAN, ELHALAWANI, FOUAD, 2015; CHEN et al, 2015; KHOJA et al, 2017; XU et al, 2018), outro restringiu a revisão a apenas alguns ICI (WANG et al, 2017). Além disso, identificamos alguns estudos sobre a temática potencialmente pertinentes, que por se tratarem de publicações recentes, não foram incluídos nas revisões anteriores (HASAN ALI et al, 2019; BAHIG et al, 2019; NAGASH et al, 2019; HUR et al, 2019; DE GIORGI et al, 2019).

Nesta revisão, decidiu-se por avaliar os EAIms cutâneos dos ICI em pacientes com melanoma, pois as primeiras recomendações de uso desses medicamentos, foram para pacientes com este tipo de câncer. O melanoma metastático é uma forma potencialmente fatal de câncer de pele e sua incidência tem aumentado ao longo de décadas em muitos países. A taxa de sobrevida em cinco anos do melanoma na fase inicial (estágio 0/I) é superior a 90% após excisão cirúrgica. No entanto, o melanoma avançado, que pode invadir gânglios linfáticos e outros órgãos, na fase metastática (estágio III ou IV) apresenta taxa de sobrevida de 5% em 16 anos, além de responder mal à maioria dos protocolos tradicionais de quimioterapia (HOA et al, 2017).

Com o advento dos ICI, ocorreu uma grande mudança na maneira de tratar os melanomas avançados, porque eles demonstraram aumento de 25 a 30 meses na sobrevida global destes pacientes, contra nove meses na quimioterapia padrão (GOMES, SERRA-BELLVER, LORIGAN, 2018). Como o melanoma pode ser resistente a quimioterapia e os ICI demonstraram eficácia para esse câncer, estes estão sendo alvo de inúmeros estudos e tem sido amplamente utilizado na prática clínica.

Objetivos

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Identificar a prevalência de toxicidade dermatológica em pacientes com melanoma em uso isolado de ICI, associados entre si ou associados a quimioterapia e/ou radioterapia.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar a frequência e os tipos de toxicidade dermatológica que acometem pacientes com melanoma tratados com ICI;

Identificar a gravidade com que as toxicidades dermatológicas acontecem em pacientes com melanoma em uso de ICI.

Materiais e Método

4 MATERIAIS E MÉTODO

4.1 PROTOCOLO E REGISTRO

Esta revisão foi elaborada de acordo com as recomendações do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (anexo A). O PRISMA consiste de uma “lista de verificação” de 27 itens e um diagrama de fluxo de 4 estágios, essencial para a disseminação e publicação, transparente e rigorosa, dos métodos e resultados da revisão sistemática (LIBERATI et al, 2009).

O protocolo desta revisão encontra-se registrado no PROSPERO (International Prospective Register of systematic Review), identificado pelo número de registro CRD42018091915 (VASQUES, REIS, FERREIRA, 2018).

O PROSPERO é uma base de registro de revisões sistemáticas em saúde e, por meio de uma ampla consulta, é possível identificar quais revisões sobre determinada temática estão em andamento ou já foram concluídas. Assim, o pesquisador pode se certificar de que a revisão de seu interesse não está sendo realizada por outros pesquisadores, o que reduz a redundância de revisões numa mesma área e, consequentemente otimiza tempo e recursos por parte dos pesquisadores (BERNARDO, 2017).

4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Uma pergunta de pesquisa bem construída, possibilita a definição correta de quais informações são necessárias para a resolução da questão clínica de pesquisa, maximiza a recuperação de evidências nas bases de dados, foca o escopo da pesquisa e evita a realização de buscas desnecessárias (DA COSTA SANTOS, DE MATTOS PIMENTA, NOBRE, 2007). Considerando isso, essa revisão buscou responder a seguinte questão norteadora: Qual a prevalência de toxicidade dermatológica em pacientes com melanoma submetidos ao tratamento com inibidores de checkpoint imunológicos?

A pergunta foi formulada de acordo com a estratégia PICO (ou PECO). Esta estratégia pode ser utilizada para construir questões de pesquisa de naturezas diversas, oriundas da clínica, do gerenciamento de recursos humanos e materiais, da busca de instrumentos para avaliação de sintomas entre outras (DA COSTA SANTOS, DE MATTOS PIMENTA, NOBRE, 2007). O acrônimo PICO auxilia a fragmentar a

questão em quatro partes: Paciente/Problema; Intervenção/Exposição; Comparação e Desfecho (MAIA, ANTONIO, 2012). Ainda pode ser acrescentado o tipo de estudo, componente S do acrônimo, conforme o quadro 2.

Quadro 2. Estratégia PECOS utilizada para elaboração da questão norteadora da pesquisa. Brasília, DF, Brasil, 2019.

Acrônimo	Definição	Descrição
P	Paciente/População	Pacientes com melanoma
E	Exposição	Tratamento com ICI
C	Comparação	----
O	Outcome ou Desfecho	Toxicidade dermatológica
S	Study type ou tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado ou não randomizado e estudos observacionais.

Fonte: Elaborado pela própria autora

Sendo assim, incluímos nesta revisão ensaios clínicos (randomizados e não-randomizados) e estudos observacionais que avaliaram pacientes adultos com melanoma, submetidos ao tratamento com inibidores do checkpoint imunológico (ICI) isolados, combinados entre si ou associados a quimioterapia e/ou radioterapia e que descrevessem a prevalência de toxicidade dermatológica. Não houve restrição quanto ao idioma ou período de publicação.

Os estudos foram analisados quando aos critérios de inclusão e exclusão em duas fases.

Na fase 1 (leitura de títulos e resumos) foram excluídos estudos que avaliaram crianças e adolescentes com câncer, estudos com prevalência de toxicidade cutânea não associada ao uso de ICI.

Na fase 2 (leitura do texto completo), foram excluídos pacientes oncológicos adultos em tratamento com ICI associado a vacinas (1), terapia alvo (2) ou outras terapias (3), revisões de literatura, cartas, relatos de caso, opiniões pessoais, conferências, resumo e capítulos de livros (4), estudos que apresentavam dados complementares de estudos publicados anteriormente (5), estudos que não relataram dados de toxicidade dermatológica (6), estudos qualitativos (7), estudos que não apresentavam dados completos e/ou que não permitam a extração dos dados de interesse

(8), estudos com pacientes com doença autoimune pré-existente (9) e estudos de outros tipos de câncer (não melanoma) (10).

4.3 FONTES DE INFORMAÇÃO

As buscas foram realizadas nas seguintes bases eletrônicas de dados: CINAHL, Cochrane CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), LIVIVO, PubMed (US National Library of Medicine), Scopus e Web of Science. A literatura cinzenta foi consultada por meio do Google Acadêmico e Open Grey. Também foi realizada busca manual na lista de referências dos estudos incluídos. A data final da pesquisa em todos os bancos de dados foi 19 de outubro de 2018. Posteriormente, foi atualizada em 23 de janeiro de 2019.

4.3.1 CINAHL

Fornece a indexação das melhores literaturas de saúde de enfermagem e afins disponíveis, incluindo revistas de enfermagem e publicações da National League for Nursing e da American Nurses Association. A literatura abrange uma ampla gama de tópicos, incluindo enfermagem, biomedicina, biblioteconomia em ciências da saúde, medicina alternativa / complementar, saúde do consumidor e 17 disciplinas relacionadas à saúde. Além disso, o CINAHL Data-base fornece acesso a livros de saúde, dissertações de enfermagem, anais de congressos selecionados, padrões de prática, audiovisuais e capítulos de livros. Inclui revistas com textos completos, casos legais, inovações clínicas, caminhos críticos, instrumentos de pesquisa e ensaios clínicos (CINAHL, 2019).

4.3.2 Cochrane CENTRAL

A Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) concentra relatos de ensaios clínicos randomizados e quase randomizados. A maioria dos registros são extraídos de bancos de dados bibliográficos (principalmente PubMed e Embase), mas os registros também são derivados de outras fontes publicadas e não publicadas. Os

registros são incluídos independentemente do idioma ou da data de publicação, apresentam resumos, não contém o texto completo do artigo (COCHRANE, 2019).

4.3.3 LILACS

Criada em 1985, constitui atualmente o principal índice e repositório da produção científica e técnica em saúde nos países da América Latina e Caribe. É o resultado de um esforço cooperativo de centros de 37 países da América Latina e Caribe, complementa índices internacionais. Tem como principais objetivos o controle bibliográfico e a disseminação da literatura técnico-científica latino-americana e do Caribe na área da saúde, ausente das bases de dados internacionais. São descritos e indexados: teses, livros, capítulos de livros, anais de congressos ou conferências, relatórios técnico-científicos, artigos de revistas, etc., relacionados à área da Saúde (LILACS, 2019).

4.3.4 LIVIVO

É um mecanismo de busca interdisciplinar de literatura e informação no campo das ciências da vida, executado pelo ZB MED - Information Centre for Life Sciences. Se baseia em informações científicas relevantes das áreas de medicina, saúde, nutrição e ciências ambientais e agrícolas, através da combinação dos antigos portais de pesquisa MEDPILOT e GREENPILOT, para criar uma experiência de pesquisa ainda melhor. Oferece mais de 58 milhões de referências à literatura sobre ciências da vida (LIVIVO, 2019).

4.3.5 PubMed

É um recurso gratuito desenvolvido e mantido pelo National Center for Biotechnology Information (NCBI), na National Library of Medicine (NLM), localizada no National Institutes of Health (NIH). Compreende mais de 29 milhões de citações de literatura biomédica da Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), revistas de ciências da vida e livros on-line. As citações e resumos do PubMed incluem os campos da biomedicina e da saúde, cobrindo partes das ciências da

vida, das ciências do comportamento, das ciências químicas e da bioengenharia (PUBMED, 2019).

4.3.6 Scopus

É o maior banco de dados de resumos e citações da literatura com revisão por pares: revistas científicas, livros, processos de congressos e publicações do setor. Oferecendo um panorama abrangente da produção de pesquisas do mundo nas áreas de ciência, tecnologia, medicina, ciências sociais, artes e humanidades, a solução Scopus disponibiliza ferramentas inteligentes para monitorar, analisar e visualizar pesquisas (SCOPUS, 2019).

4.3.7 Web of Science

A plataforma conecta o Web of Science Core Collection a índices regionais de citação, dados de patentes, índices de assuntos especializados e um índice de conjuntos de dados de pesquisa, totalizando mais de 33.000 periódicos. O acesso à Principal Coleção da Web of Science pode ser feito por meio do Portal de Periódicos CAPES/MEC que possui assinatura junto à Thomson Reuters Scientific, viabilizando o acesso a referências e resumos em todas as áreas do conhecimento (WEB OF SCIENCE, 2019).

4.3.8 Literatura Cinzenta

Em geral, as publicações da literatura cinza são publicações não convencionais, fugazes e às vezes efêmeras. Eles podem incluir, mas não estão limitados aos seguintes tipos de materiais: relatórios, teses, anais de congressos, especificações e padrões técnicos, traduções não comerciais, bibliografias, documentação técnica e comercial e documentos oficiais não publicados comercialmente (principalmente relatórios e documentos do governo) (ALBERANI, PIETRANGELI, MAZZA, 1990).

A busca na literatura cinzenta, etapa recomendada na execução das revisões sistemáticas (PEREIRA, GALVÃO, 2014a), foi realizada utilizando o Google Acadêmico (Google Scholar) e o Open Gray.

4.3.8.1 Google Acadêmico

O Google Acadêmico (Google scholar) é uma ferramenta de pesquisa do Google que permite pesquisar em trabalhos acadêmicos, literatura escolar, jornais de universidades e artigos variados. Lançado em novembro de 2004 passou a oferecer buscas em língua portuguesa em 10 de janeiro de 2006 (GOOGLE, 2019).

4.3.8.2 Open Gray

Um consórcio de numerosas instituições acadêmicas, é um banco de dados de 700.000 referências literárias na Europa, além de links para muitos documentos de texto completo, relatórios técnicos ou de pesquisa, dissertações de doutorado, documentos de conferências e publicações oficiais. A OpenGrey sucede a OpenSIGLE, uma iniciativa do INIST-CNRS (OPENGRAY, 2019).

4.4 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Inicialmente, foi realizado a leitura de artigos que abordavam a temática, para identificar possíveis descritores controlados e não controlados que pudessem compor cada componente da estratégia PECO. Em seguida, os descritores controlados foram identificados por meio do Medical Subject Headings (MESH) para buscas no CINAHL, Cochrane CENTRAL, LIVIVO, PubMed, Scopus e Web of Science; os descritores em ciências da saúde (DECS) foram utilizados para busca no LILACS.

Para definir a estratégia de busca, os termos identificados, fossem eles controlados ou não, foram aplicados na plataforma de busca da PUBMED, considerando também os entry terms. Estes descritores foram inseridos na busca avançada, nesta mesma plataforma sem as aspas, a fim de resgatar todos os termos, suas combinações e sua classificação (Mesh terms, All fields).

Após identificados os termos, estes foram novamente inseridos no campo de busca do PubMed, a fim de identificar os resultados individuais para cada termo baseado na estratégia PECO, este processo foi necessário para esgotar todos os termos e possibilitar o sucesso da fase seguinte, que constituiu no cruzamento para a busca em cada base de dados. Para o resultado da busca no PubMed, foram utilizadas aspas em cada componente identificado, onde os descritores foram cruzados utilizando os operadores

boleanos OR e entre as categorias foi utilizado o operador booleano AND, resultando no seguinte cruzamento P AND E AND C AND O.

Com a estratégia de busca montada, esta foi aplicada nas seguintes bases de dados, com as suas especificidades de adequações: CINAHL, Cochrane Central, Google Acadêmico, LILACS, LIVIVO, Open Gray, PubMed, SCOPUS and Web Of Science.

Para a busca na base CINAHL não foi utilizado o limite texto completo, que resulta apenas em artigos disponíveis na íntegra e os descritores foram inseridos no plural e singular.

Na Cochrane Central, a busca foi realizada no título, resumos e palavras-chave em trials, incluindo variações da palavra, dado a particularidade desta base apenas contemplar ensaios clínicos, a busca limita, necessariamente os resultados em trials.

No PubMed, os termos identificados como Mesh Terms foram aplicados assim e, depois, como All fields, não sendo aplicado nenhum limite e todos os cruzamentos foram construídos na ferramenta “busca avançada”, os termos no singular foram cruzados com o termo similar no plural por apresentarem resultados diferentes.

No LIVIVO foi utilizado um termo para cada componente da estratégia PECO, totalizando três termos para a pesquisa.

Para a busca no LILACS, os descritores controlados identificados no DECS, foram empregados em inglês, espanhol e português por se tratar de uma base trilingue.

Nas bases SCOPUS e Web Of Science, os descritores foram utilizados e não foi aplicado qualquer limite de tempo para a busca.

A busca na literatura cinzenta deu-se por meio do Google Acadêmico e Open Gray, lançando um número menor de descritores nos campos da busca avançada, porém mais adequados para estas bases.

As estratégias de buscas utilizadas, estão descritas no quadro 3.

Quadro 3 – Estratégia de busca realizada nas bases de dados CINAHL, COCHRANE CENTRAL, GOOGLE SCHOLAR, LILACS, LIVIVO, OPENGRAY, PUBMED, SCOPUS e WEB OF SCIENCE. Brasília, DF, Brasil, 2019.

CINAHL

Estratégia de busca	Resultados
Search (S1 and S2 and S3)	
(("Neoplasms" OR "Neoplasm" OR "cancer" OR "Tumors" OR "Tumor" OR "Cancer" OR "Cancers" OR "Malignant Neoplasms" OR "Malignant Neoplasm") AND ("immune checkpoint" OR "checkpoint inhibitors" OR "checkpoint inhibitor" OR "Antineoplastic Agents, Immunological" OR "Immunological Antineoplastic Agents" OR "Anti-CTLA-4 agents" OR "anti-PD1 agents" OR "Immune therapy" OR "Immunotherapy" OR "Ipilimumab" OR "checkpoint inhibitors" OR "pembrolizumab" OR "nivolumab" OR "immune-checkpoint" OR "PD-1" OR "PD-L1" OR "atezolizumab" OR "immune checkpoint inhibitor" OR "immune checkpoint inhibitors" OR "tremelimumab" OR "durvalumab" OR "anti-PD-1 antibodies" OR "avelumab" OR "pidilizumab" OR "anti-CTLA-4" OR "anti-PD-1" OR "anti-PD-L1" OR "anti-CTLA-4 antibodies" OR "Anti-CTLA-4 agents" OR "anti-PD1 agents" OR "anti-PD-L1 agents" OR "CTLA-4-blocking antibody" OR "lambrolizumab") AND ("cutaneous side effects" OR "cutaneous adverse reactions" OR "skin toxicity" OR "skin toxicity events" OR "skin manifestations" OR "cutaneous reactions" OR "cutaneous reaction" OR "Manifestation Skin" OR "Manifestations Skin" OR "Skin Manifestation" OR "Skin Manifestations" OR "Drug eruptions" OR "Drug Eruption" OR "Eruption Drug" OR "dermatological reaction" OR "dermatological reactions" OR "skin-related toxicities" OR "cutaneous adverse effects" OR "cutaneous adverse effect" OR "dermatologic toxicities" OR "dermatologic toxicity" OR "rash" OR "skin rash" OR "skin rashes" OR "pruritus" OR "vitiligo" OR "drug reaction" OR "macular eruption" OR "papular eruption" OR "maculopapular eruption" OR "skin eruption" OR "erythema" OR "desquamation" OR "erythroderma" OR "vesicular eruption" OR "exfoliative dermatitis" OR "ulcerative dermatitis" OR "bullous dermatitis" OR "dermatitis" OR "eczema" OR "skin-related toxicity" OR "lichenoid dermatitis" OR "xerosis" OR "alopecia" OR "urticaria" OR "photosensitivity reaction" OR "hyperhidrosis" OR "skin exfoliation" OR "hair color	192

changes" OR "maculopapular exanthema" OR "rosacea" OR "pyoderma gangrenosum" OR "acneiform rash" OR "cutaneous sarcoidosis" OR "dermatomyositis" OR "DRESS syndrome" OR "Stevens Johnson syndrome" OR "toxic epidermal necrolysis" OR "toxic epidermal necrosis" OR "psoriasiform eruption" OR "mucositis" OR "hand-foot syndrome" OR "hypopigmentation" OR "sweet syndrome" OR "Grover disease" OR "hair depigmentation" OR "psoriasis" OR "bullous pemphigoid" OR "alopecia areata" OR "lichenoid reactions" OR "vasculitis" OR "cellulitis" OR "sclerodermoid reaction" OR "cutaneous adverse effects" OR "actinic keratoses" OR "squamous cell carcinoma" OR "seborrheic keratoses" OR "lichen planus" OR "hair growth" OR "hyperkeratosis" OR "atopic dermatitis" OR "stomatitis" OR "dermatitis herpetiformis" OR "oral lichenoid reaction" OR "Dysgeusia" OR "ulcerations" OR "rash maculopapular" OR "erythematous rash" OR "pruritic rash" OR "drug eruption" OR "papules" OR "plaques" OR "vitiligo-like" OR "depigmentation" OR "pruritic maculopapular rash"))	
--	--

COCHRANE CENTRAL

Estratégia de busca	Resultados
#1 and #2 and #3	
(("Neoplasms" OR "Neoplasm" OR "cancer" OR "Tumors" OR "Tumor" OR "Cancer" OR "Cancers" OR "Malignant Neoplasms" OR "Malignant Neoplasm")):ti,ab,kw AND (("immune checkpoint" OR "checkpoint inhibitors" OR "checkpoint inhibitor" OR "Antineoplastic Agents, Immunological" OR "Immunological Antineoplastic Agents" OR "Anti-CTLA-4 agents" OR "anti-PD1 agents" OR "Immune therapy" OR "Immunotherapy" OR "Ipilimumab" OR "checkpoint inhibitors" OR "pembrolizumab" OR "nivolumab" OR "PD-1" OR "PD-L1" OR "atezolizumab" OR "immune checkpoint inhibitor" OR "immune checkpoint inhibitors" OR "tremelimumab" OR "durvalumab" OR "anti-PD-1 antibodies" OR "avelumab" OR "pidilizumab" OR "anti-CTLA-4" OR "anti-PD-1" OR "anti-PD-L1" OR "anti-CTLA4 antibodies" OR "Anti-CTLA4 agents" OR "anti-PD1 agents" OR "anti-PD-L1 agents" OR "CTLA-4–blocking antibody" OR "lambrolizumab")):ti,ab,kw AND (("cutaneous side effects" OR "cutaneous adverse reactions" OR "skin toxicity" OR "skin toxicity events" OR "skin manifestations" OR "cutaneous reactions" OR "cutaneous reaction" OR "Manifestation Skin" OR "Manifestations Skin" OR "Skin Manifestation" OR "Skin Manifestations" OR "Drug eruptions" OR "Drug Eruption" OR "Eruption Drug" OR "dermatological reaction" OR "dermatological reactions" OR "skin-related	1,269

<p>toxicities" OR "cutaneous adverse effects" OR "cutaneous adverse effect" OR "dermatologic toxicities" OR "dermatologic toxicity" OR "rash" OR "skin rash" OR "skin rashes" OR "pruritus" OR "vitiligo" OR "drug reaction" OR "macular eruption" OR "papular eruption" OR "maculopapular eruption" OR "skin eruption" OR "erythema" OR "desquamation" OR "erythroderma" OR "vesicular eruption" OR "exfoliative dermatitis" OR "ulcerative dermatitis" OR "bullous dermatitis" OR "dermatitis" OR "eczema" OR "skin-related toxicity" OR "lichenoid dermatitis" OR "xerosis" OR "alopecia" OR "urticaria" OR "photosensitivity reaction" OR "hyperhidrosis" OR "skin exfoliation" OR "hair color changes" OR "maculopapular exanthema" OR "rosacea" OR "pyoderma gangrenosum" OR "acneiform rash" OR "cutaneous sarcoidosis" OR "dermatomyositis" OR "DRESS syndrome" OR "Stevens Johnson syndrome" OR "toxic epidermal necrolysis" OR "psoriasiform eruption" OR "mucositis" OR "hand-foot syndrome" OR "hypopigmentation" OR "sweet syndrome" OR "Grover disease" OR "hair depigmentation" OR "psoriasis" OR "bullous pemphigoid" OR "alopecia areata" OR "lichenoid reactions" OR "vasculitis" OR "cellulitis" OR "sclerodermoid reaction" OR "cutaneous adverse effects" OR "actinic keratoses" OR "squamous cell carcinoma" OR "seborrheic keratoses" OR "lichen planus" OR "hair growth" OR "hyperkeratosis" OR "atopic dermatitis" OR "stomatitis" OR "dermatitis herpetiformis" OR "oral lichenoid reaction" OR "Dysgeusia" OR "ulcerations" OR "rash maculopapular" OR "erythematous rash" OR "pruritic rash" OR "drug eruption" OR "papules" OR "plaques" OR "vitiligo-like" OR "depigmentation" OR "pruritic maculopapular rash")) in Title, Abstracts and keywords in Trials (Word variations have been searched)</p>	
---	--

GOOGLE Scholar

Estratégia de busca	Resultados
Cancer, checkpoint inhibitor, Skin Manifestations, skin-related toxicities	324

LILACS

Estratégia de busca	Resultados
(tw:((" "Neoplasms" OR "Neoplasias" OR "Neoplasias" AND "Immunotherapy" OR "Immunoterapia" OR "Imunoterapia" OR "Antineoplastic Agents, Immunological" OR "Antineoplásicos Inmunológicos" OR "Antineoplásicos Inmunológicos" AND "Skin Manifestations" OR "Manifestaciones Cutáneas" OR "Manifestações Cutâneas" OR "Drug Eruptions" OR "Erupciones por Medicamentos" OR "Erupção por Droga" OR "Skin Manifestations" OR "Manifestaciones Cutáneas" OR "Manifestações Cutâneas"))	0

LIVIVO

Estratégia de busca	Resultados
Cancer, Immune checkpoint inhibitors, Skin-related toxicities	77

OPEN GRAY

Estratégia de busca	Resultados
Cancer, checkpoint inhibitor	13

PUBMED

Estratégia de busca	Resultados
(#1 AND #2 AND #3)	
<p>(((("Neoplasms"[Mesh] OR "Neoplasm" OR "cancer" OR "Tumors" OR "Tumor" OR "Cancer" OR "Cancers" OR "Malignant Neoplasms" OR "Malignant Neoplasm"))) AND (("immune checkpoint" OR "checkpoint inhibitors" OR "checkpoint inhibitor" OR "Antineoplastic Agents, Immunological"[Mesh] OR "Immunological Antineoplastic Agents" OR "Anti-CTLA-4 agents" OR "anti-PD1 agents" OR "Immune therapy" OR "Immunotherapy" OR "Ipilimumab" OR "checkpoint inhibitors" OR "pembrolizumab" OR "nivolumab" OR "immune-checkpoint" OR "PD-1" OR "PD-L1" OR "atezolizumab" OR "immune checkpoint inhibitor" OR "immune checkpoint inhibitors" OR "tremelimumab" OR "durvalumab" OR "anti-PD-1 antibodies" OR "avelumab" OR "pidilizumab" OR "anti-CTLA-4" OR "anti-PD-1" OR "anti-PD-L1" OR "anti-CTLA-4 antibodies" OR "Anti-CTLA-4 agents" OR "anti-PD1 agents" OR "anti-PD-L1 agents" OR "CTLA-4-blocking antibody" OR "lambrolizumab"))) AND (("cutaneous side effects" OR "cutaneous adverse reactions" OR "skin toxicity" OR "skin toxicity events" OR "skin manifestations" OR "cutaneous reactions" OR "cutaneous reaction" OR "Manifestation Skin" OR "Manifestations Skin" OR "Skin Manifestation" OR "Skin Manifestations"[Mesh Terms] OR "Drug eruptions" [Mesh Terms] OR "Drug Eruption" OR "Eruption Drug" OR "dermatological reaction" OR "dermatological reactions" OR "skin-related toxicities" OR "cutaneous adverse effects" OR "cutaneous adverse effect" OR "dermatologic toxicities" OR "dermatologic toxicity" OR "rash" OR "skin rash" OR "skin rashes" OR "pruritus" OR "vitiligo" OR "drug reaction" OR "macular eruption" OR "papular eruption" OR "maculopapular eruption" OR "skin eruption" OR "erythema" OR "desquamation" OR "erythroderma" OR "vesicular eruption" OR "exfoliative dermatitis" OR "ulcerative dermatitis" OR "bullous dermatitis" OR "dermatitis" OR "eczema" OR "skin-related toxicity" OR "lichenoid dermatitis" OR "xerosis" OR "alopecia" OR "urticaria" OR "photosensitivity reaction" OR "hyperhidrosis" OR "skin exfoliation" OR "hair color changes" OR "maculopapular exanthema" OR "rosacea" OR "pyoderma gangrenosum" OR "acneiform rash" OR "cutaneous sarcoidosis" OR "dermatomyositis" OR "DRESS syndrome" OR "Stevens Johnson syndrome" OR "toxic epidermal necrolysis" OR "toxic epidermal necrosis" OR "psoriasiform eruption" OR "hand-foot syndrome" OR "hypopigmentation" OR "sweet syndrome" OR "Grover</p>	3,304

<p>disease" OR "hair depigmentation" OR "psoriasis" OR "bullous pemphigoid" OR "alopecia areata" OR "lichenoid reactions" OR "vasculitis" OR "cellulitis" OR "sclerodermoid reaction" OR "cutaneous adverse effects" OR "actinic keratoses" OR "squamous cell carcinoma" OR "seborrheic keratoses" OR "lichen planus" OR "hair growth" OR "hyperkeratosis" OR "atopic dermatitis" OR "stomatitis" OR "dermatitis herpetiformis" OR "oral lichenoid reaction" OR "ulcerations" OR "rash maculopapular" OR "erythematous rash" OR "pruritic rash" OR "drug eruption" OR "papules" OR "plaques" OR "vitiligo-like" OR "depigmentation" OR "pruritic maculopapular rash")) Sort by: Relevance</p>	
---	--

SCOPUS

Estratégia de busca	Resultados
#1 AND #2 AND #3	
<p><i>TITLE-ABS-KEY</i>("Neoplasms" OR "Neoplasm" OR "cancer" OR "Tumors" OR "Tumor" OR "Cancer" OR "Cancers" OR "Malignant Neoplasms" OR "Malignant Neoplasm" AND "immune checkpoint" OR "checkpoint inhibitors" OR "checkpoint inhibitor" OR "Antineoplastic Agents, Immunological" OR "Immunological Antineoplastic Agents" OR "Anti-CTLA-4 agents" OR "anti-PD1 agents" OR "Immune therapy" OR "Immunotherapy" OR "Ipilimumab" OR "checkpoint inhibitors" OR "pembrolizumab" OR "nivolumab" OR "immune-checkpoint" OR "PD-1" OR "PD-L1" OR "atezolizumab" OR "immune checkpoint inhibitor" OR "immune checkpoint inhibitors" OR "tremelimumab" OR "durvalumab" OR "anti-PD-1 antibodies" OR "avelumab" OR "pidilizumab" OR "anti-CTLA-4" OR "anti-PD-1" OR "anti-PD-L1" OR "anti-CTLA4 antibodies" OR "Anti-CTLA4 agents" OR "anti-PD1 agents" OR "anti-PD-L1 agents" OR "CTLA-4--blocking antibody" OR "lambrolizumab" AND "cutaneous side effects" OR "cutaneous adverse reactions" OR "skin toxicity" OR "skin toxicity events" OR "skin manifestations" OR "cutaneous reactions" OR "cutaneous reaction" OR "Manifestation Skin" OR "Manifestations Skin" OR "Skin Manifestation" OR "Skin Manifestations" OR "Drug eruptions" OR "Drug Eruption" OR "Eruption Drug" OR "dermatological reaction" OR "dermatological reactions" OR "skin-</p>	2,033

related toxicities" OR "cutaneous adverse effects" OR "cutaneous adverse effect" OR "dermatologic toxicities" OR "dermatologic Toxicity" AND (EXCLUDE (DOCTYPE , "re") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "ch") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "cp") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "le") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "sh") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "no") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "bk") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "ed")) "ulcerations" OR "rash maculopapular" OR "erythematous rash" OR "pruritic rash" OR "drug eruption" OR "papules" OR "plaques" OR "vitiligo-like" OR "depigmentation" OR "pruritic maculopapular rash"))	
--	--

WEB OF SCIENCE

Estratégia de busca	Resultados
#1 AND #2 AND #3	
<p>Tópico: ("Neoplasms" OR "Neoplasm" OR "cancer" OR "Tumors" OR "Tumor" OR "Cancer" OR "Cancers" OR "Malignant Neoplasms" OR "Malignant Neoplasm") AND TOPIC:("immune checkpoint" OR "checkpoint inhibitors" OR "checkpoint inhibitor" OR "Antineoplastic Agents, Immunological" OR "Immunological Antineoplastic Agents" OR "Anti-CTLA-4 agents" OR "anti-PD1 agents" OR "Immune therapy" OR "Immunotherapy" OR "Ipilimumab" OR "checkpoint inhibitors" OR "pembrolizumab" OR "nivolumab" OR "immune-checkpoint" OR "PD-1" OR "PD-L1" OR "atezolizumab" OR "immune checkpoint inhibitor" OR "immune checkpoint inhibitors" OR "tremelimumab" OR "durvalumab" OR "anti-PD-1 antibodies" OR "avelumab" OR "pidilizumab" OR "anti-CTLA-4" OR "anti-PD-1" OR "anti-PD-L1" OR "anti-CTLA4 antibodies" OR "Anti-CTLA4 agents" OR "anti-PD1 agents" OR "anti-PD-L1 agents" OR "CTLA-4–blocking antibody" OR "lambrolizumab") AND TOPIC: ("cutaneous side effects" OR "cutaneous adverse reactions" OR "skin toxicity" OR "skin toxicity events" OR "skin manifestations" OR "cutaneous reactions" OR "cutaneous reaction" OR "Manifestation Skin" OR "Manifestations Skin" OR "Skin Manifestation" OR "Skin Manifestations" OR "Drug eruptions" OR "Drug Eruption" OR "Eruption Drug" OR "dermatological reaction" OR "dermatological reactions" OR "skin-related toxicities" OR "cutaneous adverse effects" OR "cutaneous adverse effect" OR "dermatologic toxicities" OR "dermatologic toxicity" OR "rash" OR "skin rash" OR "skin rashes" OR "pruritus" OR "vitiligo" OR "drug reaction" OR "macular eruption" OR "papular eruption" OR "maculopapular eruption" OR "skin eruption" OR "erythema" OR "desquamation" OR "erythroderma" OR "vesicular eruption" OR "exfoliative dermatitis" OR</p>	2,927

"ulcerative dermatitis" OR "bullous dermatitis" OR "dermatitis" OR "eczema" OR "skin-related toxicity" OR "lichenoid dermatitis" OR "xerosis" OR "alopecia" OR "urticaria" OR "photosensitivity reaction" OR "hyperhidrosis" OR "skin exfoliation" OR "hair color changes" OR "maculopapular exanthema" OR "rosacea" OR "pyoderma gangrenosum" OR "acneiform rash" OR "cutaneous sarcoidosis" OR "dermatomyositis" OR "DRESS syndrome" OR "Stevens Johnson syndrome" OR "toxic epidermal necrolysis" OR "toxic epidermal necrosis" OR "psoriasiform eruption" OR "mucositis" OR "hand-foot syndrome" OR "hypopigmentation" OR "sweet syndrome" OR "Grover disease" OR "hair depigmentation" OR "psoriasis" OR "bullous pemphigoid" OR "alopecia areata" OR "lichenoid reactions" OR "vasculitis" OR "cellulitis" OR "sclerodermoid reaction" OR "cutaneous adverse effects" OR "actinic keratoses" OR "squamous cell carcinoma" OR "seborrheic keratoses" OR "lichen planus" OR "hair growth" OR "hyperkeratosis" OR "atopic dermatitis" OR "stomatitis" OR "dermatitis herpetiformis" OR "oral lichenoid reaction" OR "Dysgeusia" OR "ulcerations" OR "rash maculopapular" OR "erythematous rash" OR "pruritic rash" OR "drug eruption" OR "papules" OR "plaques" OR "vitiligo-like" OR "depigmentation" OR "pruritic maculopapular rash")

Índices: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI. Tempo estipulado: Todos os anos.

