

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES –
UNIPTAN**

CURSO DE MEDICINA

LUCAS LOBATO ISAAC GONÇALVES

**MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS ASSOCIADAS À
IMUNOTERAPIA ONCOLÓGICA**

SÃO JOÃO DEL REI, NOVEMBRO, 2020

LUCAS LOBATO ISAAC GONÇALVES

**MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS ASSOCIADAS À
IMUNOTERAPIA ONCOLÓGICA**

Trabalho de Conclusão do Curso,
apresentado para obtenção do grau de
médico no Curso de Medicina do Centro
Universitário Presidente Tancredo de
Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientador: Prof. Dr. Diogo Couto de Carvalho

**SÃO JOÃO DEL REI, NOVEMBRO, 2020
LUCAS LOBATO ISAAC GONÇALVES**

MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS ASSOCIADAS À IMUNOTERAPIA ONCOLÓGICA

Trabalho de Conclusão de Curso
aprovado pela Banca Examinadora para
obtenção do Grau de