4.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Após a identificação dos artigos, estes foram exportados para o EndNote Basic (© 2015 THOMSON REUTERS), versão online do gerenciador (ENDNOTE, 2015) para remoção das duplicatas. Em seguida, os estudos foram selecionados em duas fases. Primeiramente, todos os artigos foram exportados para o Rayyan, um aplicativo da web 100% gratuito, que permite que dois ou mais usuários gerenciem, independentemente, referências e comparem os resultados no final (RAYYAN, 2019). Neste aplicativo foi realizada a seleção dos estudos na fase 1, onde dois revisores (N.F.M.S.G, A.C.C.C) revisaram, de forma independente, os títulos e resumos de todas as citações identificadas nas bases eletrônicas de dados. Os artigos que não atendiam aos critérios de inclusão foram excluídos.

Na fase 2, os mesmos revisores aplicaram os critérios de inclusão ao texto completo dos artigos. Qualquer discordância, na primeira ou segunda fase, foi resolvida por discussão de forma presencial, até que um acordo entre os dois autores fosse alcançado. Quando não era possível chegar a um consenso, o terceiro revisor (C.I.V) era solicitado a avaliar e tomar a decisão final.

4.6 PROCESSO DE COLETA DE DADOS

Foi elaborado um instrumento de coleta de dados (apêndice A), após realização de testes em três artigos que sabidamente entrariam na amostra. Esse teste foi realizado para ajustes finos e possíveis adequações a fim de que não houvesse perda de nenhuma informação relevante para a investigação. Depois disso, dois revisores (N.F.M.S.G, A.C.C.C), de forma independente, extraíram os dados dos estudos selecionados. Um terceiro revisor (C.I.V) avaliou a acurácia das informações coletadas.

Para todos os estudos incluídos foram registradas as seguintes informações: características do estudo (autor, ano, país de publicação, idioma, título, desenho do estudo e objetivo), características da amostra (tamanho e idade média dos participantes), características da exposição (droga [dose e horário], duração do tratamento e tempo de acompanhamento), características do resultado (tipo e graduação da toxicidade dermatológica e principais conclusões).

4.7 RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS

Para avaliação do risco de viés nos estudos incluídos nesta revisão, considerando o desfecho de interesse analisado, que é a prevalência de toxicidade dermatológica nos pacientes oncológicos em tratamento com ICI, foi adotado o instrumento JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data, elaborado pelo Instituto Joanna Briggs (JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2017).

4.7.1 JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data

O JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data, é um instrumento que aborda questões críticas de validade interna e externa, que deve ser considerada ao avaliar os dados de prevalência. A lista de verificação pode ser usada em diferentes tipos de estudo, não apenas estudos transversais, mas todos os estudos que reportam dados de prevalência (MUNN et al, 2014). Portanto, este mesmo instrumento foi aplicado para todos os estudos incluídos na revisão, independente do seu delineamento.

Os critérios avaliados pela lista de verificação, abordam os seguintes problemas: garantir uma amostra representativa, garantir o recrutamento adequado, garantir um tamanho de amostra adequado, assegurar a descrição apropriada e relatar o estudo, assuntos e configuração, garantir que a cobertura de dados da amostra identificada é adequado, garantir que a condição foi medida de forma confiável e objetivamente, garantir análise estatística apropriada, garantir que os fatores / subgrupos / diferenças de confusão foram identificados e contabilizados (MUNN, TUFANARU, AROMATARIS, 2014).

O instrumento é composto por nove itens acerca da seleção da amostra, características dos sujeitos, mensuração dos desfechos, análise dos dados e fatores de confundimento. Para cada um dos itens é possível marcar “Sim”, quando o critério solicitado está descrito no estudo de forma adequada, “Não”, quando o estudo não atende ao critério solicitado, “Incerto”, quando não há a informação ou esta está parcialmente descrita ou “Não/Aplica” (JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2017).

A qualidade metodológica dos estudos foi categorizada como baixo risco de viés quando o estudo obteve 70% ou mais de respostas “Sim”, risco moderado de viés

quando obteve entre 50 e 69% de respostas “Sim” e alto risco de viés quando recebeu até 49% de respostas “Sim” (JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2017). Para obter este percentual, soma-se o número de critérios que obteve a resposta “Sim” e divide-se pelo total de respostas aplicáveis, excluindo-se os critérios aos quais atribuiu-se “Não/Aplica”. Cabe ressaltar que esta classificação foi estabelecida em concordância com os autores.

4.8 MEDIDAS DE SUMARIZAÇÃO

A frequência de toxicidade dermatológica descrita pelos estudos foi considerada como desfecho primário. A frequência foi expressa em percentual, o que corresponde ao número de casos apresentados dentre todos os pacientes que estavam em uso de ICI.

As toxicidades sintetizadas foram as que possuíam maior prevalência nos estudos permitindo medidas associativas: erupção cutânea, prurido e vitiligo.

4.9 SÍNTESE DOS RESULTADOS

A metanálise foi realizada por meio do software STATA, versão 14, considerando aqueles estudos que eram homogêneos em relação ao tipo de exposição e resultado. A heterogeneidade foi calculada pelo I^2 . Um valor maior que 50% é considerado um indicador de substancial de heterogeneidade entre os estudos e, nesse caso, o efeito aleatório pode ser utilizado para análise (HIGGINS, GREEN, 2011). Quando I^2 é menor que 50%, é recomendado que a análise seja realizada considerando o efeito fixo. O STATA fornece efeitos fixo e aleatório para cada análise, portanto escolhemos entre os dois com base no I^2 . O nível de significância foi estabelecido em 5%.

Resultados

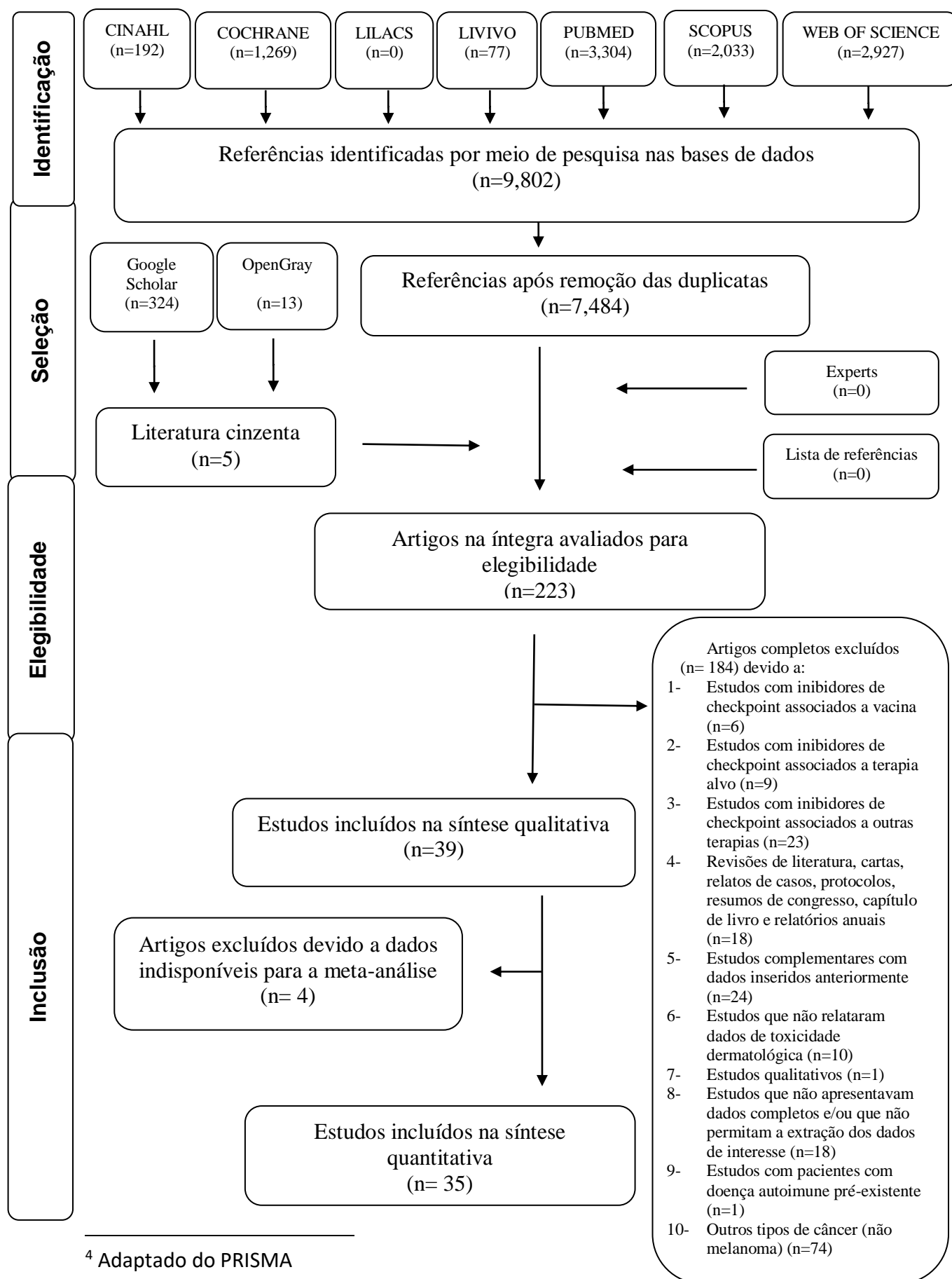
5 RESULTADOS

5.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A busca nas bases de dados gerou 9.802 referências. Após remoção das duplicatas, 7.484 referências foram submetidas a leitura de título e resumo, resultando na seleção de 218 artigos que seguiram para a fase de leitura na íntegra. Foram identificados, ainda, cinco artigos na literatura cinzenta, perfazendo amostra de 223 artigos para a leitura na íntegra. Não foram identificados estudos adicionais por meio da busca manual nas listas de referências dos artigos.

Após a análise na íntegra dos estudos, 184 foram excluídos e os critérios para exclusão estão demonstrados no Apêndice B. A amostra final foi composta por 39 artigos. O fluxograma detalhado do processo de seleção encontra-se descrito na figura 3.

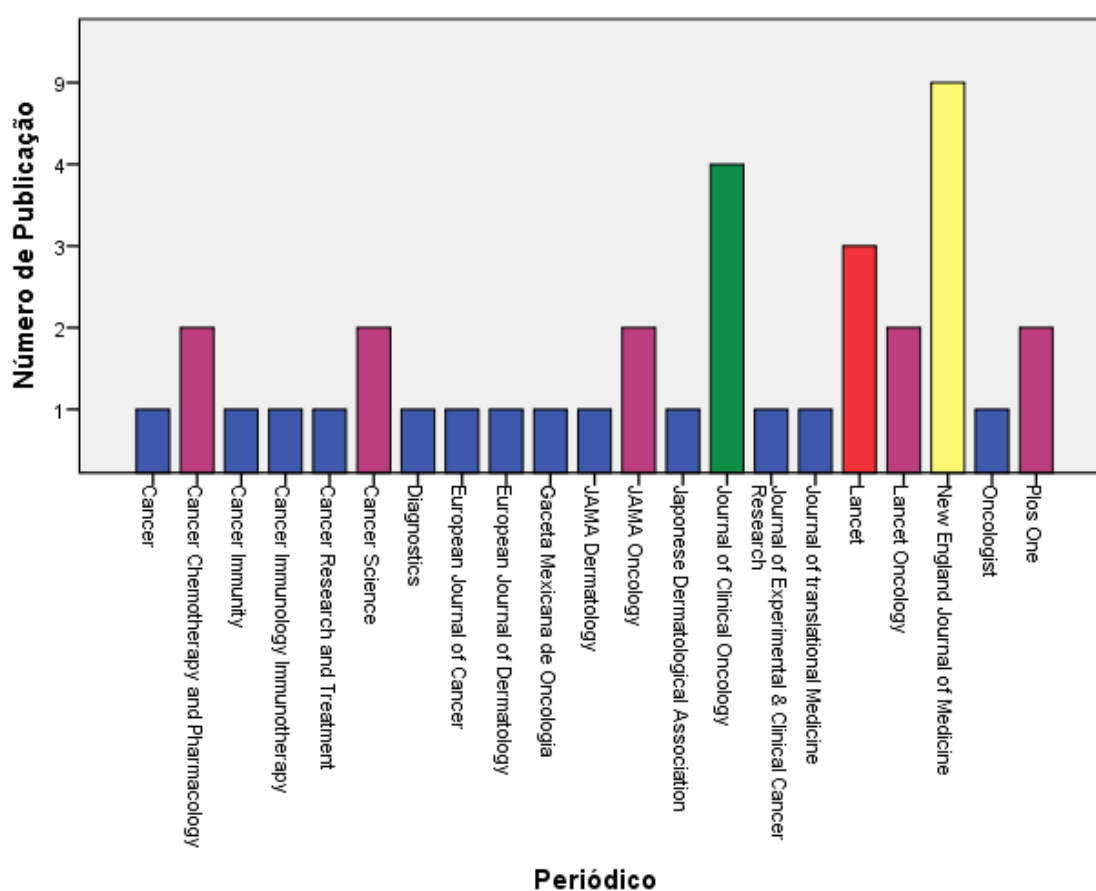
Figura 3. Fluxograma do processo de busca e seleção da literatura⁴



5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

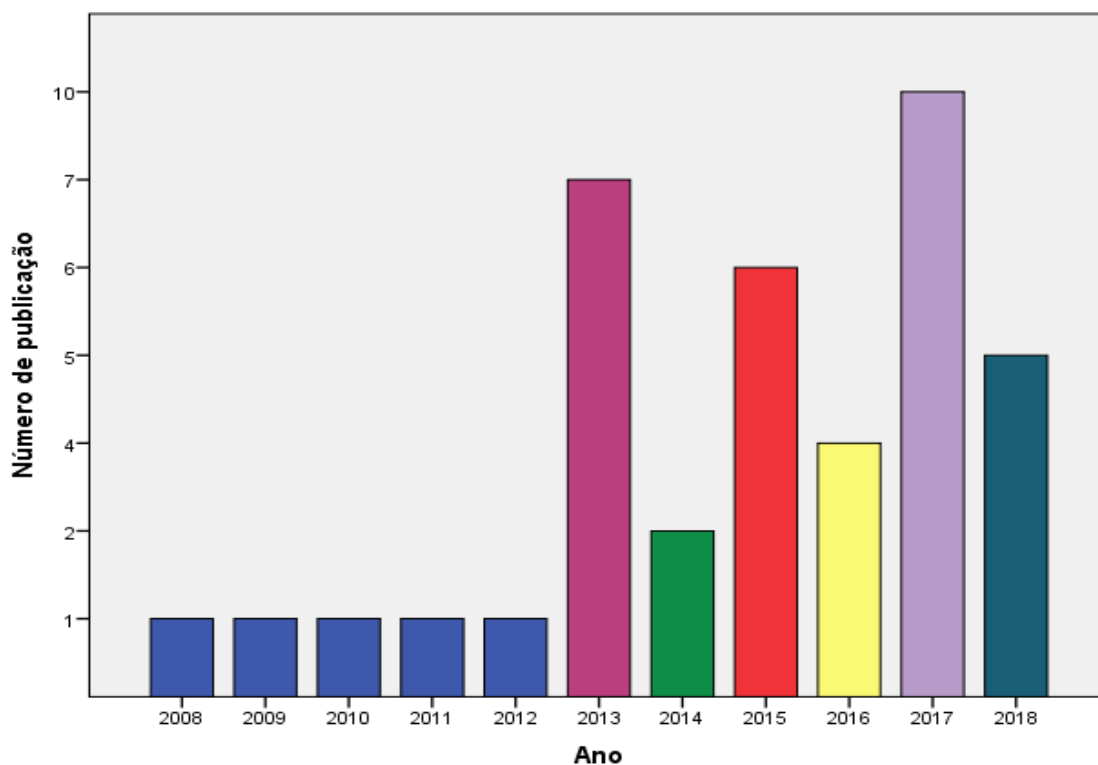
Os artigos foram publicados em língua inglesa, com exceção de apenas um estudo (RUIZ-MORALES et al, 2014), publicado em espanhol. Os artigos foram publicados em 21 periódicos distintos (gráfico 1) entre 2008 a 2018, com predominância no ano de 2017 e com artigos publicados em todos os anos, conforme apresentado no gráfico 2.

Gráfico 1. Distribuição dos estudos conforme número de publicação nos periódicos. Brasília, DF, Brasil, 2019.



Fonte: Elaborado pela própria autora

Gráfico 2. Distribuição dos estudos segundo ano de publicação. Brasília, DF, Brasil, 2019.



Fonte: elaborado pela própria autora

Em relação ao país de origem dos artigos, 11 foram desenvolvidos nos Estados Unidos da América (EUA) (WEBER et al, 2008; KU et al, 2010; MARGOLIN et al, 2012; HAMID et al, 2013; RIBAS et al, 2013; WEBER et al, 2013; WOLCHOCK et al, 2013; POSTOW et al, 2015; RIBAS et al, 2015; SHOUSHTARI et al, 2017; WEBER et al, 2017), quatro na França (ROBERT et al, 2014; ROBERT et al, 2015; HUA et al, 2016; EGGERMONT et al, 2018), quatro no Japão (YAMAZAKI et al, 2015; NAKAMURA et al, 2016; YAMAZAKI^a et al, 2017; YAMAZAKI^b et al, 2017), enquanto que México, Coréia, China, Austrália, Inglaterra, Itália e Alemanha realizaram um estudo cada, respectivamente (RUIZ-MORALES et al, 2014; JUNG et al, 2017; WEN et al, 2017; LONG^a et al, 2017; LARKIN et al, 2018; DIKA et al, 2018; SOLDATOS et al, 2018). Outros 13 estudos foram realizados em mais de um país (CAMACHO et al, 2009; ROBERT et al, 2011; ALTOMONTE et al, 2013; POSTOW et al, 2013; VOSKENS et al, 2013; ZIMMER^a et al, 2015; ZIMMER^b et al, 2015; HODI et al, 2016; ASCIERTO et al, 2017; EGGERMONT et al, 2016; LONG^b et al, 2017; YAMAZAKI^c et al, 2017; NAMIKAWA et al, 2018).

Os artigos incluídos na revisão estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1 – Estudos incluídos na revisão segundo autor, ano de publicação, título, país de origem e idioma. Brasília, DF, Brasil, 2019.

Autor, Ano	País	Idioma	Título
ALTOMONTE et al, 2013	Multicêntrico	Inglês	Clinical experience with ipilimumab 10 mg/kg in patients with melanoma treated at Italian centres progame.
ASCIERTO et al, 2017	Multicêntrico	Inglês	Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicenter, phase 3 trial.
CAMACHO et al, 2009	Multicêntrico	Inglês	Phase I/II trial of tremelimumab in patients with Metastatic Melanoma.
DIKA et al, 2017	Itália	Inglês	Cutaneous adverse effects during ipilimumab treatment for metastatic melanoma: a prospective study.
EGGERMONT et al, 2016	Multicêntrico	Inglês	Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy.
EGGERMONT et al, 2018	França	Inglês	Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected Stage III Melanoma.
HAMID et al, 2013	EUA	Inglês	Safety and tumor responses with lambrolizumab (Anti-PD-1) in melanoma.
HODI et al, 2016	Multicêntrico	Inglês	Two-year overall survival rates from a randomised phase 2 trial evaluating the combination of nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma.
HUA et al, 2016	França	Inglês	Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab.
JUNG et al, 2017	Coréia	Inglês	Ipilimumab real-word efficacy and safety in Korean melanoma patients from the Korea named-patients program cohort.
KU et al, 2010	EUA	Inglês	Single-institute experience with ipilimumab in advanced melanoma patients in the compassionate use setting.
LARKIN et al,	Inglaterra	Inglês	Overall survival in patients with advanced

Continua...

Autor, Ano	País	Idioma	Título
2018			melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in checkmate 037: A randomized, controlled, open-label phase III trial.
LONG ^a et al, 2017	Austrália	Inglês	Nivolumab for patients with advanced melanoma treated beyond progression. Analysis of 2 phase 3 clinical trials.
LONG ^b et al, 2017	Multicêntrico	Inglês	Standard-dose pembrolizumab in combination with reduce-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial.
MARGOLIN et al, 2012	EUA	Inglês	Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial.
RUIZ-MORALES et al, 2014	México	Espanhol	Uso de ipilimumab en pacientes con melanoma metastático. Experiencia en el Hospital Médica Sur.
NAKAMURA et al, 2016	Japão	Inglês	Correlation between vitiligo occurrence and clinical benefit in advanced melanoma patients treated with nivolumab: A multi-institutional retrospective study.
NAMIKAWA et al, 2018	Multicêntrico	Inglês	Efficacy and safety of nivolumab in combination with ipilimumab in Japanese patients with advanced melanoma: An open-label, single-arm, multicentre phase II study.
POSTOW et al, 2013	Multicêntrico	Inglês	Ipilimumab for patients with advanced mucosal melanoma.
POSTOW et al, 2015	EUA	Inglês	Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma.
RIBAS et al, 2013	EUA	Inglês	Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma.
RIBAS et al, 2015	EUA	Inglês	Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomized, controlled, phase 2 trial.
ROBERT et al,	Multicêntrico	Inglês	Ipilimumab plus dacarbazine for previously

Continua...

Autor, Ano	País	Idioma	Título
2011			untread metastatic melanoma.
ROBERT et al, 2014	França	Inglês	Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation.
ROBERT et al, 2015	França	Inglês	Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma.
SHOUSHTARI et al, 2018	EUA	Inglês	Measuring toxic effects and time to treatment failure for nivolumab plus ipilimumab in melanoma.
SOLDATOS et al, 2018	Alemanha	Inglês	Retrospective side effect profiling of the metastatic melanoma combination therapy ipilimumab-nivolumab using adverse event data.
VOSKENS et al, 2013	Multicêntrico	Inglês	The price of tumor control: na analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network.
WEBER et al, 2008	EUA	Inglês	Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma.
WEBER et al, 2013	EUA	Inglês	Randomized phase I pharmacokinetic study of ipilimumab with or without one of two diferente chemotherapy regimes in patients with untreated advanced melanoma.
WEBER et al, 2017	EUA	Inglês	Adjunt nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma.
WEN et al, 2017	China	Inglês	The experience of imune checkpoint inhibitors in chinese patients with metastatic melanoma: a retrospective case series.
WOLCHOK et al, 2013	EUA	Inglês	Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma.
YAMAZAKI et al, 2015	Japão	Inglês	Phase II study of ipilimumab monotherapy in japanese patients with advanced melanoma.
YAMAZAKI ^a et al, 2017	Japão	Inglês	Phase 1b of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in Japanese patients with advanced melanoma (KEYNOTE-041).

Continua...

Continuação...

Autor, Ano	País	Idioma	Título
YAMAZAKI ^b et al, 2017	Japão	Inglês	Cytokine biomarkers to predict antitumor responses to nivolumab suggested in a phase 2 study for advanced melanoma.
YAMAZAKI ^c et al, 2017	Multicêntrico	Inglês	Efficacy and safety of nivolumab in japanese patients with previously untreated advanced melanoma: A phase II study.
ZIMMER ^a et al, 2015	Multicêntrico	Inglês	Open-label, multicenter, single-arm phase II DecCOG-study of ipilimumab in pretreated patients with diferente subtypes of metastatic melanoma.
ZIMMER ^b et al, 2015	Multicêntrico	Inglês	Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic Uveal melanoma.

FONTE: Elaborado pela autora

^{a,b,c} Por se tratar do mesmo autor e ano para estudos diferentes, adotou-se esta nomenclatura para diferenciá-los ao longo do texto; EUA= Estados Unidos da América.

Com relação ao delineamento, 13 estudos são ensaios clínicos randomizados (ROBERT et al, 2011; RIBAS et al, 2013; WEBER et al, 2013; ROBERT et al, 2014; POSTOW et al, 2015; RIBAS et al, 2015; ROBERT et al, 2015; EGGERMONT et al, 2016; HODI et al, 2016; ASCIERTO et al, 2017; WEBER et al, 2017; EGGERMONT et al, 2018; LARKIN et al, 2018), 15 ensaios clínicos não randomizados (WEBER et al, 2008; CAMACHO et al, 2009; KU et al, 2010; MARGOLIN et al, 2012; HAMID et al, 2013; WOLCHOK et al, 2013; YAMAZAKI et al, 2015; ZIMMER^a et al, 2015; ZIMMER^b et al, 2015; LONG^b et al, 2017; YAMAZAKI^a et al, 2017; YAMAZAKI^b et al, 2017; YAMAZAKI^c et al, 2017; NAMIKAWA et al, 2018; SHOUSHARI et al, 2018) e 11 estudos observacionais (ALTOMONTE et al, 2013; POSTOW et al, 2013; VOSKENS et al, 2013; RUIZ-MORALES et al, 2014; HUA et al, 2016; NAKAMURA et al, 2016; DIKA et al, 2017; JUNG et al, 2017; LONG^a et al, 2017; WEN et al, 2017; SOLDATOS et al, 2018).

Os estudos estão descritos na tabela 2, conforme as características metodológicas.

Tabela 2- Estudos incluídos na revisão de acordo com características metodológicas (n=39). Brasília- DF, Brasil, 2019.

Características do estudo			
Autor, Ano	País	Desenho do estudo	Objetivos
AL TOMONTE al, 2013	Multicêntrico	EO, retrospectivo	Avaliar a atividade clínica e o perfil de segurança do IPI 10 mg / kg em pacientes com melanoma avançado
ASCIERTO et al, 2017	Multicêntrico	ECR, fase 3	Comparar o risco-benefício do IPI 10 mg / kg versus 3 mg / kg
CAMACHO et al, 2009	Multicêntrico	ECNR, fase 1 ECR, fase 2	Examinar a segurança de doses múltiplas de tremelimumab e identificar um regime posológico apropriado para um maior desenvolvimento adicional
DIKA et al, 2017	Itália	EO, prospectivo	Descrever uma experiência de três anos de um único instituto na detecção e gestão de EAs cutâneos
EGGERMONT et al, 2016	Multicêntrico	ECR, fase 3	Relatar, em um acompanhamento médio de 5,3 anos, a eficácia da terapia adjuvante com IPI em todos os desfechos de sobrevida em pacientes com melanoma estágio III de alto risco após dissecação completa de linfonodos
EGGERMONT et al, 2018	França	ECR	Avaliar pembrolizumab como terapia adjuvante em pacientes com melanoma ressecado de alto risco em estágio III
HAMID et al, 2013	EUA	ECNR	Relatar a segurança e atividade antitumoral de três regimes posológicos de lambrolizumab em pacientes com melanoma avançado
HODI et al, 2016	Multicêntrico	ECR, fase 2	Relatar os dados de sobrevida global de 2 anos de um estudo controlado randomizado avaliando este tratamento em melanoma avançado não tratado anteriormente
HUA et al, 2016	França	EO, prospectivo	Avaliar a incidência de vitiligo em pacientes tratados com pembrolizumab e estudar a potencial associação entre vitiligo e resposta à terapia
JUNG et al, 2017	Coréia	EO, retrospectivo	Avaliar eficácia e segurança do IPI em pacientes coreanos inscritos em um programa de coorte na Coréia
KU et al, 2010	EUA	ECNR	Relatar pacientes com melanoma refratário avançado tratados de forma compassiva com IPI
LARKIN et al, 2018	Inglaterra	ECR, fase 3	Atualizar resultados da fase 3 do checkmate 037, que demonstrou maior benefício no uso do nivolumab em comparação com quimioterapia, atualizar taxa de resposta objetiva, sobrevida livre de progressão e segurança
LONG ^a et al, 2017	Austrália	EO, retrospectivo	Avaliar a segurança e o potencial benefício da monoterapia com nivolumab, além dos Critérios de avaliação de resposta em tumores Sólidos
LONG ^b et al, 2017	Multicêntrico	ECNR, fase 1b	Avaliar a segurança e tolerabilidade do pembrolizumab mais IPI com base na prevalência de eventos adversos, incluindo eventos adversos de interesse especial com base em mecanismo de

Continua...

Características do estudo			
Autor, Ano	País	Desenho do estudo	Objetivos
			ação imunológico (imunomediado)
MARGOLIN et al, 2012	EUA	ECNR, fase 2	Avaliar a eficácia e a segurança do IPI especificamente em pacientes com melanoma com metástase cerebrais
RUIZ- MORALES et al, 2014	México	EO, retrospectivo	Descrever as características clínicas, sobrevida livre de progressão, sobrevida global e eventos adversos associados ao uso do IPI
NAKAMURA et al, 2016	Japão	EO, retrospectivo	Investigar a correlação entre a ocorrência de vitiligo e benefício clínico do tratamento com nivolumab em pacientes com melanoma avançado
NAMIKAWA et al, 2018	Multicêntrico	ECNR	Avaliar a eficácia e segurança do nivolumab combinado com IPI em japoneses com melanoma avançado sem tratamento prévio
POSTOW et al, 2013	Multicêntrico	EO, retrospectivo	Avaliar a eficácia e segurança do IPI neste subgrupo de melanoma
POSTOW et al, 2015	EUA	ECR	Comparar a taxa de resposta objetiva do nivolumab em combinação com IPI ao tratamento padrão de IPI em monoterapia como tratamento de primeira linha em pacientes com melanoma avançado
RIBAS et al, 2013	EUA	ECR, fase 3	Avaliar a sobrevida global e outros desfechos de segurança e eficácia em pacientes com melanoma avançado tratado com tremelimumab ou quimioterapia padrão
RIBAS et al, 2015	EUA	ECR, fase 2	Avaliar a eficácia e segurança de duas doses de pembrolizumab versus quimioterapia de escolha do investigador em pacientes com melanoma refratário ao IPI
ROBERT et al, 2011	Multicêntrico	ECR, fase 3	Conduzir um estudo de fase 3 para determinar se o IPI mais DTIC, em comparação com DTIC e placebo, melhora a sobrevida global em pacientes com melanoma metastático previamente não tratado
ROBERT et al, 2014	França	ECR	Avaliar o uso de nivolumab em pacientes previamente não tratados com melanoma avançado em um estudo controlado de fase 3
ROBERT et al, 2015	França	ECR	Comparar a inibição da PD-1 com o bloqueio do CTLA-4 em um estudo randomizado controlado envolvendo pacientes com melanoma avançado
SHOUSHTARI et al, 2018	EUA	ECNR	Descrever detalhadamente os efeitos tóxicos e o tempo até a falha do tratamento de pacientes com melanoma tratados com nivolumab + IPI
SOLDATOS et al, 2018	Alemanha	EO, retrospectivo	Examinar os perfis de efeitos colaterais do IPI, nivolumab e sua combinação em pacientes com melanoma metastático
VOSKENS et al, 2013	Multicêntrico	EO, retrospectivo	Resumir os efeitos colaterais induzidos por IPI, raros e difíceis de tratar, em 19 centros de câncer de pele
WEBER et al, 2008	EUA	ECNR, fase 1/2	Determinar a segurança e o perfil farmacocinético do IPI derivado do transfectoma ou do

Continua...

Continuação...

Características do estudo			
Autor, Ano	País	Desenho do estudo	Objetivos
			hibridoma
WEBER et al, 2013	EUA	ECR, fase 1	Estimar o efeito do IPI na farmacocinética do DTIC e do paclitaxel e, por outro lado, estimar os efeitos do DTIC e da carboplatina / paclitaxel na farmacocinética do IPI
WEBER et al, 2017	EUA	ECR, fase 3	Determinar a eficácia do nivolumab versus IPI para terapia adjuvante em pacientes com melanoma avançado ressecado
WEN et al, 2017	China	EO, retrospectivo	Investigar a eficácia e segurança do bloqueio de CTLA-4 e PD-1 em pacientes com melanoma metastático na China, particularmente aqueles com tumores na mucosa e acral
WOLCHOCK et al, 2013	EUA	ECNR	Avaliar a eficácia e segurança do uso combinado de IPI e nivolumab, respectivamente, em pacientes com melanoma avançado
YAMAZAKI et al, 2015	Japão	ECNR, fase 2	Avaliar a segurança da monoterapia com IPI a 3 mg / kg em pacientes japoneses com melanoma avançado
YAMAZAKI ^a et al, 2017	Japão	ECNR, fase 1b	Avaliar a segurança e atividade antitumoral do pembrolizumab em pacientes japoneses com melanoma avançado
YAMAZAKI ^b et al, 2017	Japão	ECNR, fase 2	Avaliar as atividades antitumorais do nivolumab e explorar seus correlatos preditivos em pacientes com melanoma avançado em 11 locais no Japão
YAMAZAKI ^c et al, 2017	Multicêntrico	ECNR, fase 2	Avaliar a eficácia e segurança do nivolumab em pacientes japoneses não tratados anteriormente com melanoma avançado
ZIMMER ^a et al, 2015	Multicêntrico	ECNR, fase 2	Avaliar a eficácia e segurança do IPI em pacientes com diferentes subtipos de melanoma metastático
ZIMMER ^b et al, 2015	Multicêntrico	ECNR, fase 3	Avaliar a eficácia e segurança do IPI em melanoma uveal metastático

Fonte: Elaborado pela autora

CTLA4 = antígeno-4 associado ao linfócito T citotóxico; DTIC= dacarbazina; EA (s) = eventos adversos (s); ECNR = ensaio clínico não randomizado; ECR = ensaio clínico randomizado; EO = Estudo observacional; EUA = Estados Unidos da América; IPI = Ipilimumab; kg = quilograma (s); mg = miligrama (s); PD-1= proteína de célula de morte programada 1; RECIST v1.1= Critérios de Avaliação em Tumores Sólidos.

^{a,b,c} Por se tratar do mesmo autor e ano para estudos diferentes, adotou-se esta nomenclatura para diferenciá-los ao longo do texto;

5.3 RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS

Os estudos incluídos na amostra foram avaliados quanto ao risco de viés por meio do instrumento JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data elaborado pelo Instituto Joanna Briggs (JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2017).

Todos os estudos foram avaliados, individualmente, quanto ao risco de viés.

Entre os ensaios clínicos, 18 apresentaram baixo risco de viés (ROBERT et al, 2011; MARGOLIN et al, 2012; RIBAS et al, 2013; WEBER et al, 2013; WOLCHOK et al, 2013; ROBERT et al, 2014; RIBAS et al, 2015; ROBERT et al, 2015; ZIMMER^a et al, 2015; ZIMMER^b et al, 2015; EGGERMONT et al, 2016; HODI et al, 2016; ASCIERTO et al, 2017; LARKIN et al, 2018; LONG^b et al, 2017; WEBER et al, 2017; SHOUSHARI et al, 2018; EGGERMONT et al, 2018) e dez apresentaram moderado risco de viés (WEBER et al, 2008; CAMACHO et al, 2009; KU et al, 2010; HAMID et al, 2013; YAMAZAKI et al, 2015; POSTOW et al, 2015; YAMAZAKI^a et al, 2017; YAMAZAKI^b et al, 2017; YAMAZAKI^c et al, 2017; NAMIKAWA et al, 2018).

Os domínios que contribuíram para que os estudos fossem classificados como moderado risco de viés entre os ensaios clínicos foram aqueles relacionados à amostra e à análise estatística. Não foi possível avaliar se o tamanho da amostra era representativo no caso de estudos multicêntricos (CAMACHO et al, 2009; HAMID et al, 2013; YAMAZAKI^b et al, 2017; YAMAZAKI^c et al, 2017; NAMIKAWA et al, 2018). Mesmo entre os estudos desenvolvidos em um único centro, as amostras também eram pequenas (KU et al, 2010; YAMAZAKI et al, 2015; POSTOW et al, 2015; YAMAZAKI^a et al, 2017).

Além disso, não foi possível verificar se houve manejo adequado da taxa de resposta (CAMACHO et al, 2009; KU et al, 2010; HAMID et al, 2013; YAMAZAKI et al, 2015; YAMAZAKI^c et al, 2017) ou se a amostra foi adequadamente analisada (KU et al, 2010; YAMAZAKI^a et al, 2017).

Nos demais, a análise estatística dos dados não foi descrita de maneira clara e impossibilitou a avaliação (WEBER et al, 2008; POSTOW et al, 2015), a análise da amostra foi insuficiente (YAMAZAKI et al, 2015; YAMAZAKI^c et al, 2017) e não foi possível determinar se o método utilizado para avaliar a condição foi apropriado (POSTOW et al, 2015) ou se a condição foi mensurada com confiabilidade (WEBER et al, 2008).

Entre os estudos observacionais, o risco de viés foi baixo em um deles (LONGA et al, 2017), moderado em dois (ALTOMONTE et al, 2013; JUNG et al, 2017) e alto em oito estudos (POSTOW et al, 2013; VOSKENS et al, 2013; RUIZ-MORALES et al, 2014; HUA et al, 2016; NAKAMURA et al, 2016; DIKA et al, 2017; WEN et al, 2017; SOLDATOS et al, 2018).

Os estudos foram considerados como risco de viés moderado, quando não foi possível avaliar se a amostra representava a população ou o agravo (ALTOMONTE et al, 2013; JUNG et al, 2016) ou se a análise estatística dos dados foi realizada de maneira adequada (JUNG et al, 2017).

Entre os estudos com alto risco de viés, a maior parte das inconsistências referiam-se à descrição incerta da taxa de resposta ou na ausência do seu gerenciamento (POSTOW et al, 2013; VOSKENS et al, 2013; RUIZ-MORALES et al, 2014; NAKAMURA et al, 2016; HUA et al, 2016; WEN et al, 2017; DIKA et al, 2017; SOLDATOS et al, 2018). As amostras foram pouco representativas e não estratificadas (POSTOW et al, 2013; RUIZ-MORALES et al, 2014; NAKAMURA et al, 2016; HUA et al, 2016, DIKA et al, 2017; WEN et al, 2017) e, ao fato de que as análises estatísticas não foram descritas (VOSKENS et al, 2013), ou por ter sido empregada uma análise estatística pouco usual (RUIZ-MORALES et al, 2014), e ainda, por não ter sido possível definir se a análise estatística utilizada foi adequada (POSTOW et al, 2013).

A avaliação detalhada do risco de viés de cada um dos estudos está apresentada na tabela 3.

Tabela 3 - Risco de viés dos estudos incluídos, de acordo com cada item do instrumento. Brasília, DF, Brasil, 2019.

Autor, ano	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Total	Risco de Viés
ALTOMONTE et al, 2013	S	I	I	S	S	S	S	S	I	66,7%	MODERADO
ASCIERTO et al, 2017	S	S	S	S	S	S	S	S	S	100%	BAIXO
CAMACHO et al, 2009	I	S	I	S	S	S	S	S	I	66,7%	MODERADO
DIKA et al, 2017	I	I	I	I	I	S	S	I	I	22,2%	ALTO
EGGERMONT et al, 2016	S	S	I	S	S	S	S	S	I	77,7%	BAIXO
EGGERMONT et al, 2018	S	S	S	S	S	S	S	S	S	100%	BAIXO
HAMID et al, 2013	I	S	I	S	S	S	S	S	I	66,7%	MODERADO
HODI et al, 2016	S	S	S	S	S	S	S	S	S	100%	BAIXO
HUA et al, 2016	I	N	I	N	I	S	S	S	I	33,3%	ALTO
JUNG et al, 2017	I	I	I	S	I	S	S	S	S	55,6%	MODERADO
KU et al, 2010	I	S	I	S	I	S	S	S	I	55,5%	MODERADO
LARKIN et al, 2018	S	S	S	S	S	S	S	S	S	100%	BAIXO
LONG ^a et al, 2017	S	S	S	S	S	S	S	S	I	88,9%	ALTO
LONG ^b et al, 2017	S	S	S	S	S	S	S	S	S	100%	BAIXO
MARGOLIN et al, 2012	N	S	N	S	S	S	S	S	S	77,8%	BAIXO
RUIZ-MORALES et al, 2014	N	N	N	S	S	N	S	I	I	33,3%	ALTO
NAKAMURA et al, 2016	I	I	I	I	I	S	S	S	I	33,3%	ALTO
NAMIKAWA et al, 2018	N	N	N	S	S	S	S	S	S	66,7%	MODERADO
POSTOW et al, 2013	I	I	I	I	I	I	I	S	I	11,1%	ALTO
POSTOW et al, 2015	S	S	S	S	S	S	I	I	I	66,7%	MODERADO
RIBAS et al, 2013	S	S	S	S	S	S	S	S	S	100%	BAIXO
RIBAS et al, 2015	S	S	S	S	S	S	S	S	S	100%	BAIXO
ROBERT et al, 2011	S	S	S	S	S	S	S	S	I	88,9%	BAIXO
ROBERT et al, 2014	S	S	S	S	S	S	S	S	S	100%	BAIXO
ROBERT et al, 2015	S	S	S	S	S	S	S	S	S	100%	BAIXO
SHOUSHTARI et al, 2018	S	S	S	S	S	S	S	S	S	100%	BAIXO

Continua...

Continuação...

SOLDATOS et al, 2018	I	I	I	S	I	N	N	I	I	11,1%	ALTO
VOSKENS et al, 2013	S	I	S	I	I	I	S	I	I	33,3%	ALTO
WEBER et al, 2008	S	S	S	S	S	I	S	I	I	66,7%	MODERADO
WEBER et al, 2013	S	S	S	S	S	S	S	S	I	88,9%	BAIXO
WEBER et al, 2017	S	S	S	S	S	S	S	S	I	88,9%	BAIXO
WEN et al, 2017	I	I	I	S	I	S	S	S	I	44,4%	ALTO
WOLCHOK et al, 2013	S	S	S	S	S	S	S	S	S	100%	BAIXO
YAMAZAKI et al, 2015	N	S	N	S	I	S	S	S	I	55,5%	MODERADO
YAMAZAKI ^a et al, 2017	I	S	I	S	I	S	S	S	I	55,5%	MODERADO
YAMAZAKI ^b et al, 2017	N	N	N	S	S	S	S	S	S	66,7%	MODERADO
YAMAZAKI ^c et al, 2017	N	S	N	S	I	S	S	S	I	55,5%	MODERADO
ZIMMER ^a et al, 2015	S	S	S	S	S	S	S	S	S	100%	BAIXO
ZIMMER ^b et al, 2015	S	S	N	S	S	S	S	S	S	88,9%	BAIXO

Fonte: Elaborado pela autora

Abreviações: S= Sim; N= Não; I= Incerto; NA= Não se aplica; Q= Questão.

Q1 – A amostra foi apropriada para abordar a população-alvo?

Q2- Os participantes foram amostrados de forma apropriada?

Q3- O tamanho da amostra foi adequado?

Q4- As características dos sujeitos do estudo foram descritas em detalhes?

Q5- A análise dos dados foi conduzida com suficiente cobertura da amostra identificada?

Q6- Foram utilizados métodos válidos para a identificação da condição?

Q7- A condição foi mensurada de forma confiável e padronizada para todos os participantes?

Q8- A análise estatística usada foi apropriada?

Q9- A taxa de resposta foi adequada e, em caso negativo, a baixa taxa de resposta foi gerenciada adequadamente?

5.4 RESULTADO DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS

Os estudos incluídos na revisão, avaliaram pacientes com melanoma, em relação a classificação do melanoma, 21 estudos avaliaram pacientes com melanoma avançado (KU et al, 2010; ALTOMONTE et al, 2013; HAMID et al, 2013; POSTOW et al, 2013; WEBER et al, 2013; WOLCHOK et al, 2013; ROBERT et al, 2014; ROBERT et al, 2015; YAMAZAKI et al, 2015; HODI et al, 2016; NAKAMURA et al, 2016; JUNG et al, 2017; LONG^b et al, 2017; WEBER et al, 2017; WEN et al, 2017; YAMAZAKI^a et al, 2017; YAMAZAKI^b et al, 2017; YAMAZAKI^c et al, 2017; LARKIN et al, 2018; NAMIKAWA et al, 2018; SHOUSHARI et al, 2018), 11 avaliaram pacientes com melanoma metastático (WEBER et al, 2008; CAMACHO et al, 2009; ROBERT et al, 2011; MARGOLIN et al, 2012; RIBAS et al, 2013; VOSKENS et al, 2013; RUIZ-MORALES et al, 2014; ZIMMER^a et al, 2015; ZIMMER^b et al, 2015; DIKA et al, 2017; SOLDATOS et al, 2018) e sete estudos avaliaram pacientes com melanoma estágio III ou IV irrecorrível ou ressecado ou inoperável (POSTOW et al, 2015; RIBAS et al, 2015; HUA et al, 2016; EGGERMONT et al, 2016; ASCIERTO et al, 2017; LONG^a et al, 2017; EGGERMONT et al, 2018).

Ao todo foram avaliados 9,847 pacientes, sendo que ao considerar os estudos individuais as amostras variaram entre 10 (RUIZ-MORALES et al, 2014) e 1,019 pacientes (EGGERMONT et al, 2018). Um estudo considerou o número total de eventos adversos obtidos no período para representar a amostra, não tendo, portanto, uma amostra por número de pacientes (SOLDATOS et al, 2018). A média de idade das pessoas avaliadas foi 60 anos, entretanto três autores não relataram este dado no artigo (HODI et al, 2016; DIKA et al, 2017; SOLDATOS et al, 2018).

Com relação aos objetivos, sete estudos avaliaram a efetividade clínica e o perfil de segurança dos ICI isolados ou combinados (WEBER et al, 2008; ALTOMONTE et al, 2013; HAMID et al, 2013; YAMAZAKI et al, 2015; LONG^a et al, 2017; LONG^b et al, 2017; YAMAZAKI^a et al, 2017), 17 avaliaram a segurança e a eficácia dos ICI em doses múltiplas, como terapia adjuvante combinados ou isolados (CAMACHO et al, 2009; MARGOLIN et al, 2012; POSTOW et al, 2013; RIBAS et al, 2013; WOLCHOK et al, 2013; ROBERT et al, 2015; RIBAS et al, 2015; ZIMMER^a et al, 2015; ZIMMER^b et al, 2015; EGGERMONT et al, 2016; NAKAMURA et al, 2016; ASCIERTO et al, 2017; JUNG et al, 2017; WEBER et al, 2017; WEN et al, 2017; ; YAMAZAKI^c et al, 2017; EGGERMONT et al, 2018).

Quatro estudos descreveram os efeitos colaterais dos ICI e os eventos adversos cutâneos (VOSKENS et al, 2013; DIKA et al, 2017; SHOUSHARI et al, 2018; SOLDATOS et al, 2018), dois avaliaram a incidência do vitiligo no tratamento com ICI, correlacionando com possíveis benefícios clínicos (HUA et al, 2016; NAKAMURA et al, 2016), quatro estudos avaliaram o uso, as atividades antitumorais e o efeito farmacocinético dos ICI (KU et al, 2010; WEBER et al, 2013; ROBERT et al, 2014; YAMAZAKI^b et al, 2017) e cinco artigos tinham como objetivo relatar os dados de sobrevida global, atualizar taxa de resposta objetiva, sobrevida livre de progressão e segurança dos ICI (ROBERT et al, 2011; HAMID et al, 2013; RUIZ-MORALES et al, 2014; POSTOW et al, 2015; LARKIN et al, 2018).

Em relação a classe de inibidores do checkpoint imunológico, apenas a classe dos anti-PD-L1 não foi analisada pelos estudos incluídos nesta revisão. Todavia, verificou-se que 15 estudos avaliaram a classe anti-CTLA4, onde 14 avaliaram o ipilimumab (WEBER et al, 2008; KU et al, 2010; MARGOLIN et al, 2012; ALTOMONTE et al, 2013; POSTOW et al, 2013; VOSKENS et al, 2013; RUIZ-MORALES et al, 2014; YAMAZAKI et al, 2015; ZIMMER^a et al, 2015; ZIMMER^b et al, 2015; EGGERMONT et al, 2016; ASCIERTO et al, 2017; DIKA et al, 2017; JUNG et al, 2017) e um estudo avaliou tremelimumab (CAMACHO et al, 2009).

Já a classe anti-PD-1, foi avaliada em oito estudos. Em quatro deles foi avaliado nivolumab (NAKAMURA et al, 2016; LONG^a et al, 2017; YAMAZAKI^b et al, 2017; YAMAZAKI^c et al, 2017), pembrolizumab em outros quatro estudos (HAMID et al, 2013; HUA et al, 2016; YAMAZAKI^a et al, 2017; EGGERMONT et al, 2018).

Alguns estudos avaliaram o uso combinado dos ICI (n= 10) (WOLCHOK et al, 2013; POSTOW et al, 2015; ROBERT et al, 2015; HODI et al, 2016; LONG^b et al, 2017; WEN et al, 2017; WEBER et al, 2017; NAMIKAWA et al, 2018; SHOUSHARI et al, 2018; SOLDATOS et al, 2018) e outros avaliaram o uso de ICI associados à quimioterapia (n= 6) (ROBERT et al, 2011; WEBER et al, 2013; RIBAS et al, 2013; ROBERT et al, 2014; RIBAS et al, 2015; LARKIN et al, 2018).

Em relação a classe dos anti-CTLA4, o medicamento tremelimumab foi avaliado isoladamente nas doses de 3, 6, 10 ou 15 mg/kg (CAMACHO et al, 2009) e em combinação com quimioterapia (RIBAS et al, 2013). Quando avaliado isoladamente, os eventos adversos mais comuns foram erupção cutânea grau 1 e 2, cuja variação foi de (33 a 46%) e prurido grau 1 e 2, que variou de (30 a 33%), conforme o aumento da dose. Já quando associado a quimioterapia, o grupo submetido ao tremelimumab

apresentou frequência maior de erupção cutânea e prurido do que o grupo submetido a quimioterapia.

Já o ipilimumab foi avaliado isoladamente nas doses de 3, 10, 20 ou teve as doses de 3 ou 10 mg/kg comparadas entre si (WEBER et al, 2008; KU et al, 2010; MARGOLIN et al, 2012; ALTOMONTE et al, 2013; POSTOW et al, 2013; RUIZ-MORALES et al, 2014; YAMAZAKI et al, 2015; ZIMMER^a et al, 2015; ZIMMER^b et al, 2015; EGGERMONT et al, 2016; ASCIERTO et al, 2017; DIKA et al, 2017; JUNG et al, 2017). Seu efeito também foi avaliado em associação com nivolumab (WOLCHOK et al, 2013; POSTOW et al, 2015; HODI et al, 2016; NAMIKAWA et al, 2018; SHOUSHARI et al, 2018; SOLDATOS et al, 2018) e com pembrolizumab (LONG^b et al, 2017; WEN et al, 2017), em comparação nivolumab (WEBER et al, 2017) ou pembrolizumab (ROBERT et al, 2015) e em combinação com quimioterapia (dacarbazina ou paclitaxel + carboplatina) (ROBERT et al, 2011; WEBER et al, 2013). Um dos artigos não descreveu a dose do ipilimumab administrada (VOSKENS et al, 2013).

Quando avaliado isoladamente, os eventos adversos mais comuns foram erupção cutânea grau 1 e 2, cuja variação foi (6 a 35%) e o prurido grau 1 e 2, que variou de (9 a 43%), onde as maiores frequências foram observadas com o uso de doses maiores. Quando associado com nivolumab, os eventos adversos mais comuns foram pruridos grau 1 e 2, com variação de (18 a 47%) e erupção cutânea grau 1 e 2, que variou de (4.1% a 60%) e erupção cutânea grau 3 ou 4 (4 a 7%). Na associação ipilimumab mais pembrolizumab, os EAs mais comumente apresentados também foram pruridos e erupção cutânea em grau 1 e 2 e erupção cutânea em grau 3 e 4.

Nos estudos que compararam a utilização do ipilimumab com o nivolumab ou pembrolizumab, observou-se que a toxicidade dermatológica foi mais frequente nos pacientes que utilizaram o ipilimumab, principalmente a erupção cutânea (0.8% a 3.1%) e o prurido (0.4 a 1.1%). Já em associação, a toxicidade dermatológica também foi maior no grupo tratado com ipilimumab.

Em relação a classe dos anti-PD-1, o medicamento nivolumab foi avaliado isoladamente nas doses de 2 e 3 mg/kg (NAKAMURA et al, 2016; LONG^a et al, 2017; YAMAZAKI^b et al, 2017; YAMAZAKI^c et al, 2017) e em comparação com quimioterapia (ROBERT et al, 2014; LARKIN et al, 2018). Os estudos que avaliaram o uso isolado demonstraram que os EAs mais comuns foram prurido grau 1 e 2 (variação foi 11 a 31.4%), erupção cutânea (variação de 5.7 a 27%) e o vitiligo (variando de 25.7

a 37.5%). As maiores frequências foram observadas com doses maiores. Quando comparado a quimioterapia, observou-se que o grupo tratado com nivolumab também apresentou erupção cutânea, prurido e vitiligo com maior frequência que o grupo que recebeu quimioterapia, tanto nos graus 1 e 2 quanto nos graus 3 e 4. O grupo quimioterapia não apresentou toxicidade grau 3 e 4.

O pembrolizumab foi avaliado isoladamente entre as doses de 2 a 10 mg/kg e 2 mg/kg e 200 mg (HAMID et al, 2013; HUA et al, 2016; YAMAZAKI^a et al, 2017; EGGERMONT et al, 2018) e em comparação com quimioterapia (RIBAS et al, 2015). Os AEs mais comuns foram vitiligo grau 1 e 2, cuja frequência variou de (4.7 a 25%) e prurido grau 1 e 2 (14.3 a 24%). Em comparação com a quimioterapia, o grupo submetido ao pembrolizumab apresentou frequência maior de vitiligo e prurido do que o grupo submetido a quimioterapia.

Em geral, os eventos adversos mais comumente relatados foram erupção cutânea e prurido, seguido de vitiligo.

Acerca do instrumento utilizado para a mensuração dos eventos adversos, observou-se que a Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CT-CAE) foi a única utilizada pelos estudos, seja na versão 4 (n=25) (HAMID et al, 2013; POSTOW et al, 2013; RUIZ-MORALES et al, 2014; ROBERT et al, 2014; POSTOW et al, 2015; RIBAS et al, 2015; ROBERT et al, 2015; ZIMMER^a et al, 2015; ZIMMER^b et al, 2015; HODI et al, 2016; HUA et al, 2016; NAKAMURA et al, 2016; DIKA et al, 2017; JUNG et al, 2017; LONG^a et al, 2017; LONG^b et al, 2017; WEBER et al, 2017; WEN et al, 2017; YAMAZAKI^a et al, 2017; YAMAZAKI^b et al, 2017; YAMAZAKI^c et al, 2017; EGGERMONT et al, 2018; LARKIN et al, 2018; NAMIKAWA et al, 2018; SHOUSHTARI et al, 2018) ou na versão 3 (n=11) (CAMACHO et al, 2009; KU et al, 2010; ROBERT et al, 2011; MARGOLIN et al, 2012; ALTOMONTE et al, 2013; RIBAS et al, 2013; WEBER et al, 2013; WOLCHOCK et al, 2013; YAMAZAKI et al, 2015; EGGERMONT et al, 2016; ASCIERTO et al, 2017). No entanto, três estudos não descreveram a escala utilizada (WEBER et al, 2008; VOSKENS et al, 2013; SOLDATOS et al, 2018).

As alterações mais atípicas detectadas nos graus 1 ou 2 foram: alopecia (n=2) (YAMAZAKI et al, 2015; YAMAZAKI^a et al, 2017), bolha (n=1) (WOLCHOK et al, 2013), dermatite (n=2) (ALTOMONTE et al, 2013; ZIMMER^a et al, 2015), eczema (n=1) (DIKA et al, 2017), eritema multiforme (n=2) (ZIMMER^a et al, 2015; ZIMMER^b et al, 2015), erupção acneiforme (n=1) (DIKA et al, 2017), erupção cutânea

maculopapular (n=5) (HODI et al, 2016; ASCIERTO et al, 2017; YAMAZAKI^c et al, 2017; LARKIN et al, 2018; NAMIKAWA et al, 2018), erupção cutânea pruriginosa (n=1) (ASCIERTO et al, 2017), erupção cutânea tóxica (n=1) (ASCIERTO et al, 2017), foliculite (n=1) (DIKA et al, 2017), hipopigmentação da pele (n=1) (YAMAZAKI^a et al, 2017), mucosite (n= 1) (DIKA et al, 2017), pele seca (n=3) (RIBAS et al, 2015; YAMAZAKI^a et al, 2017; LARKIN et al, 2018), rosácea (n=1) (DIKA et al, 2017), síndrome mão-pé (n=1) (ZIMMER^a et al, 2015), siringometaplasia mucinosa (n=1) (DIKA et al, 2017), síndrome de Stevens-Johnson (n=1) (DIKA et al, 2017) e urticária (n=1) (WOLCHOK et al, 2013). Estas alterações estão presentes em 12 artigos (ALTOMONTE et al, 2013; WOLCHOK et al, 2013; RIBAS et al, 2015; YAMAZAKI et al, 2015; ZIMMER^a et al, 2015; HODI et al, 2016; ASCIERTO et al, 2017; DIKA et al, 2017; YAMAZAKI^a et al, 2017; YAMAZAKI^c et al, 2017; LARKIN et al, 2018; NAMIKAWA et al, 2018).

As alterações menos comuns relatadas para os graus 3 ou 4 foram: eritema nodoso (n=1) (ASCIERTO et al, 2017), erupção cutânea maculopapular (n=4) (HODI et al, 2016; ASCIERTO et al, 2017; LARKIN et al, 2018; NAMIKAWA et al, 2018), erupção cutânea pruriginosa (n=1) (ASCIERTO et al, 2017) e erupção cutânea tóxica (n=1) (ASCIERTO et al, 2017). Estas detectadas em quatro estudos (HODI et al, 2016; ASCIERTO et al, 2017; LARKIN et al, 2018; NAMIKAWA et al, 2018).

As características dos estudos incluídos na revisão encontram-se descritas na tabela 4.

Tabela 4 – Características dos estudos incluídos na revisão (n=39). Brasília-DF, Brasil, 2019.

Estudo	Características da amostra		Características da intervenção			Características do resultado		Principal conclusão
	Autor, Ano	Amostra (n)	Idade em anos (média)	Droga (dose e horário)	Duração do tratamento	Tempo de acompanhamento	Toxicidade dermatológica presente (n) e graduação	
CAMACHO et al, 2009	117 28 (Fase 1) 89 (Fase 2)	Fase 1: Não descrito Fase 2: 57.5 (20-83)	Tremelimumab Fase 1: na dose de 3, 6 ou 10 mg / kg (infusão intravenosa a cada 28 dias) Fase 2: na dose de 10 mg / kg (infusão intravenosa mensal) ou 15 mg / kg (infusão intravenosa a cada 3 meses)	Máximo de 12 ciclos	Não descrito	Fase 1 – 3 mg/kg: Grau 1 ou 2 Erupção cutânea: (1) 33% Prurido: (1) 33% Fase 1 – 6 mg/kg: Grau 1 ou 2 Erupção cutânea: (1) 33% Prurido: (1) 33% Fase 1- 10 mg/kg: Grau 1 ou 2 Erupção cutânea: (10) 46% Prurido: (1) 33%	Fase 2 – 10 mg/kg: Grau 1 ou 2 Erupção cutânea: (15) 34% Prurido: (13) 30% Fase 2 – 15 mg/kg: Grau 1 ou 2 Erupção cutânea: (16) 36% Prurido: (15) 33%	Múltiplas infusões de tremelimumab foram geralmente toleráveis e demonstraram atividade antitumoral. Ambos os regimes de fase 2 geraram respostas duráveis do tumor. Baseado no seu perfil de segurança favorável, 15 mg/kg a cada 3 meses, foi selecionado para testes clínicos adicionais.
RIBAS et al, 2013	655 Tremelimumab (328) Quimioterapia (327)	Tremelimumab: 57 (22-90) Quimioterapia: 56 (22-90)	Tremelimumab (15 mg/kg uma vez a cada 90 dias por quatro ciclos) DTIC (1.000 mg/m ²) IV no 1 dia de um ciclo de 21 dias ou agente único Temozolomida (200 mg/m ²) por via oral nos dias 1 a 5 de um ciclo de 28 dias	Pacientes com evidência de progressão da doença na primeira avaliação do tumor foram autorizados a continuar a receber tremelimumab se não tivessem sinais clínicos ou sintomas de progressão. A quimioterapia foi administrada por até 12 ciclos ou até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou retirada do consentimento	3 anos	Tremelimumab Qualquer grau Erupção cutânea: (106) 33% Prurido: (100) 31% Grau >3 Erupção cutânea: (7) 2% Prurido: (3) 1%	Quimioterapia Qualquer grau Erupção cutânea: (17) 5% Prurido: (16) 5% Grau >3 Erupção cutânea: (1) <1% Prurido: 0	Este estudo não conseguiu demonstrar uma vantagem de sobrevida estatisticamente significativa do tratamento com tremelimumab em relação à quimioterapia padrão no tratamento de primeira linha de pacientes com melanoma metastático.
WEBER et al,	88	Grupo A-MD:	IPI foi administrado	Não descrito	Não descrito	Todos os pacientes	Grupo A-SD	IPI administrado a pacientes

Continua...

Estudo	Características da amostra		Características da intervenção			Características do resultado		Principal conclusão
	Autor, Ano	Amostra (n)	Idade em anos (média)	Droga (dose e horário)	Duração do tratamento	Tempo de acompanhamento	Toxicidade dermatológica presente (n) e graduação	
2008	Grupo A-MD (34) Grupo A-SD (30) Grupo B (24)	59(34-79) Grupo A-SD: 57(29-87) Grupo B: 59.5(33-80)	por via intravenosa durante 90 min. IPI até 20 mg/kg (grupo A, dose única SD), doses múltiplas até 5 mg/kg (grupo A, MD de dose múltipla) e doses múltiplas até 10 mg / kg (grupo B)				Qualquer grau 3 ou 4 Erupção cutânea: (2) 2.3% Vitiligo: (1) 1.1% Grupo A-MD Qualquer grau 3 ou 4 Erupção cutânea: 0 Vitiligo: (1) 2.9% Qualquer grau 3 ou 4 Erupção cutânea: 0 Vitiligo: 0	com melanoma metastático teve benefício clínico e foi geralmente bem tolerada. Com raras exceções, os EAIm eram administráveis com medicamentos e reversíveis. Estes dados apoiam o desenvolvimento clínico adicional para determinar o verdadeiro benefício clínico das drogas imunomoduladoras como o IPI.
KU et al, 2010	51	62 (38-86)	IPI (intravenosa 10 mg/kg a cada 3 semanas, durante 90 minutos, durante 4 doses) Manutenção: IPI 10 mg/kg a cada 12 semanas	Até os doentes desenvolverem deterioração clínica clara, morte ou toxicidade inaceitável	Não descrito		Grau 1 ou 2 Prurido: (22) 43% Erupção cutânea: (18) 35% Grau 3 Erupção cutânea: (1) 2%	Os resultados confirmam que o IPI é clinicamente ativo em pacientes com melanoma avançado refratário.
MARGOLIN et al, 2012	72 Coorte A (n= 51) Coorte B (n= 21)	Cohort A: 59 (33-79) Cohort B: 57 (30-74)	IPI (10 mg/kg) quatro doses, intravenoso, uma a cada três semanas (indução: designadas semanas 1, 4, 7 e 10). Pacientes que estavam clinicamente estáveis em 24 semanas foram elegíveis para continuar com o tratamento com IPI 10 mg/kg a cada 12 semanas (manutenção)	Tratamento continuou até a progressão da carga tumoral global (cérebro e sem lesões do SNC) medidas com critérios de resposta relacionados com a imunidade, um EA relacionado necessitando de descontinuação do tratamento com IPI, deterioração clínica ou retirada do consentimento	Não descrito		Coorte A Qualquer grau Erupção cutânea: (17) 33% Prurido: (16) 31% Grau 3 ou 4 Erupção cutânea: (1) 2% Prurido: 0 Coorte B Qualquer grau Erupção cutânea: (6) 29% Prurido: (5) 24% Grau 3 ou 4 Erupção cutânea: (1) 5% Prurido: 0	O IPI tem atividade em alguns doentes com melanoma e metástases cerebrais avançadas, particularmente quando as metástases são pequenas e assintomáticas. O fármaco não têm efeitos tóxicos inesperados nesta população.
ALTOMONTE et al, 2013	74	56 (23-79)	IPI 10 mg/kg, administrado por via	O tempo que o médico acreditasse	24 semanas		Grau 1 ou 2 Prurido: (13) 17.6%	Esta análise mostra que, no cenário clínico-diário, o IPI

Continua...

Estudo	Características da amostra		Características da intervenção			Características do resultado		Principal conclusão
	Autor, Ano	Amostra (n)	Idade em anos (média)	Droga (dose e horário)	Duração do tratamento	Tempo de acompanhamento	Toxicidade dermatológica presente (n) e graduação	
			intravenosa durante 90 minutos, a cada 3 semanas, para um total de quatro doses Manutenção: IPI 10 mg / kg a cada 12 semanas	que o tratamento estava gerando benefício ao paciente			Erupção cutânea: (7) 9.4% Dermatite: (1) 1.3%	10 mg/kg tem atividade clínica em pacientes com melanoma avançado com efeitos colaterais gerenciáveis.
POSTOW et al, 2013	33 25 (3 mg/kg) 8 (10 mg/kg)	65 (35-90)	IPI (por via intravenosa na dose de 3 mg / kg, a cada 3 semanas ou na dose de 10 mg / kg)	Não descrito	9.9 meses	IPI 3 mg/kg: Grau 1 ou 2 Erupção cutânea: (4) 15%	IPI 10 mg/kg: Erupção cutânea: (2) 25%	Respostas duradouras ao IPI foram observadas, mas a taxa de resposta global foi baixa. Investigação adicional é necessário esclarecer o papel do IPI em pacientes com melanoma mucoso.
VOSKENS et al, 2013	752	60.1 (38-81)	IPI (não descrito)	Não descrito	Não descrito	Síndrome de DRESS: (1) 4.3% Reação de fotossensibilidade: (1) 4.3% Toxicidade da pele: (1) 4.3% Pioderma gangrenoso como ulceração: (1) 4.3% Erupção acneica: (3) 13%	Exantema liquenóide: (1) 4.3% Prurido: (8) 34.8% Hipopigmentação: (8) 34.8% Exantema maculopapular: (3) 13% Eczema pruriginoso: (1) 4.3%	O amplo espectro de EAs induzidos por IPI exige conscientização do médico e do paciente para reduzir a morbidade e os custos do tratamento, e o verdadeiro sucesso do IPI é ditado tanto pelas respostas objetivas do tumor quanto pelo controle dos efeitos colaterais graves.
RUIZ-MORALES et al, 2014	10	49 (± 25)	IPI (3mg/kg) intravenoso, durante infusão de 90 minutos a cada 3 semanas, com um total de 4 doses programadas	Não descrito	19 meses	Grau 3 ou 4 Prurido: 0 Erupção cutânea: 0	Total Prurido: (3) 30% Erupção cutânea: (2) 20%	O uso de IPI em pacientes com melanoma metastático no Hospital Médica Sur foi bem tolerado pelos pacientes, com perfil tóxico aceitável e taxas de resposta com benefício clínico semelhante a outras séries publicadas anteriormente.
YAMAZAKI et al, 2015	20	62.5 (29-76)	IPI (administrado por via intravenosa a cada 3 semanas a uma dose de 3 mg/kg) durante um	12 semanas	Pelo menos 1 ano após o primeiro tratamento	Grau 1 ou 2 Erupção cutânea (7) 35% Prurido: (2) 10% Alopecia: (1) 5%		Em resumo, os achados do atual estudo de fase 2 mostraram que a IPI em monoterapia a 3 mg/kg teve um perfil de segurança

Continua...

Estudo	Características da amostra		Características da intervenção			Características do resultado		Principal conclusão
Autor, Ano	Amostra (n)	Idade em anos (média)	Droga (dose e horário)	Duração do tratamento	Tempo de acompanhamento	Toxicidade dermatológica presente (n) e graduação		
			total de 12 semanas					gerenciável e produziu atividade antitumoral nessa população de pacientes japoneses.
ZIMMER ^a et al, 2015	103 Melanoma cutâneo (83) Melanoma da mucosa (7) Melanoma de desconhecido sítio primário (13)	Melanoma cutâneo: 63 (29-85) Melanoma de mucosa: 63 (33-37) Melanoma de sítio primário desconhecido: 62 (40-77)	IPI foi administrado por via intravenosa durante 90 min a uma dose de 3 mg/kg a cada 3 semanas para um total de quatro infusões	Progressão rápida da doença, toxicidade intolerável ou retirada do consentimento do paciente	Não descrito	Todos os graus Dermatite: (25) 24% Prurido: (11) 11% Erupção cutânea: (9) 9% Eritema multiforme: (4) 4% Síndrome pé-mão: (1) 1% Grau 3 ou 4 Dermatite: 0 Prurido: 0 Erupção cutânea: 0 Eritema multiforme: 0 Síndrome pé-mão: 0 Melanoma cutâneo Todos os graus Dermatite: (21) 25% Prurido: (8) 10% Erupção cutânea: (8) 10% Eritema multiforme: (4) 5% Síndrome pé-mão: (1) 1% Grau 3 ou 4 Dermatite: 0 Prurido: 0 Erupção cutânea: 0 Eritema multiforme: 0 Síndrome pé-mão: 0	Melanoma da mucosa Todos os graus Dermatite: (1) 14% Prurido: (1) 14% Erupção cutânea: 0 Eritema multiforme: 0 Síndrome pé-mão: 0 Grau 3 ou 4 Dermatite: 0 Prurido: 0 Erupção cutânea: 0 Eritema multiforme: 0 Síndrome pé-mão: 0 Melanoma de sítio primário desconhecido Todos os graus Dermatite: (25) 24% Prurido: (11) 11% Erupção cutânea: (9) 9% Eritema multiforme: (4) 4% Síndrome pé-mão: (1) 1% Grau 3 ou 4 Dermatite: 0 Prurido: 0 Erupção cutânea: 0 Eritema multiforme: 0 Síndrome pé-mão: 0	O IPI é uma opção de tratamento para pacientes com melanoma cutâneo avançado na rotina diária. Os EAs relacionados ao sistema imunológico eram controláveis e irreversíveis na maioria dos casos.

Continua...

Estudo	Características da amostra		Características da intervenção			Características do resultado		Principal conclusão
	Autor, Ano	Amostra (n)	Idade em anos (média)	Droga (dose e horário)	Duração do tratamento	Tempo de acompanhamento	Toxicidade dermatológica presente (n) e graduação	
ZIMMER ^b et al, 2015	53	67 (34-84)	IPI (3 mg / kg) em intervalos de 3 semanas, durante quatro ciclos.	Até a progressão da doença, toxicidade intolerável ou retirada do paciente	Não descrito	Todos os graus Erupção cutânea: (3) 6% Prurido: (5) 9% Eritema multiforme: (3) 6%	Grau 3 ou 4 Erupção cutânea: 0 Prurido: 0 Eritema multiforme: 0	O IPI tem atividade clínica muito limitada em pacientes com melanoma uveal metastático. A toxicidade foi gerenciável quando tratado de acordo com as diretrizes específicas do protocolo.
EGGERMONT et al, 2016	951 IPI (475) Placebo (476)	51.5 (18-84)	IPI (intravenoso 10 mg/kg a cada 3 semanas, por 4 doses) Placebo (a cada 3 semanas, para 4 doses)	Por até 3 anos ou até a recorrência da doença, um nível inaceitável de efeitos tóxicos, uma violação importante do protocolo ou a retirada do consentimento	5.3 anos	IPI (n=471) Grau 1 ou 2 Erupção cutânea: (156) 33.1% Qualquer evento dermatológico: (278) 59.02% Grau 3 Erupção cutânea: (5) 1.1% Qualquer evento dermatológico: (20) 3.2%	Placebo (474) Grau 1 ou 2 Erupção cutânea: (52) 11,6% Qualquer evento dermatológico: (99) 20.8% Grau 3 Erupção cutânea: 0 Qualquer evento dermatológico: 0	Como terapia adjuvante para o melanoma de alto risco em estágio III, o IPI em uma dose de 10 mg/kg resultou em taxas significativamente mais altas de sobrevida livre de recorrência, sobrevida global e sobrevida livre de metástases à distância do que o placebo. Houve mais eventos adversos relacionados ao sistema imune com IPI do que com placebo.
JUNG et al, 2017	104	58 (50-66)	IPI (intravenoso a uma dose de 3 mg/kg, a cada 3 semanas) 4 ciclos	A menos que ocorra EAs graves ou progressão da doença	A mediana foi de 7,1 meses	Grau 1 ou 2 Erupção cutânea: (22) 21.1% Prurido: (32) 30.8%	Grau 3 Erupção cutânea: (1) 1% Prurido: (1) 1%	Na coorte coreana, o IPI demonstrou eficácia e tolerabilidade semelhantes em comparação pacientes ocidentais, independentemente dos subtipos.
ASCIERTO et al, 2017	727 10 mg/kg grupo (365) 3 mg/kg grupo (362)	IPI (10 mg/kg): 62 (49-70) IPI (3 mg/kg): 62 (51-71)	IPI: 3 mg/kg IPI: 10 mg/kg A droga foi administrada por infusão intravenosa por 90 min a cada 3 semanas por quatro doses	Máximo de quatro doses durante a fase inicial de tratamento até que a progressão confirmada seja definida por critérios de resposta imuno-relacionados, toxicidade inaceitável ou retirada do consentimento	Pelo menos 2 anos	IPI (3 mg/kg) Grau 1 ou 2 Erupção cutânea: (48) 13% Prurido: (79) 22% Erupção cutânea pruriginosa: (3) 1% Erupção cutânea maculopapular: (4) 1% Grau 3 ou 4	IPI (10mg/kg) Grau 1 ou 2 Erupção cutânea: (90) 25% Prurido: (80) 22% Erupção cutânea pruriginosa: (5) 1% Erupção cutânea maculopapular: (3) 1% Erupção cutânea tóxica: (1) <1%	O uso de IPI 10 mg / kg resultou em sobrevida global significativamente mais longa que o IPI 3 mg / kg, mas com aumento de EAs relacionados ao tratamento.

Continua...

Estudo	Características da amostra		Características da intervenção			Características do resultado		Principal conclusão
Autor, Ano	Amostra (n)	Idade em anos (média)	Droga (dose e horário)	Duração do tratamento	Tempo de acompanhamento	Toxicidade dermatológica presente (n) e graduação		
						Erupção cutânea: (2) 1% Prurido: (2) 1% Erupção cutânea pruriginosa: (1) <1% Eritema nodoso: (1) <1% Erupção cutânea tóxica: (1) <1%	Grau 3 ou 4 Erupção cutânea: (5) 1% Prurido: (2) 1% Erupção cutânea maculopapular: (1) <1%	
DIKA et al, 2017	41	Não descrito	IPI na dose de 3 mg / kg com intervalo de 3 semanas	Repetida até 4 vezes	No final de cada ciclo de administração do IPI	Grau 1 ou 2 Erupção cutânea: (3) 7.2% Foliculite: (2) 4.8% Vitiligo: (2) 4.9% Mucosite: (1) 2.4% Rosácea: (1) 2.4% Eczema: (1) 2.4% Erupção acneiforme: (1) 2.4%	Siringometaplasia Mucínica: (1) 2.4% Grau 4 Síndrome de Stevens-Johnson: (1) 2.4% Não classificado Prurido: (4) 9.8% Xerose: (2) 4.9%	O IPI foi relativamente bem tolerado em nossa série, principalmente com os eventos adversos cutâneos leves, que, em nossa experiência, responderam satisfatoriamente às terapias convencionais. Somente em um caso foi o tratamento descontinuado, devido a efeitos colaterais grau 4.
ROBERT et al, 2011	502 IPI + DTIC (250) Placebo + DTIC (252)	IPI mais DT: 57.5 Placebo mais DTIC: 56.4	IPI (10 mg/kg) + DTIC (850 mg/m ²) ou placebo (administrado nas semanas 1, 4, 7 e 10) + DTIC (850 mg por m ²)	O tratamento foi descontinuado se os efeitos tóxicos associados com a droga ou doença progressiva foram notados durante as semanas 12 a 24, pacientes com doença estável ou uma resposta objetiva durante a fase de indução que não tivessem EAs limitadores da dose eram elegíveis para entrar em uma fase de manutenção, que receberam placebo ou IPI a cada 12	O tempo de seguimento entre o momento em que o último paciente foi submetido à randomização (a primeira visita do último paciente) e o final do estudo foi de 36,6 meses	EA IPI + DTIC Total Prurido: (73) 29.6% Erupção cutânea: (61) 24.7% Grau 3 ou 4 Prurido: (5) 2.0% Erupção cutânea: (3) 1.2% Placebo + DTIC Total Prurido: 22 (8.8) Erupção cutânea: 17 (6.8) Grau 3 ou 4 Prurido: 0	EAImS: IPI + DTIC Total Prurido: (66) 26.7% Erupção cutânea: (55) 22.3% Grau 3 ou 4 Prurido: (5) 2.0% Erupção cutânea: (3) 1.2% Placebo + DTIC Total Prurido: (15) 6.0% Erupção cutânea: (12) 4.8% Grau 3 ou 4 Prurido: 0	IPI em combinação com DTIC, como em comparação com a DTIC mais placebo, melhorou a sobrevida global em pacientes com melanoma metastático previamente não tratado. Os tipos de eventos adversos foram consistentes com os observados em estudos anteriores com IPI; no entanto, as taxas de valores elevados da função hepática foram maiores e as taxas de eventos gastrointestinais foram inferior ao esperado com base em estudos anteriores.

Continua...

Estudo	Características da amostra		Características da intervenção			Características do resultado		Principal conclusão	
	Autor, Ano	Amostra (n)	Idade em anos (média)	Droga (dose e horário)	Duração do tratamento	Tempo de acompanhamento	Toxicidade dermatológica presente (n) e graduação		
				semanas até a progressão da doença, desenvolvimento de efeitos tóxicos ou o final do estudo			Erupção cutânea: 0 Erupção cutânea: 0		
WEBER et al, 2013	59	56 (64-36)	IPI (10mg / kg) a cada 3 semanas para até 4 doses. Grupo D DTIC (850 mg / m2) cada 3 semanas. Grupo CP paclitaxel (175 mg / m2) e carboplatina, a cada 3 semanas	Até a doença progredir ou toxicidade sendo necessária descontinuação.	Todos os pacientes foram acompanhados por 70 dias após a última dose de tratamento ou, no mínimo, 48 semanas, consonante ao que for aplicável		IPI grupo Qualquer grau Erupção cutânea: (17) 85% Prurido: (13) 65% IPI- DTIC grupo Qualquer grau Erupção cutânea: (10) 52.6% Prurido: (13) 68.4%	IPI – carboplatina-paclitaxel grupo Qualquer grau Erupção cutânea: (16) 80% Prurido: (13) 65% No geral Qualquer grau Erupção cutânea: (43) 72.9% Prurido: (39) 66.1%	Este estudo demonstrou que o IPI pode ser combinado em segurança com dois regimes de quimioterapia comumente usados em melanoma avançado.
NAKAMURA et al, 2016	35	67 (40-85)	Nivolumab, intravenoso (2 mg/kg) a cada 3 semanas	Até o paciente desenvolver toxicidades de grau 3 ou 4, se tiver atingido uma resposta completa ou doença progressiva e dependia do pedido e da discussão cuidadosa com os pacientes	Os pacientes receberam um exame de pele em todo o corpo por uma equipe de dermatologistas antes do tratamento com nivolumab e 3 semanas durante o tratamento. Após o escalonamento do nivolumab, o intervalo do exame cutâneo aumentou para 3-6 semanas.		Grau 1 ou 2 Vitiligo: (9) 25.7%		A ocorrência de vitiligo durante o tratamento com nivolumab pode estar correlacionado com resultados clínicos favoráveis.
LONG ^a et al, 2017	306	62 (18-90)	Nivolumab intravenoso (3mg / kg) a cada 2 semanas	Até progressão da doença ou efeitos tóxicos inaceitáveis	Não descrito		Antes da progressão Qualquer grau Prurido: (25) 11%	Pós progressão Qualquer grau Prurido: (23) 27%	Pacientes tratados além da sua primeira progressão da doença pode

Continua...

Estudo	Características da amostra		Características da intervenção			Características do resultado		Principal conclusão	
	Autor, Ano	Amostra (n)	Idade em anos (média)	Droga (dose e horário)	Duração do tratamento	Tempo de acompanhamento	Toxicidade dermatológica presente (n) e graduação		
		progressão (221) Pós progressão (85)					Erupção cutânea: (23) 10% Grau 3 ou 4 Prurido: (1) <1% Erupção cutânea: 0	Erupção cutânea: (23) 27% Grau 3 ou 4 Prurido: 0 Erupção cutânea: 0	experimentar uma resposta do tumor com o tratamento continuado com nivolumab, com um perfil de segurança consistente com o observado em doentes que não receberam tratamento adicional.
YAMAZAKI ^b et al, 2017	35	64 (28-79)	Nivolumab (3 mg/kg a cada 2 semanas) em cada ciclo de 6 semanas	Os pacientes receberam tratamento a menos que tivessem uma resposta completa confirmada, doença relacionada ao sistema imunológico ou doença progressiva relacionada ao sistema imunológico, efeitos adversos inaceitáveis ou tivessem retirado seu consentimento	Não descrito	Qualquer grau Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Leucoderma: (6) 17.1% Prurido: (11) 31.4% Erupção cutânea: (2) 5.7% Erupção maculopapular: (2) 5.7% Dermatite seborréica: (2) 5.7% Hipopigmentação da pele: (4) 11.4%	Nivolumab teve efeitos antitumorais potentes e duradouros e um perfil de segurança viável no melanoma avançado pacientes, sugerindo fortemente a utilidade do nivolumab para o melanoma avançado e a utilidade dos perfis séricos de citocinas pré-tratamento como correlatos para prever a eficácia do tratamento.		
YAMAZAKI ^c et al, 2017	24	63 (26-81)	Nivolumab (numa dose de 3 mg/kg cada 2 semanas), em ciclos de 6 semanas	Até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável foi observada	A mediana de acompanhamento foi de 18,8 meses (intervalo de 2,0 a 21,5 meses)	Grau 1 ou 2 Vitiligo: (9) 37.5% Prurido: (6) 25% Erupção cutânea maculopapular: (3) 12.5%	O nivolumab administrado numa dose de 3 mg / kg uma vez a cada 2 semanas é tolerável e apresenta uma atividade anticancerígena favorável em doentes japoneses com melanoma avançado ou recorrente não tratado anteriormente, independentemente do estado de mutação BRAF.		
ROBERT et al, 2014	418 Nivolumab (210)	Nivolumab: 64 (18-86) DTIC:	Nivolumab (3 mg/kg de peso corporal a cada 2 semanas e placebo	Tratamento continuado até que houvesse progressão da doença, conforme	Não descrito	Nivolumab Qualquer grau Prurido: (35) 17% Erupção cutânea: (31)	DTIC Qualquer grau Prurido: (11) 5.4% Erupção cutânea: (6)	O nivolumab foi associado a melhorias significativas na sobrevida global e sobrevida livre de progressão, em	

Continua...

Estudo	Características da amostra		Características da intervenção			Características do resultado		Principal conclusão
Autor, Ano	Amostra (n)	Idade em anos (média)	Droga (dose e horário)	Duração do tratamento	Tempo de acompanhamento	Toxicidade dermatológica presente (n) e graduação		
	DTIC (208)	66 (26-87)	correspondente de DTIC a cada 3 semanas ou DTIC (1000 mg/m ² de área de superfície corporal a cada 3 semanas e placebo correspondente de nivolumab equivalente a cada 2 semanas)	avaliado pelo investigador, ou um nível inaceitável de efeitos tóxicos		15% Vitiligo: (22) 10.7% Grau 3 ou 4 Prurido: (1) 0.5% Erupção cutânea: (1) 0.5% Vitiligo: 0	2.9% Vitiligo: (1) 0.5% Grau 3 ou 4 Prurido: 0 Erupção cutânea: 0 Vitiligo: 0	comparação com a DTIC, em pacientes previamente não tratados que apresentavam melanoma metastático sem uma mutação BRAF.
LARKIN et al, 2018	405 Nivolumab (272) ICC (133)	Nivolumab: 59 (23-88) ICC: 62 (29-85)	Nivolumab (3mg/kg) intravenoso a cada 2 semanas ou ICC (DTIC 1.000 mg/m ² a cada 3 semanas ou área de carboplatina sob a curva 6 mais paclitaxel 175 mg / m ² a cada 3 semanas)	Os pacientes foram tratados até que experimentassem progressão ou toxicidade inaceitável	Aproximadamente 2 anos	Nivolumab Qualquer grau Prurido: (59) 22% Erupção cutânea: (36) 13% Vitiligo: (29) 11% Erupção cutânea maculopapular: (19) 7% Pele seca: (15) 6% Grau 3 ou 4 Erupção cutânea: (1) <1% Erupção cutânea maculopapular: (1) <1%	ICC Qualquer grau Prurido: (1) 1% Erupção cutânea: (5) 5% Erupção cutânea maculopapular: (2) 2%	Nivolumab demonstrou respostas mais duradouras, mas nenhuma diferença na sobrevida comparada com o ICC. Sobrevida global deve ser interpretado com cautela, pois provavelmente foi impactado por uma taxa de abandono aumentada antes do tratamento, o que levou à terapia de crossover no grupo ICC, e por um aumento proporção de pacientes no grupo nivolumab com fatores prognósticos ruins.
HUA et al, 2016	67	54 (20-74)	Pembrolizumab (intravenoso a cada 2 ou 3 semanas a uma dose que varia entre 2 a 10 mg/kg de peso corporal)	O tratamento foi continuado até confirmação da progressão da doença ou grau 3 ou 4 efeitos tóxicos.	12, 16 e 20 semanas após o início do tratamento	Grau 1 ou 2 Vitiligo: (17) 25% Prurido: (16) 24% Irritação cutânea eczematiforme, liquenoide ou psoríase: (18) 27%		Vitiligo, um EAIMs clinicamente visível, pode estar associado ao benefício clínico no contexto do tratamento com pembrolizumab.
YAMAZAKI ^a et al, 2017	42	65 (39-89)	Pembrolizumab (intravenoso, a uma dose de 2 mg/kg, a cada 3 semanas, durante um período de 30 min)	O tratamento foi continuado até a progressão da doença, aparecimento de efeitos colaterais	Não descrito	Grau 1 ou 2 Prurido: (6) 14.3% Erupção cutânea maculopapular: (6) 14.3% Vitiligo (3) 7.1% Hipopigmentação da pele: (2) 4.8% Pele seca: (2) 4.8%		O perfil de segurança do pembrolizumab em pacientes japoneses foi semelhante ao relatado nos estudos clínicos. O pembrolizumab forneceu

Continua...

Estudo	Características da amostra		Características da intervenção			Características do resultado		Principal conclusão
	Autor, Ano	Amostra (n)	Idade em anos (média)	Droga (dose e horário)	Duração do tratamento	Tempo de acompanhamento	Toxicidade dermatológica presente (n) e graduação	
				inaceitáveis, uma decisão do investigador descontinuar o tratamento, a retirada do paciente consentimento ou 24 meses de terapia.				promessas atividade antitumoral em pacientes japoneses com melanoma.
EGGERMONT al, 2018	1,019 Pembrolizumab (514) Placebo (505)	Pembrolizumab: 54 (19–88) Placebo: 54 (19–83)	Pembrolizumab (200 mg) ou placebo por via intravenosa a cada 3 semanas para um total de 18 doses (aproximadamente 1 ano)	Até a recorrência da doença ou ocorrerem inaceitáveis efeitos tóxicos	15 meses	Pembrolizumab Qualquer grau Erupção cutânea: (82) 16.1% Prurido: (90) 17.7% Reações cutâneas graves: (3) 0.6% Vitiligo: (24) 4.7% Grau >3 Erupção cutânea: 1 (0.2) Reações cutâneas graves: (3) 0.6%	Placebo Qualquer grau Erupção cutânea: 54 (10.8) Prurido: 51 (10.2) Vitiligo: (8) 1.6% Grau <3 Erupção cutânea: (156) 33.1%	Como terapia adjuvante para melanoma estágio III de alto risco, 200 mg de pembrolizumab administrados a cada 3 semanas por até 1 ano resultaram em sobrevida livre de recidiva significativamente mais longa que o placebo, sem novos efeitos tóxicos identificados.
HAMID et al, 2013	135	60,4 (25-94)	Lambrolizumab (intravenoso, 30 minutos, a cada 2 semanas, 10 mg/kg ou intravenoso, 30 minutos, a cada 3 semanas 2mg/kg ou intravenoso, 30 minutos, a cada 3 semanas, 10mg/kg)	Até que a progressão da doença fosse confirmada, efeitos tóxicos inaceitáveis se desenvolvessem, ou o consentimento fosse retirado	11 meses	Grau 1 ou 2 Erupção cutânea: (25) 18.5% Prurido (27) 20% Vitiligo (12) 9%	Grau 3 ou 4 Erupção cutânea: (3) 2% Prurido: (1) 1%	Em pacientes com melanoma avançado, incluindo aqueles que tiveram progressão da doença enquanto recebiam IPI, o tratamento com lambrolizumab resultou em uma alta taxa de regressão sustentada do tumor, com efeitos tóxicos principalmente de grau 1 ou 2.

Continua...

Estudo	Características da amostra		Características da intervenção			Características do resultado		Principal conclusão
Autor, Ano	Amostra (n)	Idade em anos (média)	Droga (dose e horário)	Duração do tratamento	Tempo de acompanhamento	Toxicidade dermatológica presente (n) e graduação		
RIBAS et al, 2015	540 Pembrolizumab 2 mg/kg (180) Pembrolizumab 10 mg/kg (181) Quimioterapia (179)	Pembrolizumab 2 mg/kg: 62 (15–87) Pembrolizumab 10 mg/kg: 60 (27–89) Quimioterapia: 63 (27–87)	Pembrolizumab 2 mg/kg ou 10 mg/kg a cada 3 semanas ou quimioterapia a escolha do pesquisador (paclitaxel mais carboplatina, paclitaxel, carboplatina, DTIC ou temozolomida oral).	Até à progressão da doença, toxicidade inaceitável, retirada do consentimento, decisão do médico, ou outro motivo	A duração mediana do acompanhamento foi de 10 meses	Pembrolizumab 2 mg/kg Grau 1 ou 2 Prurido: (37) 21% Erupção cutânea: (21) 12% Vitiligo: (10) 6% Pele seca: (9) 5% Grau 3 ou 4 Prurido: 0 Erupção cutânea: 0 Vitiligo: 0 Pele seca: 0 Pembrolizumab 10 mg/kg Grau 1 ou 2 Prurido: (42) 23% Erupção cutânea: (18) 10% Vitiligo: (9) 5%	Pele seca: (9) 5% Grau 3 ou 4 Prurido: 0 Erupção cutânea: 0 Vitiligo: 0 Pele seca: 0 Quimioterapia Grau 1 ou 2 Prurido: (6) 4% Erupção cutânea: (8) 5% Vitiligo: (2) 1% Pele seca: (2) 1% Grau 3 ou 4 Prurido: 0 Erupção cutânea: 0 Vitiligo: 0 Pele seca: 0	Esses achados estabelecem o pembrolizumab como um novo padrão de tratamento para o melanoma refratário ao IPI.
ROBERT et al, 2015	834 Pembrolizumab a cada 2 semanas (279) Pembrolizumab a cada 3 semanas (277) IPI (278)	Pembrolizumab a cada 2 semanas: 61 (18–89) Pembrolizumab a cada 3 semanas: 63 (22–89) IPI: 62 (18–88)	Pembrolizumab (numa dose de 10 mg/kg de peso corporal) a cada 2 semanas ou a cada 3 semanas ou quatro doses de IPI (a 3 mg/kg) a cada 3 semanas	Até a progressão da doença, o início de efeitos colaterais inaceitáveis, a decisão de um investigador de descontinuar o tratamento, retirada do consentimento do paciente, ou 24 meses de terapia.	Não descrito	Pembrolizumab a cada 2 semanas Qualquer grau Erupção cutânea: (41) 14.7% Prurido: (40) 14.4% Vitiligo: (25) 9.0% Grau 3-5 Erupção cutânea: 0 Prurido: 0 Vitiligo: 0 Pembrolizumab a cada 2 semanas Qualquer grau Erupção cutânea: (37) 13.4%	Vitiligo: (31) 11.2% Grau 3-5 Erupção cutânea: 0 Prurido: 0 Vitiligo: 0 IPI Qualquer grau Erupção cutânea: (37) 14.5% Prurido: (65) 25.4% Vitiligo: (4) 1.6% Grau 3-5 Erupção cutânea: (2) 0.8% Prurido: (1) 0.4%	O anticorpo anti-PD-1 pembrolizumab prolongou a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global e apresentou menor toxicidade de alto grau do que o IPI em pacientes com melanoma avançado.

Continua...

Estudo	Características da amostra		Características da intervenção			Características do resultado		Principal conclusão
	Autor, Ano	Amostra (n)	Idade em anos (média)	Droga (dose e horário)	Duração do tratamento	Tempo de acompanhamento	Toxicidade dermatológica presente (n) e graduação	
LONG ^b et al, 2017	153	60 (53–70)	Pembrolizumab (2 mg/kg) intravenoso por 30 min uma vez a cada 3 semanas seguido de IPI (1 mg/kg) intravenoso por 90 minutos a cada 3 semanas quatro doses, seguidas de pembrolizumab 2 mg/kg intravenoso por 30 min a cada 3 semanas por até 2 anos	Até a progressão da doença, toxicidade intolerável, retirada do consentimento ou decisão do investigador	12 meses	Prurido: (39) 14.1% EA relacionados ao tratamento Grau 1 ou 2 Erupção cutânea: (60) 39% Prurido: (63) 41% Grau 3 ou 4 Erupção cutânea: (4) 3% Prurido: 0	Vitiligo: 0 Eventos adversos imunomediados Grau 1 ou 2 Reações cutâneas: (1) 1% Grau 3 ou 4 Reações cutâneas: (12) 8%	A dose padrão de pembrolizumab administrada em combinação com quatro doses de IPI de dose reduzida seguidas de dose padrão de pembrolizumab tem um perfil de toxicidade manejável e fornece atividade antitumoral robusta. Estes dados sugerem estas doses podem ser uma opção de tratamento tolerável e eficaz para pacientes com melanoma avançado.
WEN et al, 2017	52	53 (20-78)	IPI (n = 14) (intravenoso, dose de 3 mg/kg a cada 3 semanas, durante 4 ciclos) Pembrolizumab (n = 28) (intravenoso, dose de 2 mg/kg a cada 3 semanas, durante 4 ciclos) Pembrolizumab mais IPI (n = 10) (IPI por via intravenosa na dose de 3 mg/kg + pembrolizumab 1 mg/kg, a cada 3 semanas, por 4 ciclos)	Não descrito	Não descrito	IPI (n=14) Grau 1 ou 2 Prurido: (4) 29% Erupção cutânea: (3) 21% Pembrolizumab (n=28) Grau 1 ou 2 Prurido: (3) 11% Erupção cutânea: (3) 11% Vitiligo: (5) 18%	Grau 3 ou 4 Erupção cutânea: (1) 4% Pembrolizumab + IPI (n=10): Grau 1 ou 2 Prurido: (5) 50% Erupção cutânea: (4) 40% Vitiligo: (2) 20%	Terapia baseada em pembrolizumab resultou em eficácia significativa e boa tolerabilidade em pacientes chineses com melanoma, incluindo aqueles com tipos de mucosa e acral.
WOLCHOCK et al, 2013	86	Tratamento concorrente: 58 (22-79)	Tratamento Concorrente Coorte 1 (0,3 mg de	Não descrito	2,5 anos após o início da terapia	Todos os pacientes em regime concorrente	Todos os pacientes em tratamento sequenciado	Terapêutica concomitante com nivolumab e IPI teve um perfil de segurança

Continua...

Estudo	Características da amostra		Características da intervenção			Características do resultado		Principal conclusão
Autor, Ano	Amostra (n)	Idade em anos (média)	Droga (dose e horário)	Duração do tratamento	Tempo de acompanhamento	Toxicidade dermatológica presente (n) e graduação		
	Tratamento concorrente (53) Tratamento sequenciado (33)	Tratamento sequenciado: 64 (23-89)	nivolumab e 3 mg de IPI) Coorte 2 (1 mg de nivolumab e 3 mg de IPI) Coorte 2ª (3 mg de nivolumab e 1 mg de IPI) Coorte 3 (3 mg de nivolumab e 3 mg de IPI) Coorte 4 (10 mg de nivolumab e 3 mg de IPI) Coorte 5 (10 mg de nivolumab e 10 mg de IPI) Regime Sequenciado: Coortes 6 e 7 (1 mg e 3 mg / kg de nivolumab), a cada 2 semanas para até 48 doses			Todos os graus: Erupção cutânea: (29) 55% Prurido: (25) 47% Urticária: (1) 2% Bolha: (1) 2% Grau 3 ou 4 Erupção cutânea: (2) 4% Prurido: 0 Urticária: 0 Bolha: 0	Todos os graus: Erupção cutânea: (3) 9% Prurido: (6) 18% Vitiligo: 0 Suor noturno: 0 Grau 3 ou 4 Erupção cutânea: 0 Prurido: 0 Vitiligo: 0 Suor noturno: 0	gerenciável e forneceu atividade clínica que parece ser distinta da publicada. Mais respostas clínicas rápidas e mais profundas do tumor foram observadas em pacientes tratados com a terapia combinada, em comparação com a experiência anterior com qualquer agente isolado, embora estudos comparativos sejam necessários para confirmar esta observação.
POSTOW et al, 2015	142 Nivolumab + IPI (95) IPI (47)	65 (27-87)	IPI 3 mg/kg combinado com nivolumab 1 mg/kg ou placebo a cada 3 semanas durante 4 doses, seguido por nivolumab 3 mg/kg ou placebo a cada 2 semanas	O tratamento foi continuado enquanto o benefício clínico definido pelo investigador foi observado, ou até o tratamento não ser mais tolerado	Não descrito	Nivolumab + IPI Qualquer grau Erupção cutânea (39) 4.1% Prurido: (33) 35.1% Vitiligo: (10) 10.8% Grau 3 ou 4 Erupção cutânea: (5) 5.3% Prurido: (1) 1.1% Vitiligo: 0	IPI Qualquer grau Erupção cutânea: (12) 26.1% Prurido: (13) 28.3% Vitiligo: (4) 8.7% Grau 3 ou 4 Erupção cutânea: 0 Prurido: 0 Vitiligo: 0	O nivolumab combinado com IPI melhorou significativamente a taxa de resposta objetiva e a sobrevida livre de progressão, em comparação com a monoterapia com IPI em doentes sem tratamento prévio com melanoma avançado e com um perfil de segurança viável.
HODI et al, 2016	142 Nivolumab +	Não descrito	Nivolumab 1 mg/kg mais IPI 3 mg/kg ou IPI 3 mg/kg mais	Nivolumab e IPI até a progressão da doença ou	24.5 meses	Nivolumab + IPI Grau 1 ou 2 Erupção cutânea:	Prurido: (1) 1% Erupção cutânea maculopapular: (3) 3%	Os resultados desta análise sugerem que a combinação de nivolumab de primeira

Continua...

Estudo	Características da amostra		Características da intervenção			Características do resultado		Principal conclusão
	Autor, Ano	Amostra (n)	Idade em anos (média)	Droga (dose e horário)	Duração do tratamento	Tempo de acompanhamento	Toxicidade dermatológica presente (n) e graduação	
SHOUSHTARI et al, 2018	64	56 (22-82)	Nivolumab intravenoso (1 mg / kg) e IPI (3mg / kg) administrado a cada 3 semanas em até 4 doses, seguido por nivolumab (3 mg/kg) a cada 2 semanas ou pembrolizumab (2 mg/kg) a cada 3 semanas	Até efeitos tóxicos inaceitáveis, progressão da doença ou resposta completa	Não descrito	Nivolumab + IPI Grau 1 ou 2 Erupção cutânea / prurido: (13) 21% Grau 3 ou 4 Erupção cutânea /prurido: (5) 8% EAIm Erupção cutânea /prurido: (11 of 18) 61%	Anti- PD-1 Monoterapia Grau 2 Erupção cutânea /prurido: (2) 3% Grau 3 ou 4 Erupção cutânea /prurido: 0 EAIm Erupção cutânea /prurido: (10) 16%	Observamos uma incidência de 91% de EAs relacionadas ao sistema imunológico clinicamente significativas, levando a frequentes visitas ao departamento de emergência, hospitalizações e imunossupressão sistêmica. A maioria dos pacientes não tolera 4 doses de nivo + ipi; entretanto, 4 doses podem não ser necessárias para benefício clínico.
NAMIKAWA et al, 2018	30	58.5 (31- 81)	Nivolumab (1 mg / kg) mais IPI (3 mg / kg) a cada 3 semanas para quatro doses, seguido por doses quinzenais de nivolumab (3 mg / kg)	Tratamento continuou até o estabelecimento da resposta completa ou doença progressiva, desenvolvimento de toxicidade inaceitável ou retirada do consentimento.	Observação mediana foi de 14,1 meses	Todos os graus: Erupção cutânea: (18) 60% Prurido: (10) 33% Erupção cutânea maculopapular: (4) 13%	Grau 3 ou 4: Erupção cutânea: (2) 7% Prurido: 0 Erupção cutânea maculopapular: (1) 3%	Este estudo confirmou a eficácia e segurança do nivolumab associado ao IPI em pacientes japoneses sem tratamento com melanoma avançado, incluindo subtipos raros. As taxas de incidência de EAs grau III e IV foram altas, mas controláveis com atenção médica e tratamento adequados.
SOLDATOS et al, 2018	7,770 (número de EAs, observado)	Não descrito	IPI sozinho, Nivolumab sozinho, IPI e nivolumab (dose e horário, não descritos)	Não descrito	Não descrito	Nivolumab (n= 890 EAs) Erupção cutânea: (38) 5.6%	Prurido: (79) 2.9% IPI e nivolumab (n= 682 AEs) Erupção cutânea: (38)	Os resultados sugerem que a administração concomitante de IPI e nivolumab conduz a perfil toxicológico que combina efeitos colaterais de

Continua...

Continuação..

Estudo	Características da amostra		Características da intervenção			Características do resultado		Principal conclusão
	Autor, Ano	Amostra (n)	Idade em anos (média)	Droga (dose e horário)	Duração do tratamento	Tempo de acompanhamento	Toxicidade dermatológica presente (n) e graduação	
							IPI (n= 2,704 EAs) 5.6% Erupção cutânea: (176) 6.5% Prurido: (19) 2.8%	ambos os agentes.
WEBER et al, 2017	906 3 mg/kg (453) 10 mg/kg (453)	Nivolumab: 56 (19–83) IPI: 54 (18–86)	Nivolumab numa dose de 3 mg/kg de peso corporal a cada 2 semanas ou IPI numa dose de 10 mg/kg a cada 3 semanas para quatro doses e depois a cada 12 semanas	Os pacientes foram tratados por um período de até 1 ano ou até a recorrência da doença, um relatório de efeitos tóxicos inaceitáveis, ou retirada do consentimento	No mínimo 18 meses	Nivolumab N = 453 Qualquer grau Prurido: (105) 23.2% Erupção cutânea: (90) 19.9% Grau 3 ou 4 Prurido: 0 Erupção cutânea: (5) 1.1% IPI N = 453 Qualquer grau Prurido: (152) 33.6% Erupção cutânea: (133) 29.4% Grau 3 ou 4 Prurido: (5) 1.1% Erupção cutânea: (14) 3.1%	Entre os pacientes submetidos à ressecção de estágio IIIB, IIIC ou melanoma IV, a terapia adjuvante com nivolumab resultou em sobrevida livre de recidiva significativamente mais longa e uma menor taxa de eventos adversos de grau 3 ou 4 do que a terapia adjuvante com IPI.	

Fonte: Elaborado pela própria autora

^{a,b,c} Por se tratar do mesmo autor e ano para estudos diferentes, adotou-se esta nomenclatura para diferenciá-los ao longo do texto; DTIC= dacarbazina; EA(s)= Evento adverso(s); EAIm (s)= evento adverso imunomediado (s); EUA= Estados Unidos da América; Grupo A-MD= múltiplas doses (até 5 mg/kg); Grupo A-SD= dose única (até 20 mg/kg); Grupo B= múltiplas doses (até 10 mg/kg); ICC= quimioterapia de escolha do investigador; IPI=Ipilimumab; kg= quilograma; m²= metros quadrados; MD= múltiplas doses; mg= miligrama(s); min= minuto (s); SD= dose única.

5.5 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Dos 39 estudos incluídos nesta revisão, 35 deles foram agrupados para realizar a síntese quantitativa. A análise e sumarização dos resultados dos estudos foram realizados por meio de métodos estatísticos caracterizando, assim, a metanálise. Foram analisados três desfechos principais, que possuíam prevalência significativa e medidas associativas: erupção cutânea, prurido e vitiligo.

Para isso, os eventos adversos foram agrupados de acordo com o grau de toxicidade, formando dois grupos: toxicidades grau 1 e 2 e toxicidades grau 3 e 4, além do dado global. Foi inserido também o medicamento utilizado em cada estudo, seguido do autor.

Quatro estudos foram excluídos da metanálise, devido aos seguintes motivos: não ter graduado os eventos adversos (VOSKENS et al, 2013; WEBER et al, 2013; SOLDATOS et al, 2018) e por ser o único estudo que relacionou os eventos adversos do ipilimumab com quimioterapia (ROBERT et al, 2011).

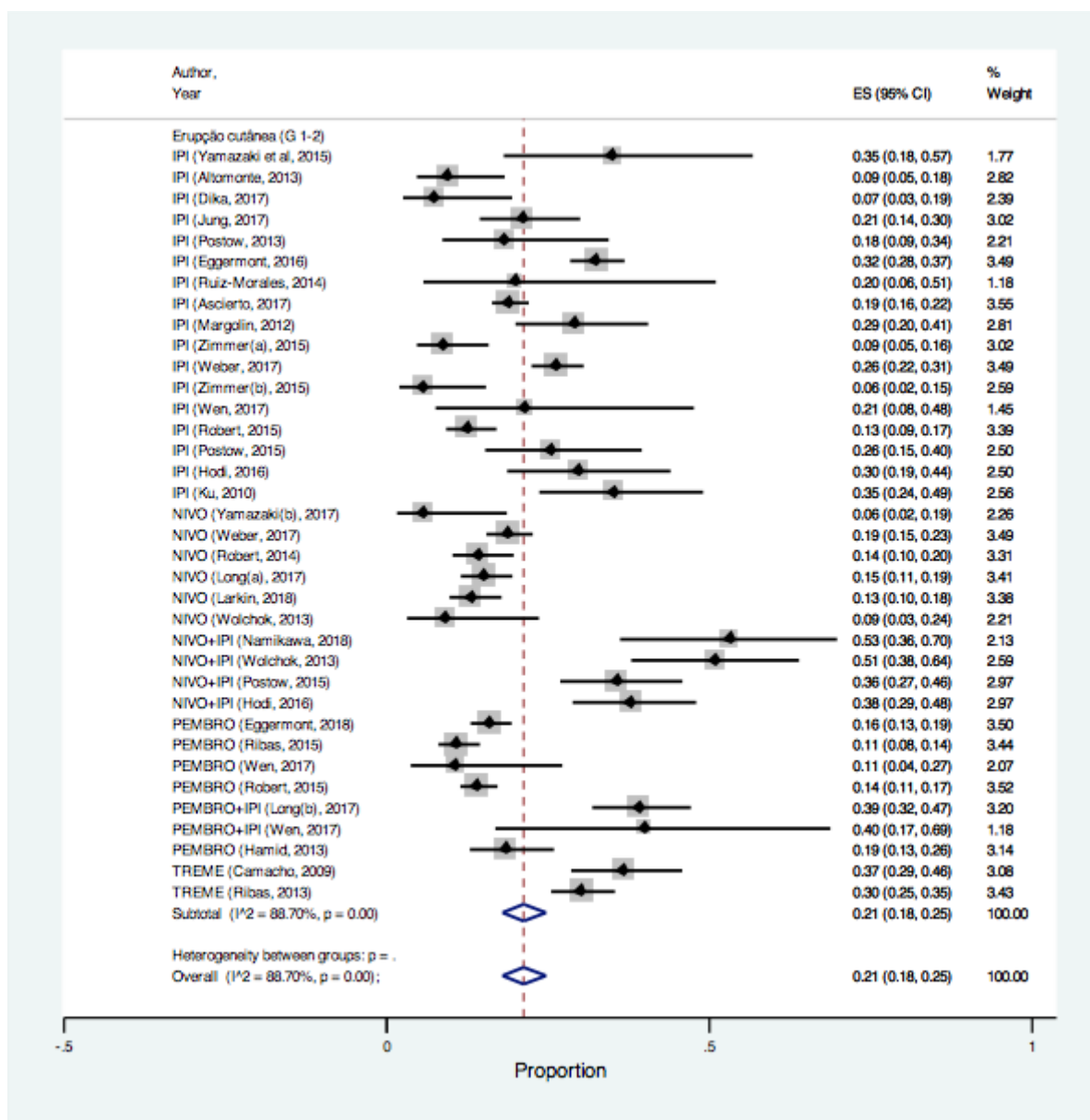
Os dados foram apresentados pelo gráfico de floresta (forest plot), que sumariza os resultados da metanálise. Devido ao valor do teste de inconsistência (I^2) ter apresentado alta heterogeneidade entre os desfechos: erupção cutânea grau 1 e 2 e grau 3 e 4, prurido grau 1 e 2 e vitiligo grau 1 e 2, o efeito aleatório foi adotado. Para o desfecho prurido grau 3 e 4, devido apresentar baixa heterogeneidade foi adotado o efeito fixo.

Nas figuras abaixo encontram-se os gráficos de florestas com o resultado da metanálise para os três desfechos, respectivamente: erupção cutânea grau 1 e 2, erupção cutânea grau 3 e 4, prurido grau 1 e 2, prurido grau 3 e 4 e vitiligo grau 1 e 2. Não foi possível avaliar a prevalência de vitiligo grau 3 e 4, devido apenas um estudo (WEBER et al, 2008) ter descrito esta ocorrência.

A prevalência global da erupção cutânea foi de 12% (0,08 a 0,16), o gráfico foi fragmentado devido a quantidade de estudos, para facilitar a visualização dos dados.

O resultado da metanálise para a erupção cutânea grau 1 e 2 (figura 4), demonstrou alta heterogeneidade entre os estudos $I^2= 88,70\%$, nível de significância $p = 0,00$. A prevalência foi de 21% (0,18 a 0,25).

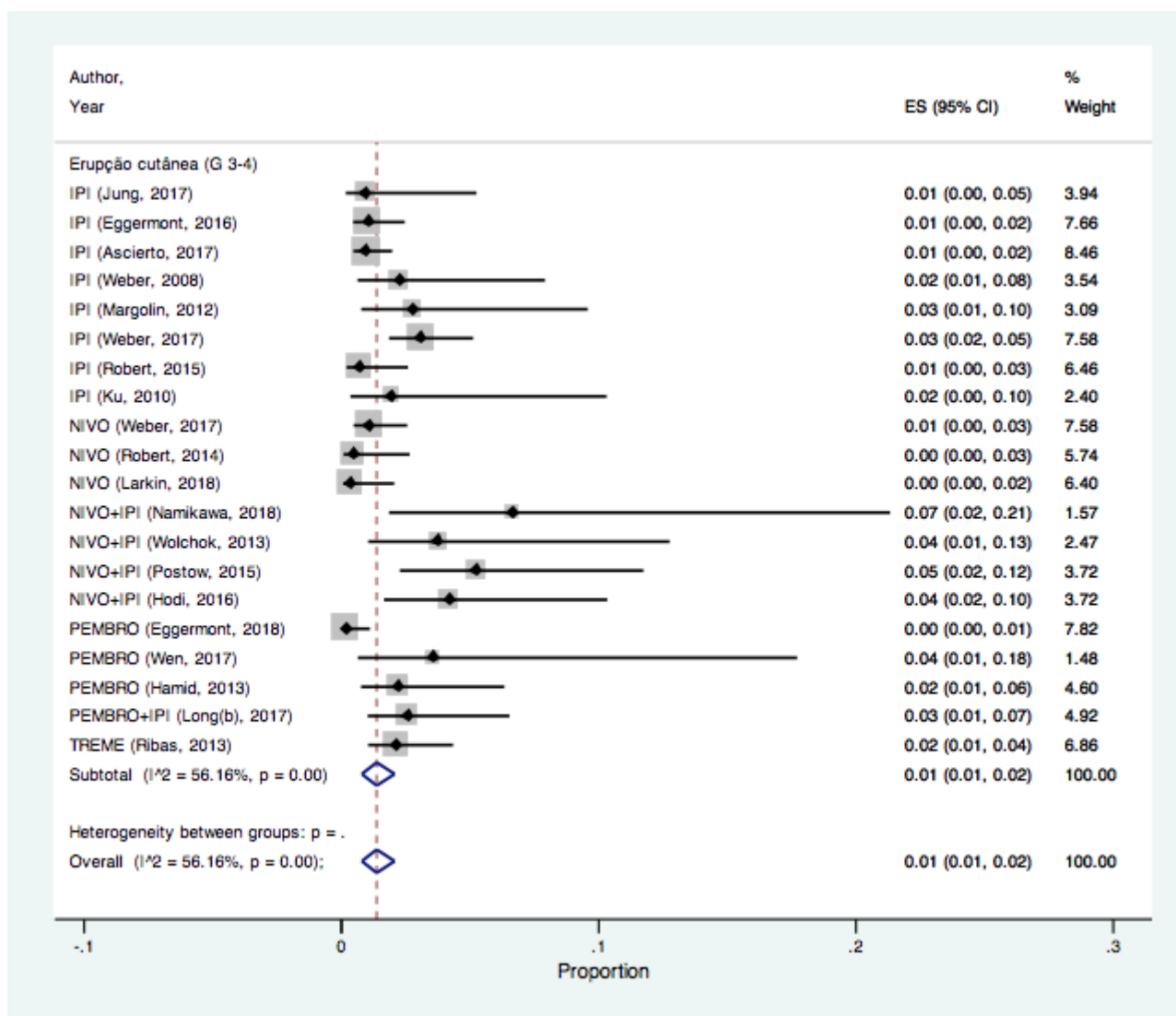
Figura 4. Gráfico de floresta para avaliação de prevalência da erupção cutânea, grau 1 e 2. Brasília, DF, Brasil, 2019.



Fonte: Elaborado pela autora em STATA versão 14.

O resultado da metanálise para a erupção cutânea grau 3 e 4 (figura 5), demonstrou uma alta heterogeneidade entre os estudos $I^2 = 56,16\%$, nível de significância $p = 0,00$. A prevalência foi de 1% (0,01 a 0,02).

Figura 5. Gráfico de floresta para avaliação de prevalência da erupção cutânea, grau 3 e 4. Brasília, DF, Brasil, 2019.

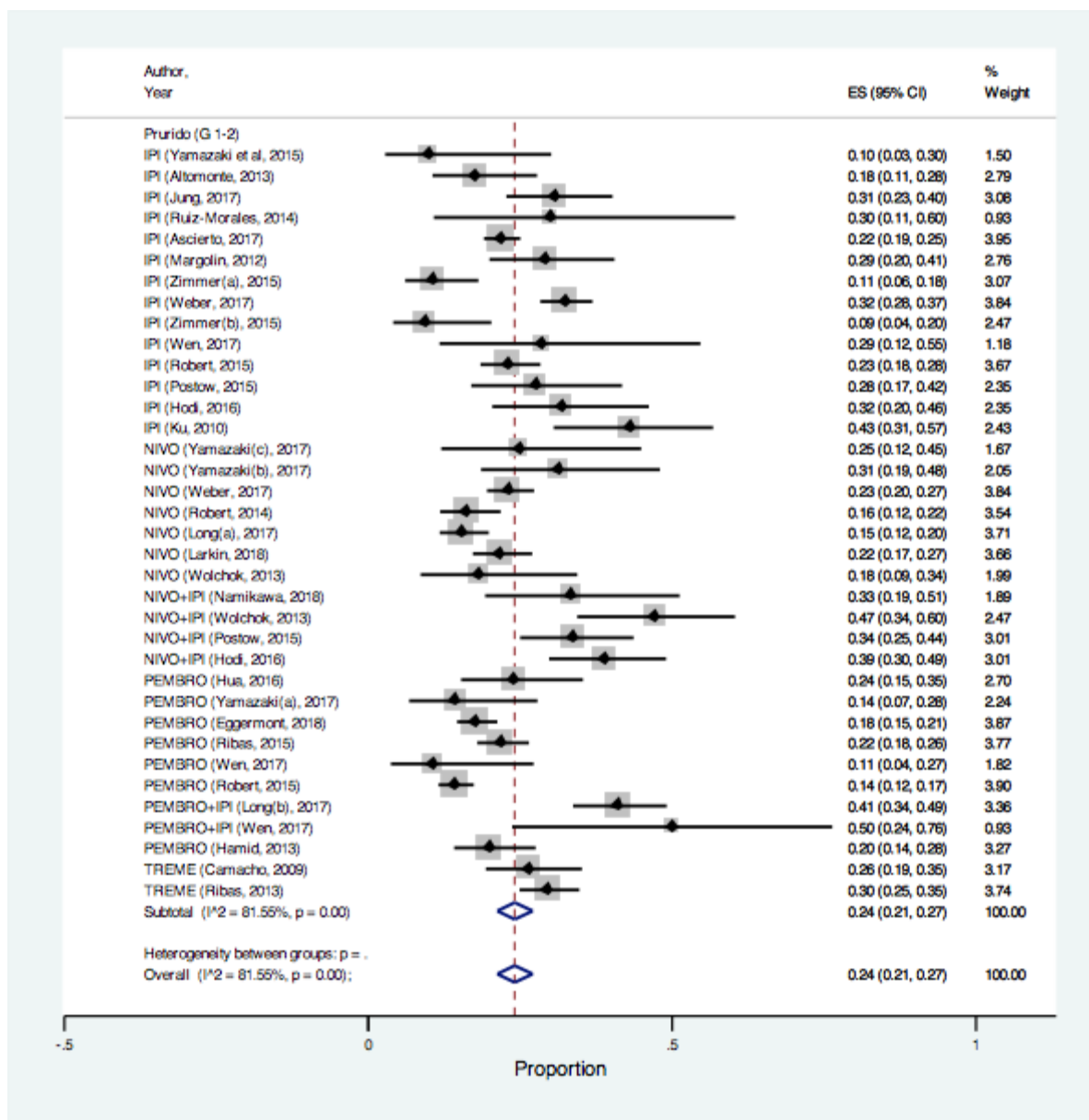


Fonte: Elaborado pela autora em STATA versão 14.

A prevalência global do prurido foi de 17% (0,12 a 0,22), o gráfico foi fragmentado devido a quantidade de estudos, para facilitar a visualização dos dados.

O resultado da metanálise para o prurido graus 1 e 2 (figura 6) demonstrou uma alta heterogeneidade entre os estudos $I^2 = 81,55\%$, nível de significância $p = 0,000$. A prevalência foi de 24% (0,21 a 0,27).

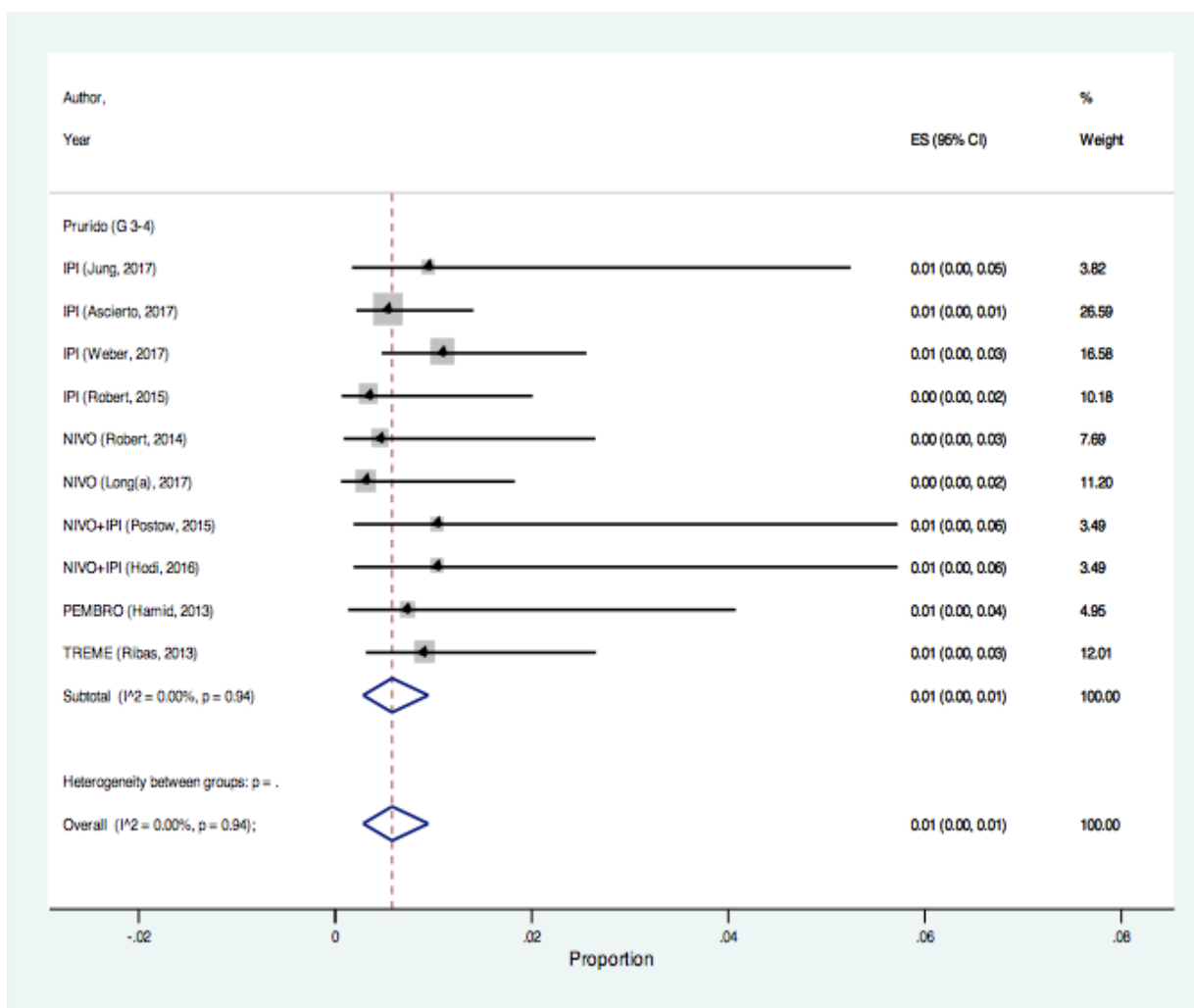
Figura 6. Gráfico de floresta para avaliação de prevalência do prurido grau 1 e 2. Brasília, DF, Brasil, 2019.



Fonte: Elaborado pela autora em STATA versão 14.

O resultado da metanálise para o prurido nos graus 3 e 4 (figura 7) demonstrou baixa heterogeneidade entre os estudos $I^2 = 0,00\%$, nível de significância $p = 0,94$. A prevalência foi de 1% (0,00 a 0,01).

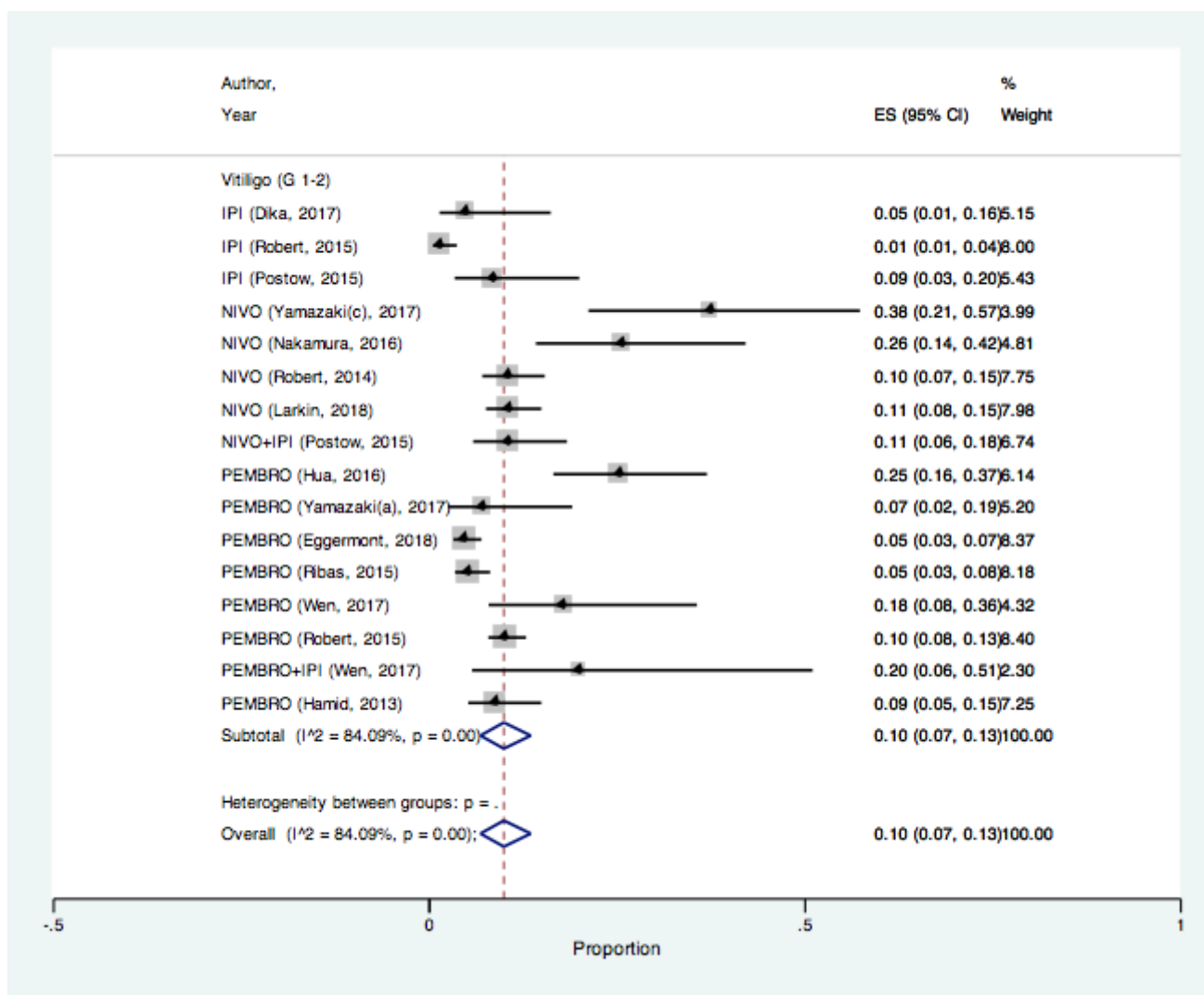
Figura 7. Gráfico de floresta para avaliação de prevalência do prurido grau 3 e 4. Brasília, DF, Brasil, 2019.



Fonte: Elaborado pela autora em STATA versão 14.

O resultado da metanálise para o vitiligo grau 1 e 2 (figura 8), demonstrou uma heterogeneidade alta $I^2 = 84,09\%$ e nível de significância de $p = 0,00$. A prevalência foi de 10% (0,07 a 0.13).

Figura 8. Gráfico de floresta para avaliação de prevalência do vitiligo grau 1 e 2. Brasília, DF, Brasil, 2019.



Fonte: Elaborado pela autora em STATA versão 14.

Discussão

6 DISCUSSÃO

6.1 SUMÁRIO DE EVIDÊNCIAS

Os EAIm cutâneos podem levar à redução da dose e descontinuação do tratamento (GRÁVALOS et al, 2019). O mecanismo pelo qual a toxicidade dermatológica acontece em pacientes em uso de ICI ainda é desconhecido. Acredita-se que possa estar relacionado ao papel que os checkpoints imunológicos desempenham na manutenção da homeostase imunológica. No entanto, os eventos adversos cutâneos estão relacionados à ativação de células T mediada pelo bloqueio dos receptores PD-1 (ou ligante PD-L1) e CTLA4, e a reatividade cruzada entre células T dirigidas contra o tumor e células T dirigidas contra um antígeno no tecido normal (SIBAUD et al, 2018).

Algumas hipóteses investigam a relação de fatores genéticos, o envolvimento com citocinas e outros a possibilidade da influência da composição da flora microbiológica gastrintestinal do paciente no risco de desenvolvimento de eventos adversos relacionados ao sistema imunológico (POSTOW, SIDLOW, HELMANN, 2018). Independentemente dos mecanismos fisiopatológicos precisos, sabe-se que o tempo de início dos EAIm cutâneos é curto quando comparado a outros órgãos e pode ocorrer entre o quarto e o décimo mês de tratamento (SIBAUD et al, 2016; COLLINS et al, 2017).

De acordo com Postow et al (2015), cerca de 50% dos pacientes em tratamento com ICI, principalmente ipilimumab, podem ter prurido e erupção cutânea. O prurido é considerado o EA mais frequente relatado pelos pacientes em uso de ICI. A prevalência de prurido é maior com o ipilimumab sozinho ou em combinação com outro ICI e geralmente aparece em concomitância com a erupção cutânea; no entanto, o prurido também pode preceder a erupção ou mesmo aparecer com a pele intacta (SIBAUD et al, 2018; HWANG, FERNÁNDEZ-PEÑAS et al, 2018).

O prurido e a erupção cutânea foram descritos concomitantemente em 33 estudos desta revisão (CAMACHO et al, 2009; KU et al, 2010; ROBERT et al, 2011; MARGOLIN et al, 2012; ALTOMONTE et al, 2013; HAMID et al, 2013; RIBAS et al, 2013; WEBER et al, 2013; WOLCHOK et al, 2013; RUIZ-MORALES et al, 2014; ROBERT et al, 2014; POSTOW et al, 2015; RIBAS et al, 2015; ROBERT et al, 2015; YAMAZAKI et al, 2015; ZIMMER^a et al, 2015; ZIMMER^b et al, 2015; HODI et al, 2016; JUNG et al, 2017; ASCIERTO et al, 2017; DIKA et al, 2017; LONGa et al, 2017;

LONG^b et al, 2017; WEBER et al, 2017; WEN et al, 2017; YAMAZAKI^a et al, 2017; YAMAZAKI^b et al, 2017; YAMAZAKI^c et al, 2017; EGGERMONT et al, 2018; LARKIN et al, 2018; NAMIKAWA et al, 2018; SHOUSHARI et al, 2018; SOLDATOS et al, 2018). Como o prurido, a erupção cutânea também é um dos EAs mais observados em pacientes com ICI (PALLIN et al, 2018). Os achados da revisão corroboram com a literatura, pois a erupção cutânea foi detectada em 36 dos estudos incluídos (WEBER et al, 2008; CAMACHO et al, 2009; KU et al, 2010; ROBERT et al, 2011; MARGOLIN et al, 2012; ALTOMONTE et al, 2013; HAMID et al, 2013; POSTOW et al, 2013; RIBAS et al, 2013; WEBER et al, 2013; WOLCHOK et al, 2013; RUIZ-MORALES et al, 2014; ROBERT et al, 2014; POSTOW et al, 2015; RIBAS et al, 2015; ROBERT et al, 2015; YAMAZAKI et al, 2015; ZIMMER^a et al, 2015; ZIMMER^b et al, 2015; EGGERMONT et al, 2016; HODI et al, 2016; JUNG et al, 2017; ASCIERTO et al, 2017; DIKA et al, 2017; LONG^a et al, 2017; LONG^b et al, 2017; WEBER et al, 2017; WEN et al, 2017; YAMAZAKI^a et al, 2017; YAMAZAKI^b et al, 2017; YAMAZAKI^c et al, 2017; EGGERMONT et al, 2018; LARKIN et al, 2018; NAMIKAWA et al, 2018; SHOUSHARI et al, 2018; SOLDATOS et al, 2018).

Observou-se que a maioria dos estudos que descreveram a erupção cutânea o fizeram sem caracterizá-la. Segundo Damiani et al (2017), a erupção cutânea pode ter aparências diferentes e apenas o relato, em números, pode não ser útil na prática clínica diária, onde principalmente os dermatologistas tem identificado vários efeitos colaterais polimórficos relacionados à quimioterapia. Por este motivo, é importante que estudos futuros sejam desenvolvidos na perspectiva de classificar a erupção cutânea e não apenas descrever seu desenvolvimento nos pacientes submetidos a imunoterapia.

Na análise quantitativa observa-se uma maior prevalência do prurido (17%) em comparação a erupção cutânea (12%) e ao vitiligo (10%). Com relação a gravidade, a prevalência do prurido, erupção cutânea e vitiligo grau 1 e 2 é de (24%, 21% e 10%) respectivamente e de grau 3 e 4 é de 1% para a erupção cutânea e o prurido.

O ipilimumab, foi o primeiro ICI a demonstrar, em um ensaio clínico de fase III, melhora da sobrevida global dos pacientes (COOPER, CARLINO, KEFFORD, 2015; SPAIN, LARKIN, 2016), tornando-se então recomendado para tratamento do melanoma metastático. A maioria dos estudos incluídos nesta revisão (n = 24) avaliaram o seu uso isolado ou associado a outros medicamentos, em diferentes doses (n= 24) (WEBER et al, 2008; KU et al, 2010; ROBERT et al, 2011; MARGOLIN et al, 2012; ALTOMONTE et al, 2013; POSTOW et al, 2013; WEBER et al, 2013; WOLCHOK et

al, 2013; VOSKENS et al, 2013; RUIZ-MORALES et al, 2014; YAMAZAKI et al, 2015; POSTOW et al, 2015; ZIMMER^a et al, 2015; ZIMMER^b et al, 2015; EGGERMONT et al, 2016; HODI et al, 2016; ASCIERTO et al, 2017; DIKA et al, 2017; JUNG et al, 2017; LONG^b et al, 2017; WEN et al, 2017; NAMIKAWA et al, 2018; SHOUSHTARI et al, 2018; SOLDATOS et al, 2018).

Este medicamento por sua vez, também é vinculado a maior frequência de EAIms, que ocorrem com maior severidade e surgem mais precocemente especialmente quando a terapia é realizada em combinação com agentes anti-PD-1 (SIBAUD et al, 2018).

A exarcebação dos EAIms no tratamento com nivolumab e ipilimumab é descrita nos estudos como responsável por desencadear altas taxas de EAs 3 e 4, que levam os pacientes a procurar atendimento de urgência por diversas vezes, necessidade de internação e imunossupressão sistêmica, além de possuir perfil toxicológico que combina os efeitos colaterais de ambos os agentes (NAKAMURA et al, 2018). Embora seja uma associação que mostra sua eficácia no tratamento do câncer, altas taxas de EAIms são preocupantes (SIBAUD et al, 2018).

Não houve nesta revisão estudos com terapia anti-PD-L1, pois estes não foram aprovados para o tratamento do melanoma.

Apesar de, a incidência de EAIms cutâneos ser maior com o ipilimumab comparado ao anti-PD-1, o perfil de toxicidade dermatológica é muito semelhante e acima de tudo corresponde a um efeito de classe, o vitiligo por exemplo é descrito apenas para o tratamento com melanoma e até se correlaciona com regressão após o bloqueio do checkpoint (SIBAUD et al, 2016). Os estudos que avaliaram a correlação da ocorrência de vitiligo e benefício clínico no tratamento com anti-PD-1, pembrolizumab e nivolumab respectivamente, concluíram a possibilidade dessa associação (HUA et al, 2016; NAKAMURA et al, 2016).

Não existe uma explicação definitiva para a dupla correlação clínica e mecanística entre o vitiligo e a resposta ao bloqueio do ponto de checagem, um caminho de elucidação seria associar o ataque imune bem-sucedido das células do melanoma ao ataque incidental de melanócitos normais (BYRNE, FISHER, 2017).

Vitiligo, portanto, é um EAIIm comum no tratamento com ICI e apesar de poder ser detectado em qualquer terapia com ICI, é descrito mais frequentemente com nivolumab e pembrolizumab do que com ipilimumab (ABEL-WAHAB, ALSHAWA, SUAREZ-ALMAZOR, 2017). Nesta revisão 14 estudos detectaram o vitiligo durante a terapia como um EAIIm (WEBER et al, 2008; HAMID et al, 2013; ROBERT et al, 2014;

POSTOW et al, 2015; RIBAS et al, 2015; ROBERT et al, 2015; HUA et al, 2016; NAKAMURA et al, 2016; DIKA et al, 2017; WEN et al, 2017; YAMAZAKI^a et al, 2017; YAMAZAKI^c et al, 2017; EGGERMONT et al, 2018; LARKIN et al, 2018). Dentre eles, apenas dois estudos avaliaram medicamentos que pertencem a classe dos anticorpos anti-CTLA4 em monoterapia (DIKA et al, 2017; WEBER et al, 2008).

Os demais, ou seja, 12 estudos, trataram os pacientes com o inibidores de anti-PD-1, em monoterapia ou combinados (HAMID et al, 2013; ROBERT et al, 2014; POSTOW et al, 2015; RIBAS et al, 2015; ROBERT et al, 2015; HUA et al, 2016; NAKAMURA et al, 2016; WEN et al, 2017; YAMAZAKI^a et al, 2017; YAMAZAKI^c et al, 2017; EGGERMONT et al, 2018; LARKIN et al, 2018), o que confirma a relação do perfil de toxicidade dos agentes anti-PD-1 descritos na literatura (EIGENTLER et al, 2016; RAJAN et al, 2016; ABEL-WAHAB, ALSHAWA, SUAREZ-ALMAZOR, 2017). Vale ressaltar que o vitiligo interfere na autoimagem e, embora esteja relacionada com bom prognóstico, é importante que o paciente seja acompanhado neste aspecto.

A frequência dos EAIms cresce com o aumento da exposição ao tratamento e por isso requerer monitoramento a longo prazo. Pacientes que estão recebendo inibidores de PD-1 podem apresentar EAIms cutâneos até um ano após o início do tratamento (MICHOT et al, 2016). Dessa forma, o tempo de acompanhamento superior a 12 meses seria ideal para identificar a incidência de EAIms. Entre os estudos incluídos nesta revisão, 14 apresentaram tempo de acompanhamento que variou entre 1 a 5 anos (ROBERT et al, 2011; RIBAS et al, 2013; WOLCHOK et al, 2013; RUIZ-MORALES et al, 2014; YAMAZAKI et al, 2015; EGGERMONT et al, 2016; HODI et al, 2016; ASCIERTO et al, 2017; LONG^b et al, 2017; WEBER et al, 2017; YAMAZAKI^c et al, 2017; EGGERMONT et al, 2018; LARKIN et al, 2018; NAMIKAWA et al, 2018).

Contudo, 25 estudos acompanharam os pacientes por um período inferior a 1 ano ou não informaram o tempo de acompanhamento dos pacientes (WEBER et al, 2008; CAMACHO et al, 2009; KU et al, 2010; MARGOLIN et al, 2012; ALTOMONTE et al, 2013; HAMID et al, 2013; POSTOW et al, 2013; WEBER et al, 2013; VOSKENS et al, 2013; ROBERT et al, 2014; POSTOW et al, 2015; RIBAS et al, 2015; ROBERT et al, 2015; ZIMMER^a et al, 2015; ZIMMER^b et al, 2015; HUA et al, 2016; NAKAMURA et al, 2016; DIKA et al, 2017; LONG^a et al, 2017; JUNG et al, 2017; WEN et al, 2017; YAMAZAKI^a et al, 2017; YAMAZAKI^b et al, 2017; SHOUSHARI et al, 2018;

SOLDATOS et al, 2018), destes quatro tratava-se de terapia com anti-PD-1 (HAMID et al, 2013; RIBAS et al, 2015; HUA et al, 2016; NAKAMURA et al, 2016).

Portanto, é evidente a necessidade de um seguimento suficiente para identificar os EAIms e da descrição dessa informação tão essencial para o desfecho.

A utilização de terminologias padronizadas para relatar e descrever EAIms é também uma questão importante. Vários termos foram utilizados para relatar os EAIms. Nos estudos analisados, 24 utilizaram o termo EA relacionado ao tratamento (CAMACHO et al, 2009; ROBERT et al, 2011; ALTOMONTE et al, 2013; HAMID et al, 2013; RIBAS et al, 2013; WEBER et al, 2013; WOLCHOK et al, 2013; RUIZ-MORALES et al, 2014; ROBERT et al, 2014; POSTOW et al, 2015; RIBAS et al, 2015; ZIMMER^a et al, 2015; HODI et al, 2016; JUNG et al, 2017; LONG^a et al, 2017; WEBER et al, 2017; WEN et al, 2017; YAMAZAKI^a et al, 2017; YAMAZAKI^b et al, 2017; YAMAZAKI^c et al, 2017; LARKIN et al, 2018; NAMIKAWA et al, 2018; SHOUSHARI et al, 2018; SOLDATOS et al, 2018). Mas três estudos, utilizaram o termo EA cutâneo/dermatológico (VOSKENS et al, 2013; NAKAMURA et al, 2016; DIKA et al, 2017). Um utilizou o termo EA de interesse especial (ROBERT et al, 2015) e 11 estudos utilizaram o termo EAIms (WEBER et al, 2008; KU et al, 2010; MARGOLIN et al, 2012; POSTOW et al, 2013; YAMAZAKI et al, 2015; ZIMMER^b et al, 2015; EGGERMONT et al, 2016; HUA et al, 2016; ASCIERTO et al, 2017; LONG^b et al, 2017; EGGERMONT et al, 2018), um inclusive apresentou uma classificação distinta para os EAs relacionados ao tratamento e os EAIms (LONG^b et al, 2017). Diante disso, foi realizada a análise de ambos, considerando ausência de padronização. A utilização de uma única terminologia poderia facilitar a interpretação, a compreensão precisa e segura dos dados, por este motivo é importante alinhar os termos.

Além disso, a qualidade dos relatórios onde os EAIms são descritos, em geral são frágeis, pois dados importantes, como o período de início do evento, reversibilidade e gestão, não são sistematicamente relatados (MICHOT et al, 2016). Dentre os estudos analisados, estas informações estão presentes em nove estudos (ALTOMONTE et al, 2013; POSTOW et al, 2015; YAMAZAKI et al, 2015; EGGERMONT et al, 2016; HODI et al, 2016; NAKAMURA et al, 2016; ASCIERTO et al, 2017; WEBER et al, 2017; LARKIN et al, 2018), entretanto estão parcialmente ausentes em 30 estudos (WEBER et al, 2008; CAMACHO et al, 2009; KU et al, 2010; ROBERT et al, 2011; MARGOLIN et al, 2012; HAMID et al, 2013; POSTOW et al, 2013; RIBAS et al, 2013; VOSKENS et al, 2013; WEBER et al, 2013; WOLCHOK et al, 2013; RUIZ-

MORALES et al, 2014; ROBERT et al, 2014; RIBAS et al, 2015; ROBERT et al, 2015; ZIMMER^a et al, 2015; ZIMMER^b et al, 2015; HUA et al, 2016; LONG^a et al, 2017; LONG^b et al, 2017; DIKA et al, 2017; JUNG et al, 2017; WEN et al, 2017; YAMAZAKI^a et al, 2017; YAMAZAKI^b et al, 2017; YAMAZAKI^c et al, 2017; EGGERMONT et al, 2018; NAMIKAWA et al, 2018; SHOUSHARI et al, 2018; SOLDATOS et al, 2018). Ou seja, uma grande quantidade de estudos, não descreveram dados significativos relacionados aos EAIms. Esta discrepância demonstra a ausência de equilíbrio na confecção dos relatórios.

Os critérios comuns de terminologia para eventos adversos (NCI-CTC-AE), do Instituto Nacional do Câncer Americano, foram desenvolvidos como um método padronizado para uso nos estudos em oncologia com a finalidade de documentar e classificar os efeitos tóxicos de terapias anticancerígenas, incluindo eventos adversos dermatológicos (DE TURSI et al, 2017). Como não foi projetado para relatório de EAIms, sua utilidade nesta área é incerta (CHEN et al, 2015). Spain et al (2016), destaca que apesar de ser uma boa escala que também pode ser utilizada na prática clínica, o CTC-AE pode levar os pesquisadores e profissionais a subestimar alguns dos EAIms, como por exemplo a disfunção da glândula pituitária, por ser uma escala elaborada num momento pré imunoterapia.

O CTC-AE foi amplamente utilizado nos estudos incluídos e não foi adotado por apenas três deles (WEBER et al, 2008; VOSKENS et al, 2013; SOLDATOS et al, 2018). O uso da mesma escala pela maioria dos estudos é um aspecto positivo, pois permitiu uniformidade nos relatos dos EAIms avaliados por esta revisão.

Contudo, a ausência destes dados impossibilita determinar a gravidade da lesão e direcionar a adoção de medidas de intervenções. Além de impossibilitar a síntese dessas informações, considerando a não padronização com os demais estudos.

É sabido que os EAIms cutâneos, em sua grande maioria dificilmente atingem níveis mais graves (3 ou 4) porém, nos estudos sintetizados em mais da metade da amostra, mesmo considerando o número absoluto, sem subtrair os estudos que não realizam a graduação, observa-se uma alta descrição desses eventos, embora menor se comparada com os graus leves e moderado (1 e 2). Entretanto, esse dado é extremamente significativo, pois os graus mais elevados de toxicidades dermatológica tem um potencial de mortalidade, portanto, o reconhecimento é fundamental para sinalizar a necessidade de cessar ou diminuir a dose do medicamento utilizada.

A ocorrência de eventos adversos graus 3 ou 4 foi mais descrita com os estudos que testaram o ipilimumab sozinho ou associado (n=15) (WEBER et al, 2008; KU et al, 2010; ROBERT et al, 2011; MARGOLIN et al, 2012; WOLCHOK et al, 2013; POSTOW et al, 2015; ROBERT et al, 2015; EGGERMONT et al, 2016; HODI et al, 2016; JUNG et al, 2017; ASCIERTO et al, 2017; DIKA et al, 2017; WEBER et al, 2017; NAMIKAWA et al, 2018; SHOUSHARI et al, 2018). As hipóteses para este fato são: a existência de maior proporção de artigos revisados para esse medicamento, o seu perfil de toxicidade ser mais alto comparado aos agentes anti-PD-1 ou a toxicidade ser potencializada quando os medicamentos são associados.

Os EAImS que atingem graus mais elevados podem ser potencialmente fatais e, por isso é importante que os pacientes sejam cuidadosamente avaliados quanto a sintomas compatíveis com a síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica (NAIDOO et al, 2015). Dentre os estudos analisados, apenas um detectou a Síndrome de Stevens-Johnson (DIKA et al, 2017), evento classificado como grau 4, acometendo apenas um paciente, já necrólise epidérmica tóxica não foi listada em nenhum dos estudos. Ambos os eventos são considerados emergências dermatológicas com alto poder de morbidade, e por isso necessitam de intervenção imediata, hospitalização e descontinuação do tratamento (GORDON et al, 2017).

Outras alterações menos significativas foram descritas, por isso diante dessa infinidade de EAImS que acometem a pele dos pacientes na terapêutica com os ICI, é de fundamental importância a sua compreensão para que haja uma detecção precoce e gestão apropriada.

6.2 LIMITAÇÕES

A heterogeneidade da amostra, a ausência de graduação dos EAs em alguns estudos e a ausência do tempo de início dos EAs podem ter prejudicado a análise dos desfechos. Não foi possível identificar subconjuntos de pacientes com maior possibilidade de apresentar EAImS cutâneos.

É importante que estudos futuros classifiquem e graduem os EAImS de maneira acurada, apresentem o tempo do aparecimento dos EAs manifestados, bem como expressem o manejo e a reversibilidade dos EAImS descritos.

Conclusão

7 CONCLUSÃO

Os resultados desta revisão demonstraram que os EAImS mais prevalentes são o prurido e a erupção cutânea. Outra frequência significativa é a do vitiligo, evento mais relacionado com os inibidores de PD-1. Em relação à gravidade, a prevalência do prurido, da erupção cutânea e do vitiligo nos graus 1 e 2 foi notadamente maior que nos graus 3 e 4.

Apesar do relato mais frequente de EAImS leves e moderados nos estudos incluídos, houve uma representatividade significativa de EAImS mais graves. Os EAImS de graus 3 ou 4 estiveram associados ao uso do ipilimumab.

Referências

REFERÊNCIAS

ABDEL-RAHMAN O.; ELHALAWANI H.; FOUAD M. Risk of cutaneous toxicities in patients with solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. **Future Oncol.**, v.11, n.17, p. 2471-84, 2015.

ABDEL-WAHAB N.; ALSHAWA A.; SUAREZ-ALMAZOR M.E. Adverse Events in Cancer Immunotherapy. **Adv Exp Med Biol.**, v. 995, p.155-174, 2017.

ALBERANI V.; PIETRANGELI P.D.C.; MAZZA A.M.R. The use of grey literature in health sciences: a preliminary survey. **Bulletin of the Medical Library Association**, v. 78, n. 4, p. 358-363, 1990.

ALTOMONTE M. et al. Clinical experience with ipilimumab 10 mg/kg in patients with melanoma treated at Italian centres as part of a European expanded access programme. **J Exp Clin Cancer Res.**, v. 25, n. 32, p. 82, 2013.

ANASSI E.; NDEFO U. A. Sipuleucel-T (provenge) injection: the first immunotherapy agent (vaccine) for hormone-refractory prostate cancer. **P T.**, v.36, n. 4, p. 197-202, 2011.

ASCIERTO P. 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.**, v. 18, n. 5, p. 611-622, 2017.

BAHIG H. et al. Phase I/II trial of Durvalumab plus Tremelimumab and stereotactic body radiotherapy for metastatic head and neck carcinoma. **BMC cancer**, v. 19, n. 1, p. 68, 2019.

BELL R. B. et al. **Immunotherapy**, cap. 15, p. 314 a 340, 2018.

BERNARDO W.M. PRISMA statement and PROSPERO. **Int Braz J Urol.**, v. 43, n. 3, p. 383-384, 2017.

BOURKE J. M.; O'SULLIVAN M.; KHATTAK M. A. Management of adverse events related to new cancer immunotherapy (immune checkpoint inhibitors). **Med J Aust.**, v.205, n. 9, p. 418-424, 2016.

BYRNE E. H.; FISHER D. E. Immune and molecular correlates in melanoma treated with immune checkpoint blockade. **Cancer**, v. 1, n. 123, p. 2143-2153, 2017.

CAMACHO L. H. et al. Phase I/II trial of tremelimumab in patients with metastatic melanoma. **J Clin Oncol.**, v. 27, n.7, p. 1075-81, 2009.

CHEN T. W. et al. A systematic review of immune-related adverse event reporting in clinical trials of immune checkpoint inhibitors. **Ann Oncol.**, v. 26, n. 9, p. 1824-9, 2015.

CHEN W. S. et al. Suprabasal acantholytic dermatologic toxicities associated checkpoint inhibitor therapy: A spectrum of immune reactions from paraneoplastic pemphigus-like to Grover-like lesions. **J Cutan Pathol.**, v. 45, n. 10, p. 764-773, 2018.

CINAHL with Full Text. Disponível em: < <https://health.ebsco.com/products/the-cinahl-database> >. Acesso em: 04 jun. 2019.

COCHRANE LIBRARY. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/central/about-central>>. Acesso em: 04 jun. 2019.

COLLINS L. K. et al. Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors. **Curr Probl Cancer**, v. 41, n. 2, p. 125-128, 2017.

COOPER A. J.; CARLINO M. S.; KEFFORD R. F. Immune checkpoint inhibitors in melanoma. **Melanoma Manag.**, v.2, n. 3, p. 267-284, 2015.

CORDEIRO M. L. S. et al. Anticorpos monoclonais: implicações terapêuticas no cancer. **Revista Saúde & Ciência Online**, v. 3, n. 3, p. 253-265, 2014.

CURRY J. L. et al. Diverse types of Dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy. **J Cutan Pathol.**, v. 44, n. 2, p. 158-176, 2017.

DA COSTA SANTOS C. M.; DE MATTOS PIMENTA C. A.; NOBRE M. R. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Rev Lat Am Enfermagem**, v. 15, n. 3, p.508-11, 2007.

DAMIANI G. et al. Survey of cutaneous adverse reactions to targeted cancer therapies: value of dermatological advice. **G Ital Dermatol Venereol.**, 2018. doi: 10.23736/S0392-0488.18.06033-9.

DE GIORGI U. et al. Safety and efficacy of nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: real-world results from an expanded access programme. **BJU Int.**, v. 123, n. 1, p. 98-105, 2019.

DE TURSI M. et al. Skin toxicity evaluation in patients treated with cetuximab for metastatic colorectal cancer: a new tool for more accurate comprehension of quality of life impacts. **OncoTargets and therapy**, v. 10, p. 3007–3015, 2017.

DE VELASCO G. et al. Comprehensive Meta-analysis of Key Immune-Related Adverse Events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer. **Immunol Res.**, v. 6, n. 4, p. 498-499, 2018.

DIAZ-PEREZ J. A. et al. Granulomatous and lichenoid dermatitis after IgG4 anti-PD-1 monoclonal antibody therapy for advanced cancer. **J Cutan Pathol.**, v. 45, n. 6, p. 434-438, 2018.

DIKA E. et al. Cutaneous adverse effects during ipilimumab treatment for metastatic melanoma: a prospective study. **Eur J Dermatol.**, v. 27, n. 3, p. 266-270, 2017.

EGGERMONT A. M. et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. **N Engl J Med.**, v. 375, n. 19, p. 1845-1855, 2016.

EGGERMONT A. M. M. et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. **N Engl J Med.**, v. 378, n. 19, p. 1789-1801, 2018.

EGGERMONT L. J. et al. Towards efficient cancer immunotherapy: advances in developing artificial antigen-presenting cells. **Trends Biotechnol.**, v. 32, n. 9, p. 456-65, 2014.

EIGENTLER T. K. et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. **Cancer Treat Rev.**, v. 45, p. 7-18, 2016.

ENDNOTE™ basic. © THOMSON REUTERS. Disponível em: <<http://www.myendnoteweb.com/>>. Acesso em: 15 abr. 2015.

FALEIRO F. C. et al. Imunoterapias para o tratamento de processos neoplásicos. **Faculdade Estácio de Sá de Goiás-RRS-FESGO**, v. 2, n. 1, 2019.

GHATE S. R. et al. Economic Burden of Adverse Events Associated with Immunotherapy and Targeted Therapy for Metastatic Melanoma in the Elderly. **Am Health Drug Benefits**, v. 11, n. 7, p. 334-343, 2018.

GOMES F.; SERRA-BELLVER P.; LORIGAN P. The role of nivolumab in melanoma. **Future Oncol.**, v. 14, n. 13, p. 1241-1252, 2018.

GOOGLE Acadêmico. Sobre o Google Acadêmico. Disponível em: <<https://scholar.google.com.br/intl/pt-BR/scholar/about.html>>. Acesso em: 04 jun. 2019.

GORDON R. et al. Checkpoint Inhibitors: Common Immune-Related Adverse Events and Their Management Clin. **J Oncol Nurs.**, v. 1, n. 21, p. 45-52, 2017.

GRANIER C et al. Cancer immunotherapy: Rational and recent breakthroughs. **Rev Med Interne**, v. 37, n. 10, p. 694-700, 2016.

GRÁVALOS C. et al. Clinical management of cutaneous adverse events in patients on targeted anticancer therapies and immunotherapies: a National consensus statement by the Spanish Academy of Dermatology and Venereology and the Spanish Society of Medical Oncology. **Clin Transl Oncol.**, v. 21, n. 5, p. 556-571.

HAMID O. et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. **N Engl J Med.**, v. 369, n. 2, p. 134-44, 2013.

HASAN ALI O. et al. Human leukocyte antigen variation is associated with adverse events of checkpoint inhibitors. **Eur J Cancer**, v. 107, p. 8-14, 2019.

HIGGINS J.; GREEN S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. **The Cochrane Collaboration**, 2011. URL <http://handbook.cochrane.org>.

HOA C. et al. Efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-CTLA-4 immunotherapy to advanced melanoma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Medicine (Baltimore)**, v. 96, n. 26, p. e7325, 2017.

HODI F. S. et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. **Lancet Oncol.**, v. 17, n. 11, p. 1558–1568, 2016.

HUA C. et al. Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. **JAMA Dermatol.**, v. 152, n. 1, p. 45-51, 2016.

HUR J. Y. et al. Atezolizumab in Patients with Pretreated Urothelial Cancer: a Korean Single-Center, Retrospective Study. **Cancer Res Treat.**, 2019. doi: 10.4143/crt.2018.604.

HWANG S. J. E.; FERNÁNDEZ-PEÑAS P. Adverse Reactions to Biologics: Melanoma (Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab). **Curr Probl Dermatol.**, v. 53, p. 82-92, 2018.

JOANNA BRIGGS INSTITUTE. The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews Checklist for Prevalence Studies. The University of Adelaide: The Joanna Briggs Institute, 2017. Disponível em: <https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-checklist_for_Prevalence_Studies2017_0.pdf>. Acesso em: 09 de fev. 2019.

JUNG M. et al. Ipilimumab real-world efficacy and Safety in Korean melanoma patients from the Korean named-patient program cohort. **Cancer Res Treat.**, v. 49, n. 1, p. 44-53, 2017.

KHOJA L. et al. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. **Ann Oncol.**, v. 28, n. 10, p. 2377-2385, 2017.

KU G. Y. et al. Single-institution experience with ipilimumab in advanced melanoma patients in the compassionate use setting: lymphocyte count after 2 doses correlates with survival. **Cancer**, v. 116, n.7, p. 1767-75, 2010.

KYTHREOTOU A. et al. PD-L1. **J Clin Pathol.**, v. 71, n. 3, p. 189-194, 2018.

LACOUTURE M. E. Management of dermatologic toxicities. **J Natl Compr Canc Netw**, v. 13, p. 686-9, 2015.

LARKIN J. et al. Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in CheckMate 037: A

randomized, controlled, open-label phase III trial. **J Clin Oncol.**, v. 36, n. 4, p. 383-390, 2018.

LEE B.; MUKHI N.; LIU D. Current management and novel agents for malignant melanoma. **J Hematol Oncol.**, v. 14, n. 5, p. 3, 2012.

LEE H. T. et al. Molecular mechanism of PD-1/PD-L1 blockade via anti-PD-L1 antibodies atezolizumab and durvalumab. **Sci Rep.**, v. 7, n. 1, p. 5532, 2017.

LIBERATI A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **PLoS Med.**, v. 6, n. 7, p. e1000100, 2009.

LILACS. Recomendação sobre Acesso Aberto e Conteúdo Online na LILACS. BIREME/OPAS/OMS. Disponível em: <<http://metodologia.lilacs.bvsalud.org>> Acesso em: 04 jun. 2019.

LIVIVO. ZB MED Search Portal for life Sciences. Disponível em: <<https://www.livivo.de/app/misc/help/about>>. Acesso em: 04 jun. 2019.

LONG G. V. et al. Nivolumab for patients with advanced melanoma treated beyond progression: Analysis of 2 phase 3 clinical trials. **JAMA Oncol.**, v. 3, n. 11, p. 1511-1519, 2017.

LONG G. V. et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): na open-label, phase 1b trial. **Lancet Oncol.**, v. 18, n. 9, p. 1202-1210, 2017.

LOPEZ A. T.; GESKIN L. A Case of Nivolumab-Induced Bullous Pemphigoid: Review of Dermatologic Toxicity Associated with Programmed Cell Death Protein-1/Programmed Death Ligand-1 Inhibitors and Recommendations for Diagnosis and Management. **Oncologist**, v. 23, n.10, p. 1119-1126, 2018.

MAIA, L. C.; ANTONIO, A. G. Systematic Reviews in Dental Research. A Guideline. **J. clin. pediatr. dent. Birmingham**, v. 37, n. 2, p.117-124, 2012.

MANTIA C. M.; BUCHBINDER E. I. Immunotherapy Toxicity. **Hematol Oncol Clin North Am.**, v. 33, n.2, p. 275-290, 2019.

MARGOLIN K. et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: na open-label, phase 2 trial. **Lancet Oncol.**, v. 13, n. 5, p. 459-65, 2012.

MARTIN S. D. et al. Targeting the undruggable: immunotherapy meets personalized oncology in the genomic era. **Ann Oncol.**, v. 26, n. 12, p. 2367-74, 2015.

MICHOT J. M. et al. Immune-related adverse events with imune checkpoint blockade: a comprehensive review. **Eur J Cancer**, v. 54, p. 139-148, 2016.

MOHER D. et al. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Int J Surg.**, v. 8, n. 8, p. 658, 2010.

MUNN Z. et al. The development of a critical appraisal tool for use in systematic reviews addressing questions of prevalence. **Int J Health Policy Manag.**, v. 3, n.3, p. 123–128, 2014.

MUNN, Z.; TUFANARU, C.; AROMATARIS, E. Data extraction and synthesis in systematic reviews. **Am J Nurs.**, v. 114, n.7, p. 49–54, 2014.

NAGASH A. R. et al. Cutaneous adverse reactions in B-RAF positive metastatic melanoma following sequential treatment with B-RAF/MEK inhibitors and immune checkpoint blockade or vice-versa. A single-institutional case-series. **J Immunother Cancer**, v. 7, n. 1, p. 4, 2019.

NAIDOO J. et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. **Ann Oncol.**, v.27, n. 7, p. 1362, 2016.

NAKAMURA Y. et al. Correlation between vitiligo occurrence and clinical benefit in advanced melanoma patients treated with nivolumab: A multi-institutional retrospective study. **J Dermatol.**, v. 44, n. 2, p. 117-122, 2016.

NAMIKAWA K. 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**, v. 105, p. 114-126, 2018.

NI L.; DONG C. New checkpoints in cancer immunotherapy. **Immunol Rev.**, v. 276, n. 1, p. 52-65, 2017.

NIH. National Cancer Institute. Disponível em: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/immune-checkpoint-inhibitor>. Acesso em 24 de jan. 2019.

OPENGRAY. System for information on grey literature in Europe. Disponível em: <http://www.opengrey.eu/>. Acesso em: 04 jun. 2019.

OTT P. A.; HODI F. S.; ROBERT C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. **Clin Cancer Res.**, v. 19, n. 19, p. 5300-9, 2013.

PALLIN D. J. et al. Immune-related Adverse Events in Cancer Patients. **Acad Emerg Med.**, v. 25, n. 7, p. 819-827, 2018.

PARDOLL D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. **Nat Rev Cancer**, v. 12, n. 4, p. 252-64, 2012.

PEREIRA M. G.; GALVÃO T. F. Etapas de busca e seleção de artigos em revisões sistemáticas da literatura. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 2, p. 369-371, abr/jun. 2014a.

POSTOW M. A. et al. Ipilimumab for patients with advanced mucosal melanoma. **Oncologist.**, v.18, n. 6, p. 726-32, 2013.

POSTOW M. A. et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. **N Engl J Med.**, v. 372, n. 21, p. 2006-17, 2015.

POSTOW M. A.; CALLAHAN M. K.; WOLCHOCK J. D. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. **J Clin Oncol.**, v. 33, n. 17, p. 1974-82, 2015.

POSTOW M.A.; SIDLOW R.; HELLMANN M.D. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. **N Engl J Med.**, v. 378, n. 2, p. 158-168, 2018.

PUBMED. PubMed Help [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2005. PubMed Help. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/>>. Acesso em: 04 jun. 2019.

RAJAN A. et al. Nivolumab, anti-programmed death-1 (PD-1) monoclonal antibody immunotherapy: Role in advanced cancers. **Hum Vaccin Immunother.** v. 12, n. 9, p. 2219-31, 2016.

RAYYAN Hamad Bin Khalifa University. Qatar computing research institute. Disponível em <https://rayyan.qcri.org/welcome>. Acesso em: 20 abr. 2019.

RIBAS A. et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. **Lancet Oncol.**, v. 16, n. 8, p. 908-18, 2015.

RIBAS A. et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. **J Clin Oncol.**, v. 31, n. 5, p. 616-22, 2013.

ROBERT C. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. **N Engl J Med.**, v. 364, n.26, p. 2517-26, 2011.

ROBERT C. et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. **N Engl J Med.**, v. 372, n. 4, p. 320-30, 2014.

ROBERT C. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. **N Engl J Med.**, v. 372, n. 26, p. 2521-32, 2015.

ROSENBERG S. A.; RESTIFO N. P. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. **Science**, v. 348, n. 6230, p. 62-8, 2015.

RUIZ-MORALES J. M. et al. Uso de ipilimumab en pacientes con melanoma metastático. Experiencia en el Hospital Médica Sur. **Gazeta Mexicana de Oncologia**, v. 13, n. 3, p. 157-161, 2014.

RUSSO I. Cutaneous Side Effects of Targeted Therapy and Immunotherapy for Advanced Melanoma. **Scientifica (Cairo)**, v. 30, n. 2018, p. 5036213, 2018.

SADREDINI S. et al. Immune checkpoint blockade opens a new way to cancer immunotherapy. **J Cell Physiol.**, v. 234, n. 6, p. 8541-8549, 2019.

SALEH K.; KHALIFE-SALEH N.; KOURIE H. R. Do immune-related adverse events correlate with response to immune checkpoint inhibitors? **Immunotherapy**, v. 11, n. 4, p. 257-259, 2019.

SASIDHARAN NAIR V.; ELKORD E. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy: a focus on T-regulatory cells. **Immunol Cell Biol.**, v. 96, n. 2, p. 236, 2018.

SCOPUS. Elsevier. Disponível em: <<https://www.elsevier.com/pt-br/solutions/scopus>>. Acesso em: 04 jun. 2019.

SHOUSHTARI A. N. et al. Measuring toxic effects and time to treatment failure for nivolumab plus ipilimumab in melanoma. **JAMA Oncol.**, v. 4, n. 1, p. 98-101, 2018.

SIBAUD V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors: Skin Toxicities and Immunotherapy. **Am J Clin Dermatol.**, v. 19, n. 3, p. 345-361, 2018.

SIBAUD V. et al. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. **Curr Opin Oncol.**, v. 28, n. 4, p. 254-63, 2016.

SIBAUD V. et al. Dermatologic toxicities of immune checkpoint inhibitors. **Ann Dermatol Venereol.**, v. 145, n. 5, p. 313-330, 2018.

SOLDATOS T. G. et al. Retrospective side effect profiling of the metastatic melanoma combination therapy ipilimumab-nivolumab using adverse event data. **Diagnostics (Basel)**, v. 8, n. 4, p. E76, 2018.

SPAIN L.; DIEM S.; LARKIN J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. **Cancer Treatment Rev.**, v. 44, p. 51-60, 2016.

SPAIN L.; LARKIN J. Combination immune checkpoint blockade with ipilimumab and nivolumab in the management of advanced melanoma. **Expert Opin Biol Ther.**, v. 16, n. 3, p. 389-96, 2016.

SUKARI A. et al. Cancer Immunology and Immunotherapy. **Anticancer Res.**, v. 36, n. 11, p. 5593-5606, 2016.

SUNSHINE J.; TAUBE J. M. PD-1/PD-L1 inhibitors. **Curr Opin Pharmacol.**, v. 23, p. 32-8, 2015.

VASQUES C. I; REIS P. E. D.; FERREIRA E. B. Prevalence of dermatological toxicities in cancer patients submitted to treatment with targeted therapies and immune checkpoint inhibitors: systematic review. PROSPERO CRD42018091915. Disponível em: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=91915. Acesso em: 19 abr. 2019.

VOENA C.; CHIARLE R. Advances in cancer immunology and cancer immunotherapy. **Discov Med.**, v. 21, n. 114, p. 125-33, 2016.

VOSKENS C. J. et al. The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. **PLoS One**, v. 8, n. 1, p. e53745, 2013.

WANG P.F. et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. **Front Pharmacol.**, v. 18, n. 8, p. 730, 2017.

WEB OF SCIENCE. Coleção Principal (Thomson Reuters Scientific). Detalhes da base. Disponível em: < <https://clarivate.com/products/web-of-science/>>. Acesso em: 04 jun. 2019.

WEBER J. et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. **N Engl J Med.**, v. 377, n. 19, p. 1824-1835, 2017.

WEBER J. et al. Randomized phase I pharmacokinetic study of ipilimumab with or without one of two different chemotherapy regimens in patients with untreated advanced melanoma. **Cancer Immun.**, v. 1, n. 13, p. 7, 2013.

WEBER J. S. et al. Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma. **J Clin Oncol.**, v. 26, n.36, p. 5950-6, 2008.

WEBER J. S. et al. Toxicities of immunotherapy for the Practitioner. **J Clin Oncol.**, v. 33, n. 18, p. 2092-9, 2015.

WEN X. et al. The experience of immune checkpoint inhibitors in Chinese patients with metastatic melanoma: a retrospective case series. **Cancer Immunol Immunother.**, v. 66, n. 9, p. 1153-1162, 2017.

WOLCHOK J. D. et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. **N Engl J Med.**, v. 369, n. 2, p. 122-33, 2013.

XU C. et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. **BMJ**, v. 8, n. 363, p. k4226, 2018.

YAMAZAKI N. et al. Cytokine biomarkers to predict antitumor responses to nivolumab suggested in a phase 2 study for advanced melanoma. **Cancer Sci.**, v. 108, n. 5, p. 1022-1031, 2017.

YAMAZAKI N. et al. Efficacy and safety of nivolumab in Japanese patients with previously untreated advanced melanoma: A phase II study. **Cancer Sci.**, v. 108, n. 6, p. 1223-1230, 2017.

YAMAZAKI N. 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.**, v. 79, n. 4, p. 651-660, 2017.

YAMAZAKI N. et al. Phase II study of ipilimumab monotherapy in Japanese patients with advanced melanoma. **Cancer Chemother Pharmacol.**, v. 76, n. 5, p. 997-1004, 2015.

YANG L. et al. Recognizing and managing on toxicities in cancer immunotherapy. **Tumour Biol.**, v. 39, n. 3, p. 1010428317694542, 2017.

YOUSEFI H. et al. Immunotherapy of cancers comes of age. **Expert Rev Clin Immunol.**, v. 13, n. 10, p. 1001-1015, 2017.

ZIMMER L. 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.**, v. 13, p. 351, 2015.

ZIMMER L. et al. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma. **PLoS One**, v. 10, n. 3, p. e0118564, 2015.

Apêndices

APÊNDICE B- Estudos excluídos após leitura na íntegra - Fase 2 (n=184). Brasília, DF, Brasil, 2019.

Autor, Ano	Motivo da exclusão
Ahmad et al, 2015	5
Alley et al, 2017	10
Antonia, 2017	3
Areses Manrique et al, 2018	10
Atkins et al. 2018	4
Bahig et al, 2019	6
Balar et al, 2017	10
Bang et al. 2017	8
Baum et al, 2017	10
Beer et al, 2017	10
Bordoni et al, 2018	5
Brahmer et al, 2015	10
Brahmer et al, 2012	8
Calabrò et al, 2013	10
Calvo et al, 2015	3
Campian et al, 2017	3
Carbone et al, 2017	3
Chang et al, 2018	4
Chen et al, 2017	10
Chesney et al, 2018	4
Cheung et al, 2019	7
Chiarion Sileni et al, 2014	5
Chow et al, 2016	3
Cohen et al, 2019	2
Cohen et al, 2018	5
Coleman et al, 2019	8
D`angelo et al, 2018	10
De Giorgi et al, 2019	10
Del Vecchio et al, 2014	5
Di Giacomo et al. 2015	4

Continua...

Autor, Ano	Motivo da exclusão
Doi et al, 2018	10
Duffy et al, 2017	4
Fang et al, 2018	10
Fehrenbacher et al, 2016	6
Fehrenbacher et al, 2018	5
Feng et al, 2017	5
Fennell et al, 2018	3
Ferris et al, 2016	10
Ferris et al, 2018	5
Finkelmeier et al, 2019	10
Freeman-Keller et al, 2016	5
Frenel et al, 2017	10
Fuchs et al, 2018	10
Fujii et al, 2018	8
Gadgeel et al, 2018	10
Garassino et al, 2018	10
Garon et al, 2015	10
Gettinger et al, 2016	10
Gettinger et al, 2015	10
Gibney et al, 2015	1
Goldinger et al, 2016	5
Govidan et al, 2017	10
Groisberg et al, 2017	8
Grossi et al, 2018	10
Gulley et al, 2017	6
Hamid et al, 2017	5
Haratani et al, 2018	10
Hasan Ali et al, 2016	10
Hasan Ali et al, 2019	10
Hellmann et al, 2017	10
Heppt et al, 2016	4
Herbst et al, 2016	10

Continua...

Autor, Ano	Motivo da exclusão
Hida et al, 2017	10
Hofmann et al, 2016	8
Hsu et al, 2017	10
Hsu et al, 2018	8
Huang et al, 2019	10
Hur et al, 2019	10
Hwang et al, 2016	3
Hwang et al, 2016	8
Indini et al, 2019	8
Iyer et al, 2018	4
Jamal et al, 2014	3
Janjigian et al, 2018	10
Johnson et al, 2015	6
Johnson et al, 2015	8
Kanda et al, 2016	10
Kang et al, 2017	10
Khoury et al, 2018	4
Kim et al, 2013	2
King-Kallimanis et al, 2018	10
Kiyota et al, 2017	5
Knispel et al, 2018	2
Komatsu et al, 2018	6
Koshkin et al, 2018	10
Kudo et al, 2017	10
Larkin et al, 2015	5
Lee et al, 2018	10
Lesokhin et al, 2016	10
Levy et al, 2016	6
Liniker et al, 2016	8
Lisberg et al, 2018	5
Lomax et al, 2016	10
Luke et al, 2015	4

Continua...

Autor, Ano	Motivo da exclusão
Madan et al, 2012	1
Maio et al, 2015	5
Maio et al, 2017	10
Maio et al, 2018	2
Malero et al, 2016	3
Maruyama et al, 2017	10
McArthur et al, 2016	4
McDermott et al, 2013	1
McNeel et al, 2012	4
Mehra et al, 2018	5
Menzies et al, 2017	9
Migden et al, 2018	10
Min Lee et al, 2018	10
Mitchell et al, 2018	4
Mo et al, 2018	10
Morris et al, 2017	10
Motzer et al, 2015	10
Motzer et al, 2015	3
Nagash et al, 2019	2
Ott et al, 2017	10
Ott et al, 2017	6
Overman et al, 2017	10
Papadimitrakopoulou et al, 2015	3
Plimack et al, 2017	10
Powles et al, 2018	10
Puzanov et al, 2016	1
Reck et al, 2013	10
Reck et al, 2016	10
Reck et al, 2016	10
Reilley et al, 2017	4
Riaz et al, 2018	3
Ribas et al, 2005	8

Continua...

Autor, Ano	Motivo da exclusão
Ribas et al, 2016	5
Rittmeyer et al, 2017	6
Rizvi et al, 2014	3
Rizvi et al, 2015	10
Rizvi et al, 2016	10
Robert C. et al, 2013	1
Robert et al, 2014	5
Rosenberg et al, 2016	10
Sakamuri et al, 2018	4
Sampson et al, 2015	3
Sanlorenzo et al, 2015	5
Sato et al, 2018;	10
Schiaivone et al, 2016	3
Scholz et al, 2017	1
Seiwert et al, 2016	10
Shah et al, 2018	10
Sharma et al, 2016	5
Sharma et al, 2017	10
Shen et al, 2018	5
Shi et al, 2016	8
Shimizu et al, 2016;	10
Siegel et al, 2018	8
Siu et al, 2018	10
Slovin et al, 2013	10
Small et al, 2007	10
Strauss et al, 2018	4
Sun et al, 2018	4
Tahara et al, 2018	5
Tarhini et al, 2012	4
Tarhini et al, 2014	4
Taylor et al, 2015	3
Teraoka et al, 2017	10

Continua...

Autor, Ano	Motivo da exclusão
Theurich et al, 2016	6
Thronicke et al, 2017	4
Toi et al, 2017	10
Tomita et al, 2017	4
Toon et al, 2014	3
Topalian et al, 2012	8
Tournoy et al, 2018	6
Varga et al. 2018	10
Vokes et al, 2018	10
Von Reibnitz et al, 2018	8
Vonderheide et al, 2010	4
Wang et al, 2018	8
Weber et al, 2017	5
Weiss et al, 2017	10
Welborn et al, 2018	4
Wilgenhof et al, 2016	4
Wolchok et al, 2011	3
Wolchok et al, 2017	5
Yamamoto et al, 2016	10
Yamazaki et al, 2015	8
Yang et al, 2019	2
Younes et al, 2016	10
Younes et al, 2019	2
Zandberg et al, 2018	10
Zhang et al, 2018	2
Zhu et al, 2018	2

Fonte: Elaborado pela própria autora

1- Estudos que avaliaram inibidores de checkpoint associado a vacina (n=6); 2- Estudos que avaliaram inibidores de checkpoint associados a terapia alvo (n=9); 3- Estudos que avaliaram inibidores de checkpoint associados a outras terapias (n=23); 4- Revisões de literatura, cartas, relatos de casos, protocolos, resumos de congresso, capítulo de livro e relatórios anuais (n=18); 5- Estudos complementares com dados inseridos anteriormente (n=24); 6- Estudos que não relataram dados de toxicidade dermatológica (n=10); 7- Estudo qualitativo (n=1); 8- Estudos que não apresentavam dados completos e/ou que não permitiram a extração dos dados de interesse (n=18); 9- Estudos com pacientes com doença autoimune pré-existente (n=1); 10- Outros tipos de câncer (não melanoma) (n=74).

APÊNDICE C- Referência dos artigos excluídos. Brasília, DF, Brasil, 2019.

AHMAD S. S. et al. Ipilimumab in the real world: the UK expanded access programme experience in previously treated advanced melanoma patients. **Melanoma Res.**, v. 25, n. 5, p. 432-42, 2015.

ALLEY E. W. et al. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. **Lancet Oncol.**, v.18, n. 5, p. 623-630, 2017.

ANTONIA S. J. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. Reply. **N Engl J Med.**, v. 380, n. 10, p. 990, 2019.

ARESES MANRIQUE M. C. et al. Real world data of nivolumab for previously treated non-small cell lung cancer patients: a Galician lung cancer group clinical experience. **Transl Lung Cancer Res.**, v. 7, n. 3, p. 404-415, 2018.

ATKINS M. B. 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.**, v. 24, n. 8, p. 1805-1815, 2018.

BAHIG H. et al. Phase I/II trial of Durvalumab plus Tremelimumab and stereotactic body radiotherapy for metastatic head and neck carcinoma. **BMC Cancer**, v.19, n. 1, p. 68, 2019.

BALAR A. V. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urotelial carcinoma: a single-arm, multicenter, phase 2 trial. **Lancet**, v. 389, n. 10064, p. 67-76, 2017.

BANG A. et al. Multicenter Evaluation of the Tolerability of Combined Treatment With PD-1 and CTLA-4 Immune Checkpoint Inhibitors and Palliative Radiation Therapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.**, v. 98, n. 2, p. 344-351, 2017.

BAUM J. et al. Pembrolizumab for Platinum- and Cetuximab-Refractory Head and Neck Cancer: Results from a Single-Arm, Phase II Study. **J Clin Oncol.**, v. 35, n. 14, p. 1542-1549, 2017.

BEER T. M. et al. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Ipilimumab Versus Placebo in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients with Metastatic Chemotherapy-Naive Castration-Resistant Prostate Cancer. **J Clin Oncol.**, v. 35, n. 1, p. 40-47, 2017.

BORDONI R. et al. Patient-Reported Outcomes in OAK: A Phase III Study of Atezolizumab Versus Docetaxel in Advanced Non-Small-cell Lung Cancer. **Clin Lung Cancer**, v. 19, n. 5, p. 441-449, 2018.

BRAHMER J. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. **N Engl J Med.**, v. 373, n. 2, p. 123-35, 2015.

BRAHMER J. R. et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. **N Engl J Med.**, v. 366, n. 26, p. 2455-65, 2012.

CALABRÒ L. et al. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. **Lancet Oncol.**, v. 14, n. 11, p. 1104-1111, 2013.

CALVO E. et al. Nivolumab (NIVO) monotherapy or in combination with ipilimumab (IPI) for treatment of recurrent small cell lung cancer (SCLC). **European Journal of Cancer**, v. 51, n. 3, p. S633, 2015.

CAMPIAN J. et al. Early results of a multicenter phase I and open-label, randomized phase ii study testing the toxicities and efficacy of MK-3475 (pembrolizumab) in combination with MRI-guided laser interstitial thermal therapy (LITT) in recurrent malignant gliomas. **Neuro Oncol.**, v. 19, p. vi29-vi30, 2017. 6 Supl.

CARBONE D. P. et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. **N Engl J Med.**, v. 376, n. 25, p. 2415-2426, 2017.

CHANG E. W. Y. et al. A phase II open-label, single-center, non-randomized trial of Y90 transarterial radioembolization in combination with nivolumab in Asian patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma: An immunological study of radioembolization in combination with anti-PD1 therapy in HCC. **Journal of Clinical Oncology**, p. TPS542-TPS542, 2018. Supl_4.

CHEN W. C. et al. Pembrolizumab for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma in an Asian population. **Medicine (Baltimore)**, v. 96, n. 52, p. e9519, 2017.

CHESNEY J. et al. Randomized, Open-Label Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Talimogene Laherparepvec in Combination with Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Patients with Advanced, Unresectable Melanoma. **J Clin Oncol.**, v. 36, n. 17, p. 1658-1667, 2018.

CHEUNG W. Y. et al. Patient-reported treatment-related symptom burden for patients with advanced melanoma in Canada. **Support Care Cancer**, v. 27, n. 1, p. 219-227, 2019.

CHIARION SILENI V. et al. Efficacy and safety of ipilimumab in elderly patients with pretreated advanced melanoma treated at Italian centers through the expanded access programme. **J Exp Clin Cancer Res.**, v. 33, p. 30, 2014.

CHOW L. Q. M. et al. Antitumour Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients with Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results from the Phase Ib KEYNOTE-012 Expansion Cohort. **J Clin Oncol.**, v. 34, n. 32, p. 3838-3845, 2016.

COHEN E. E. W. et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. **Lancet**, v. 393, n. 10167, p. 156-167, 2019.

COHEN R. B. et al. Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Salivary Gland Carcinoma: Findings of the Phase 1b KEYNOTE-028 Study. **Am J Clin Oncol.**, 2018. doi: 10.1097/COC.0000000000000429.

COLEMAN E. et al. Inflammatory eruptions associated with immune checkpoint inhibitor therapy: A single-institution retrospective analysis with stratification of reactions by toxicity and implications for management. **J Am Acad Dermatol.**, v. 80, n. 4, p. 990-997, 2019.

D'ANGELO S. P. et al. Nivolumab with or without ipilimumab treatment for metastatic sarcoma (Alliance A091401): two open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trials. **Lancet Oncol.**, v. 19, n. 3, p. 416-426, 2018.

DE GIORGI U. et al. Safety and efficacy of nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: real-world results from an expanded access programme. **BJU Int.**, v. 123, n. 1, p. 98-105, 2019.

DEL VECCHIO M. et al. Efficacy and safety of ipilimumab 3mg/kg in patients with pretreated, metastatic, mucosal melanoma. **Eur J Cancer**, v. 50, n. 1, p. 121-7, 2014.

DI GIACOMO A. M. et al. Three-year follow-up of advanced melanoma patients who received ipilimumab plus fotemustine in the Italian Network for Tumour Biotherapy (NIBIT)-M1 phase II study. **Ann Oncol.**, v. 26, n. 4, p. 798-803, 2015.

DOI T. et al. Safety and Antitumour Activity of the Anti-Programmed Death-1 Antibody Pembrolizumab in Patients with Advanced Esophageal Carcinoma. **J Clin Oncol.**, v. 36, n. 1, p. 61-67.

DUFFY A. G. et al. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. **J Hepatol.**, v. 66, n. 3, p. 545-551, 2017.

FANG W. et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials. **Lancet Oncol.**, v. 19, n. 10, p. 1338-1350, 2018.

FEHRENBACHER L. et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer(POPLAR): a multicenter, open-label, phase 2 randomised controlled trial. **Lancet**, v. 387, n. 10030, p. 1837-46, 2016.

FEHRENBACHER L. et al. Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. **J Thorac Oncol.**, v. 13, n. 8, p. 1156-1170, 2018.

FENG Y. et al. Nivolumab Exposure-Response Analyses of Efficacy and Safety in Previously Treated Squamous or Non squamous Non-Small Cell Lung Cancer. **Clin Cancer Res.**, v. 23, n. 18, p. 5394-5405, 2017.

FENNELL D. A. Programmed Death 1 Blockade with Nivolumab in Patients with Recurrent Malignant Pleural Mesothelioma. **J Thorac Oncol.**, v. 13, n. 10, p. 1436-1437, 2018.

FERRIS R. L. et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. **N Engl J Med.**, v. 375, n. 19, p. 1856-1867, 2016.

FERRIS R. L. et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of Checkmate 141 with analyses by tumour PD-L1 expression. **Oral Oncol.**, v. 81, p. 45-51, 2018.

FINKELMEIER F. et al. Feasibility and safety of nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma: real-life experience from three German centers. **J Cancer Res Clin Oncol.**, v. 145, n. 1, p. 253-259, 2019.

FREEMAN-KELLER M. et al. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. **Clin Cancer Res.**, v. 22, n. 4, p. 886-94, 2016.

FRENEL J. S. et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Advanced, Programmed Death Ligand 1-Positive Cervical Cancer: Results from the Phase Ib KEYNOTE-028 Trial. **J Clin Oncol.**, v. 35, n. 36, p. 4035-4041, 2017.

FUCHS C. S. et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients with Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. **JAMA Oncol.**, v. 4, n. 5, p. e180013, 2018.

FUJII T. et al. Incidence of immune-related adverse events and its association with treatment outcomes: the MD Anderson Cancer Center experience. **Invest New Drugs**, v. 36, n. 4, p. 638-646, 2018.

GADGEEL S. M. et al. Pembrolizumab and platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer: Phase 1 cohorts from the KEYNOTE-021 study. **Lung Cancer**, v. 125, p. 273-281, 2018.

GARASSINO M. C. et al. Nivolumab in never-smokers with advanced squamous non-small cell lung cancer: Results from the Italian cohort of an expanded access program. **Tumour Biol.**, v. 40, n. 11, p. 1010428318815047, 2018.

GARON E. B. et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. **N Engl J Med.**, v. 372, n. 21, p. 2018-28, 2015.

GETTINGER S. et al. Nivolumab Monotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. **J Clin Oncol.**, v. 34, n. 25, p. 2980-7, 2016.

GETTINGER S. N. et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. **J Clin Oncol.**, v. 33, n. 18, p. 2004-12, 2015.

GIBNEY G. T. et al. Safety, correlative markers, and clinical results of adjuvant nivolumab in combination with vaccine in resected high-risk metastatic melanoma. **Clin Cancer Res.**, v. 21, n. 4, p. 712-20, 2015.

GOLDINGER S. M. et al. Cytotoxic Cutaneous Adverse Drug Reactions during Anti-PD-1 Therapy. **Clin Cancer Res.**, v. 22, n. 16, p. 4023-9, 2016.

GOVIDAN R. et al. Phase III Trial of Ipilimumab Combined with Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. **J Clin Oncol.**, v. 35, n. 30, p. 3449-3457, 2017.

GROISBERG R. et al. Characteristics and outcomes of patients with advanced sarcoma enrolled in early phase immunotherapy trials. **J Immunother Cancer**, v. 5, n. 1, p. 100, 2017.

GROSSI F. et al. Use of nivolumab in elderly patients with advanced squamous non-small-cell lung cancer: results from the Italian cohort of an expanded access programme. **Eur J Cancer**, v. 100, p. 126-134, 2018.

GULLEY J. L. et al. Avelumab for patients with previously treated metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer (JAVELIN Solid Tumour): dose-expansion cohort of a multicenter, open-label, phase 1b trial. **Lancet Oncol.**, v. 18, n. 5, p. 599-610, 2017.

HAMID O. et al. Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. **Eur J Cancer**, v. 86, p. 37-45, 2017.

HARATANI K. et al. Association of Immune-Related Adverse Events with Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer. **JAMA Oncol.**, v. 4, n. 3, p. 374-378, 2018.

HASAN ALI O. et al. Human leukocyte antigen variation is associated with adverse events of checkpoint inhibitors. **Eur J Cancer**, v. 107, p. 8-14, 2019.

HASAN ALI O. et al. Characterization of nivolumab-associated skin reactions in patients with metastatic non-small cell lung cancer. **Oncoimmunology**, v. 5, n. 11, p. e1231292, 2016.

HELLMANN M. D. et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (Checkmate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. **Lancet Oncol.**, v. 18, n. 1, p. 31-41, 2017.

HEPPT M. V. et al. Immune checkpoint blockade with concurrent electrochemotherapy in advanced melanoma: a retrospective multicenter analysis. **Cancer Immunol Immunother.**, v. 65, n. 8, p. 951-9, 2016.

HERBST R. S. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. **Lancet**, v. 387, n. 10027, p. 1540-50.

HIDA T. et al. Efficacy and safety of nivolumab in Japanese patients with advanced or recurrent squamous non-small cell lung cancer. **Cancer Sci.**, v. 108, n. 5, p. 1000-1006.

HOFMANN L. et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. **Eur J Cancer**, v. 60, p. 190-209, 2016.

HSU C. et al. Safety and Antitumour Activity of Pembrolizumab in Patients with Programmed Death-Ligand 1-Positive Nasopharyngeal Carcinoma: Results of the KEYNOTE-028 Study. **J Clin Oncol.**, v. 35, n. 36, p. 4050-4056, 2017.

HSU J. C. et al. Effectiveness and safety of immune checkpoint inhibitors: A retrospective study in Taiwan. **PLoS One**, v. 13, n. 8, p. e0202725, 2018.

HUANG J. et al. Promising efficacy of SHR-1210, a novel anti-programmed cell death 1 antibody, in patients with advanced gastric and gastroesophageal junction cancer in China. **Cancer**, v. 125, n. 5, p. 742-749, 2019.

HUR J. Y. et al. Atezolizumab in Patients with Pretreated Urothelial Cancer: a Korean Single-Center, Retrospective Study. **Cancer Res Treat.**, 2019. doi: 10.4143/crt.2018.604.

HWANG S. J. et al. Bullous pemphigoid, an autoantibody-mediated disease, is a novel immune-related adverse event in patients treated with anti-programmed cell death 1 antibodies. **Melanoma Res.**, v. 26, n. 4, p. 413-6, 2016.

HWANG S. J. et al. Cutaneous adverse events (AEs) of anti-programmed cell death(PD)-1 therapy in patients with metastatic melanoma: A single-institution cohort. **J Am Acad Dermatol.**, v. 74, n. 3, p. 455-61, 2016.

INDINI A. et al. Immune-related adverse events correlate with improved survival in patients undergoing anti-PD1 immunotherapy for metastatic melanoma. **J Cancer Res Clin Oncol.**, v. 145, n. 2, p. 511-521.

IYER P. C. et al. Salvage pembrolizumab added to kinase inhibitor therapy for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. **J Immunother Cancer**, v. 6, n. 1, p. 68, 2018.

JAMAL R. et al. A randomized phase II study of ipilimumab (IPI) with carboplatin and paclitaxel (CP) in patients with unresectable stage III or IV metastatic melanoma (MM). **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, p. 9066-9066, 2014. Supl_15.

JANJIGIAN Y. Y. et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients with Metastatic Esophagogastric Cancer. **J Clin Oncol.**, v. 36, n. 28, p. 2836-2844, 2018.

JOHNSON D. B. 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.**, v. 3, n. 5, p. 464-9, 2015.

JOHNSON D. B. et al. Clinical activity of ipilimumab in acral melanoma: A retrospective review. **Oncologist.**, v. 20, n. 6, p. 648-52, 2015.

KANDA S. 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.**, v. 27, n. 12, p. 2242-2250, 2016.

KANG Y. K. et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-esophageal 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**, v. 390, n. 10111, p. 2461-2471, 2017.

KHOURI I. F. et al. Ipilimumab plus Lenalidomide after Allogeneic and Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Lymphoid Malignancies. **Clin Cancer Res.**, v. 24, n. 5, p. 1011-1018, 2018.

KIM K. B. et al. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor Trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. **J Clin Oncol.**, v. 31, n. 4, p. 482-9, 2013.

KING-KALLIMANIS B. L. et al. Age-related differences in patient-reported outcomes in patients with advanced lung cancer receiving anti-PD-1/PD-L1 therapy. **Semin Oncol.**, v. 45, n. 4, p. 201-209, 2018.

KIYOTA N. et al. A randomized, open-label, Phase III clinical trial of nivolumab vs. therapy of investigator's choice in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: A sub analysis of Asian patients versus the global population in checkmate 141. **Oral Oncol.**, v. 73, p. 138-146, 2017.

KNISPEL S. et al. The safety and efficacy of dabrafenib and trametinib for the treatment of melanoma. **Expert Opin Drug Saf.**, v. 17, n. 1, p. 73-87, 2018.

KOMATSU T. et al. Combined radiotherapy with nivolumab for extracranial metastatic malignant melanoma. **Jpn J Radiol.**, v. 36, n. 12, p. 712-718, 2018.

KOSHKIN V. S. et al. Clinical activity of nivolumab in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. **J Immunother Cancer**, v. 6, n. 1, p. 9, 2018.

KUDO T. et al. Nivolumab treatment for esophageal squamous-cell carcinoma: an open-label, multicenter, phase 2 trial. **Lancet Oncol.**, v. 18, n. 5, p. 631-639, 2017.

LARKIN J. et al. Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients with BRAF V600 Mutant and BRAF Wild-Type Advanced Melanoma: A Pooled Analysis of 4 Clinical Trials. **JAMA Oncol.**, v. 1, n. 4, p. 433-40, 2015.

LEE J. S. et al. Nivolumab in advanced non-small-cell lung cancer patients who failed prior platinum-based chemotherapy. **Lung Cancer**, v. 122, p. 234-242, 2018.

LESOKHIN A. M. et al. Nivolumab in Patients with Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study. **J Clin Oncol.**, v. 34, n. 23, p. 2698-704, 2016.

LEVY A. et al. Concurrent irradiation with the anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint blocker durvalumab: Single center subset analysis from a phase 1/2 trial. **Eur J Cancer**, v. 68, p. 156-162, 2016.

LINIKER E. et al. Activity and safety of radiotherapy with anti-PD-1 drug therapy in patients with metastatic melanoma. **Oncoimmunology**, v. 5, n. 9, p. e1214788, 2016.

LISBERG A. et al. Treatment-Related Adverse Events Predict Improved Clinical Outcome in NSCLC Patients on KEYNOTE-001 at a Single Center. **Cancer Immunol Res.**, 2018. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0063.

LOMAX A. J. et al. Outcomes of patients with non-melanoma solid tumours receiving self-funded pembrolizumab at Chris O'Brien Life house. **Intern Med J.**, v. 46, n. 12, p. 1392-1398, 2016.

LUKE J. J. et al. Single Institution Experience of Ipilimumab 3 mg/kg with Sargramostim (GM-CSF) in Metastatic Melanoma. **Cancer Immunol Res.**, v. 3, n. 9, p. 986-91, 2015.

MADAN R.A. 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.**, v. 13, n. 5, p. 501-8, 2012.

MAIO M. et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. **J Clin Oncol.**, v. 33, n. 10, p. 1191-6, 2015.

MAIO M. et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF(V600) mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase 3 trial. **Lancet Oncol.**, v. 19, n. 4, p. 510-520, 2018.

MAIO M. et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicenter, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. **Lancet Oncol.**, v. 18, n. 9, p. 1261-1273, 2017.

MALERO I. et al. Safety and preliminary efficacy of nivolumab (nivo) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): interim analysis of the phase 1/2 CheckMate-040 study. **Annals of Oncology**, v. 27, p. 6150, 2016.

MARUYAMA D. et al. Multicenter phase II study of nivolumab in Japanese patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. **Cancer Sci.**, v. 108, n. 5, p. 1007-1012, 2017.

MCARTHUR H. L. et al. A Pilot Study of Preoperative Single-Dose Ipilimumab and/or Cryoablation in Women with Early-Stage Breast Cancer with Comprehensive Immune Profiling. **Clin Cancer Res.**, v. 22, n. 23, p. 5729-5737, 2016.

MCDERMOTT D. et al. Efficacy and safety of ipilimumab in metastatic melanoma patients surviving more than 2 years following treatment in a phase III trial (MDX010-20). **Ann Oncol.**, v. 24, n. 10, p. 2694-8, 2013.

MCNEEL D. G. et al. Phase I trial of tremelimumab in combination with short-term androgen deprivation in patients with PSA-recurrent prostate cancer. **Cancer Immunol Immunother.**, v. 61, n. 7, p. 1137-47, 2012.

MEHRA R. et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. **Br J Cancer**, v. 119, n. 2, p. 153-159, 2018.

MENZIES A. M. et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. **Ann Oncol.**, v. 28, n. 2, p. 368-376, 2017.

MIGDEN M. R. et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. **N Engl J Med.**, v. 379, n. 4, p. 341-351, 2018.

MIN LEE C. K. et al. Characterization of dermatitis after PD-1/PD-L1 inhibitor therapy and association with multiple oncologic outcomes: A retrospective case-control study. **J Am Acad Dermatol.**, v. 79, n. 6, p. 1047-1052, 2018.

MITCHELL T. C. et al. Epcadostat Plus Pembrolizumab in Patients with Advanced Solid Tumours: Phase I Results from a Multicenter, Open-Label Phase I/II Trial (ECHO-202/KEYNOTE-037). **J Clin Oncol.**, 2018. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9602.

MO H. et al. Safety, anti-tumour activity, and pharmacokinetics of fixed-dose SHR-1210, an anti-PD-1 antibody in advanced solid tumours: a dose-escalation, phase 1 study. **Br J Cancer**, v. 119, n. 5, p. 538-545, 2018.

MORRIS V. K. et al. Nivolumab for previously treated unrespectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicenter, single-arm, phase 2 study. **Lancet Oncol.**, v. 18, n. 4, p. 446-453, 2017.

MOTZER R. J. et al. Checkmate 025: a randomized, open-label, phase III study of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). **Bju International**, v. 116, p. 17, 2015.

MOTZER R. J. et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. **J Clin Oncol.**, v. 33, n. 13, p. 1430-7, 2015.

NAGASH A. R. et al. Cutaneous adverse reactions in B-RAF positive metastatic melanoma following sequential treatment with B-RAF/MEK inhibitors and immune checkpoint blockade or vice versa. A single-institutional case-series. **J Immunother Cancer**, v. 7, n. 1, p. 4, 2019.

OTT P. A. et al. Safety and Antitumour Activity of Pembrolizumab in Advanced Programmed Death Ligand 1-Positive Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-028 Study. **J Clin Oncol.**, 2017 Aug 1; 35 (22): 2535-2541.

OTT P. A. et al. Safety and antitumour activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. **Ann Oncol.**, v. 28, n. 5, p. 1036-1041, 2017.

OVERMAN M. J. et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (Checkmate 142): an open-label, multicenter, phase 2 study. **Lancet Oncol.**, v. 18, n. 9, p. 1182-1191, 2017.

PAPADIMITRAKOPOULOU V. et al. Pembrolizumab (pembro; MK-3475) plus platinum doublet chemotherapy (PDC) as front-line therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): KEYNOTE-021 Cohorts A and C. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, p. 8031-8031, 2015. Supl_15.

PLIMACK E. R. et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. **Lancet Oncol.**, v. 18, n. 2, p. 212-220, 2017.

POWLES T. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicenter, open-label, phase 3 randomised controlled trial. **Lancet**, v. 391, n. 10122, p. 748-757, 2018.

PUZANOV I. et al. Talimogene Laherparepvec in Combination with Ipilimumab in Previously Untreated, Unresectable Stage IIIB-IV Melanoma. **J Clin Oncol.**, v. 34, n. 22, p. 2619-26, 2016.

RECK M. et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. **Ann Oncol.**, v. 24, n. 1, p. 75-83, 2013.

RECK M. 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.**, v. 34, n. 31, p. 3740-3748, 2016.

RECK M. et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. **N Engl J Med.**, v. 375, n. 19, p. 1823-1833, 2016.

REILLEY M. J. et al. Phase I clinical trial of combination imatinib and ipilimumab in patients with advanced malignancies. **J Immunother Cancer**, v. 5, p. 35, 2017.

RIAZ R., LEAH L., DANA Z. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients with Previously Untreated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Without EGFR or ALK Mutations is Superior to Chemotherapy Alone. **Clinical Pulmonary Medicine**, v. 25, n. 5, p. 194-195, 2018.

RIBAS A. et al. Antitumour 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.**, v. 23, n. 35, p. 8968-77, 2005.

RIBAS A. et al. Association of Pembrolizumab With Tumour Response and Survival Among Patients with Advanced Melanoma. **JAMA**, v. 315, n. 15, p. 1600-9, 2016.

RITTMAYER A. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicenter randomised controlled trial. **Lancet**, v. 389, n. 10066, p. 255-265, 2017.

RIZVI N. A. et al. Safety and clinical activity of MK-3475 as initial therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, p. 8007-8007, 2014. Supl_15.

RIZVI N. A. et al. Nivolumab in Combination with Platinum-Based Doublet Chemotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. **J Clin Oncol.**, v. 34, n. 25, p. 2969-79, 2016.

RIZVI N. A. et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (checkmate 063): a phase 2, single-arm trial. **Lancet Oncol.**, v. 16, n. 3, p. 257-65, 2015.

ROBERT C. et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. **Lancet**, v. 384, n. 9948, p. 1109-17, 2014.

ROBERT C. et al. Efficacy and safety of retreatment with ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma who progressed after initially achieving disease control. **Clin Cancer Res.**, v. 19, n. 8, p. 2232-9, 2013.

ROSENBERG J. E. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicenter, phase 2 trial. **Lancet**, v. 387, n. 10031, p. 1909-20, 2016.

SAKAMURI D. et al. Phase I Dose-Escalation Study of Anti-CTLA-4 Antibody Ipilimumab and Lenalidomide in Patients with Advanced Cancers. **Mol Cancer Ther.**, v. 17, n. 3, p. 671-676, 2018.

SAMPSON J. H. et al. Preliminary safety and activity of nivolumab and its combination with ipilimumab in recurrent glioblastoma (GBM): CHECKMATE-143. **Journal of Clinical Oncology**, n. 33, p. 3010-3010, 2015. Supl_15.

SANLORENZO M. et al. Pembrolizumab Cutaneous Adverse Events and Their Association with Disease Progression. **JAMA Dermatol.**, v. 151, n. 11, p. 1206-1212, 2015.

SATO K. et al. Correlation between immune-related adverse events and efficacy in non-small cell lung cancer treated with nivolumab. **Lung Cancer**, v. 115, p. 71-74, 2018.

SCHIAVONE M. B. et al. Combined immunotherapy and radiation for treatment of mucosal melanomas of the lower genital tract. **Gynecol Oncol Rep.**, v. 16, p. 42-6, 2016.

SCHOLZ M. et al. Phase I clinical trial of sipuleucel-T combined with escalating doses of ipilimumab in progressive metastatic castrate-resistant prostate cancer. **Immunotargets Ther.**, v. 6, p. 11-16, 2017.

SEIWERT T. Y. et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicenter, phase 1b trial. **Lancet Oncol.**, v. 17, n. 7, p. 956-965, 2016.

SHAH M. A. et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Heavily Pretreated Patients with Advanced, Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: The Phase 2 KEYNOTE-180 Study. **JAMA Oncol.**, 2018. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5441.

SHARMA P. et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (checkmate 032): a multicenter, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. **Lancet Oncol.**, v. 17, n. 11, p. 1590-1598, 2016.

SHARMA P. et al. Nivolumab in metastatic urotelial carcinoma after platinum therapy (checkmate 275): a multicenter, single-arm, phase 2 trial. **Lancet Oncol.**, v. 18, n. 3, p. 312-322, 2017.

SHEN J. et al. Diverse cutaneous adverse eruptions caused by anti-programmed cell death-1 (PD-1) and anti-programmed cell death ligand-1 (PD-L1) immunotherapies: clinical features and management. **Ther Adv Med Oncol.**, v. 10, p. 1758834017751634, 2018.

SHI V. J. et al. Clinical and Histologic Features of Lichenoid Mucocutaneous Eruptions Due to Anti-Programmed Cell Death 1 and Anti-Programmed Cell Death Ligand 1 Immunotherapy. **JAMA Dermatol.**, v. 152, n. 10, p. 1128-1136, 2016.

SHIMIZU T. et al. Phase 1 study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in Japanese patients with advanced solid tumours. **Invest New Drugs**, v. 34, n. 3, p. 347-54, 2016.

SIEGEL J. et al. Bullous disorders associated with anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapy: A retrospective analysis evaluating the clinical and histopathologic features, frequency, and impact on cancer therapy. **J Am Acad Dermatol.**, v. 79, n. 6, p. 1081-1088, 2018.

SIU L. L. et al. Safety and Efficacy of Durvalumab With or Without Tremelimumab in Patients With PD-L1-Low/Negative Recurrent or Metastatic HNSCC: The Phase 2 CONDOR Randomized Clinical Trial. **JAMA Oncol.**, 2018. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4628.

SLOVIN S. F. et al. Ipilimumab alone or in combination with radiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: results from an open-label, multicenter phase I/II study. **Ann Oncol.**, v. 24, n. 7, p. 1813-21, 2013.

SMALL E. J. A pilot trial of CTLA-4 blockade with human anti-CTLA-4 in patients with hormone-refractory prostate cancer. **Clin Cancer Res.**, v. 13, n. 6, p. 1810-5, 2007.

STRAUSS J. et al. Phase I Trial of M7824 (MSB0011359C), a Bifunctional Fusion Protein Targeting PD-L1 and TGF β , in Advanced Solid Tumours. **Clin Cancer Res.**, v. 24, n. 6, p. 1287-1295, 2018.

SUN D. et al. Clinical observation of immune checkpoint inhibitors in the treatment of advanced pancreatic cancer: a real-world study in Chinese cohort. **Ther Clin Risk Manag.**, v. 14, p. 1691-1700, 2018.

TAHARA M. et al. Pembrolizumab in Asia-Pacific patients with advanced head and neck squamous cell carcinoma: Analyses from KEYNOTE-012. **Cancer Sci**, v. 109, n. 3, p. 771-776, 2018.

TARHINI A. A. et al. Safety and efficacy of combination immunotherapy with interferon alfa-2b and tremelimumab in patients with stage IV melanoma. **J Clin Oncol.**, v. 30, n. 3, p. 322-8, 2012.

TARHINI A. A. et al. Immune monitoring of the circulation and the tumour microenvironment in patients with regionally advanced melanoma receiving neoadjuvant ipilimumab. **PLoS One**, v. 9, n. 2, p. e87705, 2014.

TAYLOR M. et al. Phase I/II study of nivolumab with or without ipilimumab for treatment of recurrent small cell lung cancer (SCLC): CA209-032. **Journal for Immunotherapy of Cancer**, v. 3, p. P376, 2015. Supl 2.

TERAOKA S. et al. Early Immune-Related Adverse Events and Association with Outcome in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab: A Prospective Cohort Study. **J Thorac Oncol.**, v. 12, n. 12, p. 1798-1805, 2017.

THEURICH S. et al. Local Tumour Treatment in Combination with Systemic Ipilimumab Immunotherapy Prolongs Overall Survival in Patients with Advanced Malignant Melanoma. **Cancer Immunol Res.**, v. 4, n. 9, p. 744-54, 2016.

THRONICKE A. Clinical safety of combined therapy of immune checkpoint inhibitors and Viscum album L. therapy in patients with advanced or metastatic cancer. **BMC Complement Altern Med.**, v. 17, n. 1, p. 534, 2017.

TOI Y. et al. Association of Immune-Related Adverse Events with Clinical Benefit in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Nivolumab. **Oncologist**, v. 23, n. 11, p. 1358-1365, 2018.

TOMITA Y. et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma: Japanese subgroup analysis from the checkmate 025 study. **Jpn J Clin Oncol.**, v. 47, n. 7, p. 639-646, 2017.

TOON C. W. et al. Skin rash, a kidney mass and a family mystery dating back to World War II. **Med J Aust.**, v. 201, n. 1, p. 58-60, 2014.

TOPALIAN S. L. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. **N Engl J Med.**, v. 366, n. 26, p. 2443-54, 2012.

TOURNOY K. G. et al. Does nivolumab for progressed metastatic lung cancer fulfill its promises? An efficacy and safety analysis in 20 general hospitals. **Lung Cancer**, 2018 Jan; 115: 49-55.

VARGA A. et al. Pembrolizumab in patients with programmed death ligand 1-positive advanced ovarian cancer: Analysis of KEYNOTE-028. **Gynecol Oncol.**, v. 152, n. 2, p. 243-250, 2019.

VOKES E. E. et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (checkmate 017 and checkmate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. **Ann Oncol.**, v. 29, n. 4, p. 959-965, 2018.

VON REIBNITZ D. et al. Safety of combining thoracic radiation therapy with concurrent versus sequential immune checkpoint inhibition. **Adv Radiat Oncol.**, v. 3, n. 3, p. 391-398, 2018.

VONDERHEIDE R. H. et al. Tremelimumab in combination with exemestane in patients with advanced breast cancer and treatment-associated modulation of inducible costimulatory expression on patient T cells. **Clin Cancer Res.**, v. 16, n. 13, p. 3485-94, 2010.

WANG L. L. et al. Timing of Onset of Adverse Cutaneous Reactions Associated with Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitor Therapy. **JAMA Dermatol.**, v. 154, n. 9, p. 1057-1061, 2018.

WEBER J. S. et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients with Advanced Melanoma. **J Clin Oncol.**, v. 35, n. 7, p. 785-792, 2017.

WEISS G. J. et al. A phase Ib study of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with advanced cancer (PembroPlus). **Br J Cancer**, v. 117, n. 1, p. 33-40, 2017.

WELBORN M. et al. Retrospective Chart Review of Cutaneous Adverse Events Associated with Tremelimumab in 17 Patients. **Am J Clin Dermatol.**, v. 19, n. 6, p. 899-905, 2018.

WILGENHOF S. 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.**, v. 34, n. 12, p. 1330-8, 2016.

WOLCHOK J. D. et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. **N Engl J Med.**, v. 377, n. 14, p. 1345-1356, 2017.

WOLCHOK J. D. et al. Phase 3 randomized study of ipilimumab (IPI) plus dacarbazine (DTIC) vs DTIC alone as first line treatment in patients with unresectable stage III or IV melanoma. **In 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology**, v. proc ASCO, p. Abstract LBA5, 2011.

YAMAMOTO N. et al. Phase I study of Nivolumab, an anti-PD-1 antibody, in patients with malignant solid tumours. **Invest New Drugs**, v. 35, n. 2, p. 207-216, 2017.

YAMAZAKI N. 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.**, v. 76, n. 5, p. 969-75, 2015.

YANG J. C. et al. Pembrolizumab in Combination with Erlotinib or Gefitinib as First-Line Therapy for Advanced NSCLC With Sensitizing EGFR Mutation. **J Thorac Oncol.**, v. 14, n. 3, p. 553-559, 2019.

YOUNES A. et al. Safety and activity of ibrutinib in combination with nivolumab in patients with relapsed non-Hodgkin lymphoma or chronic lymphocytic leukemia: a phase 1/2a study. **Lancet Hematol.**, v. 6, n. 2, p. e67-e78, 2019.

YOUNES A. et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicenter, multicohort, single-arm phase 2 trial. **Lancet Oncol.**, v. 17, n. 9, p. 1283-94, 2016.

ZANDBERG D. P. et al. Durvalumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Results from a single-arm, phase II study in patients with $\geq 25\%$ tumour cell PD-L1 expression who have progressed on platinum-based chemotherapy. **Eur J Cancer**, v. 107, p. 142-152, 2019.

ZHANG S. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy combined with nimotuzumab for low-risk T4 stage nasopharyngeal carcinoma: A pilot study. **Medicine (Baltimore)**, v. 97, n. 38, p. e12503, 2018.

ZHU A. X. et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. **Lancet Oncol.**, v. 19, n. 7, p. 940-952, 2018.

Anexos

ANEXOS

Anexo A – Checklist – Preferred Reporting for Systematic Reviews and Meta-analyses: The PRISMA Statement. Brasília- DF, Brasil, 2019.

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	7
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	24
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	37
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	39
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	40
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	41
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	44

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	54
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	54
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	54
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	55
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	56
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	56
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	56
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	-
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	59
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	60
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	69
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	73
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	93

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	71
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	-
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	100
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	106
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	108
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	-

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097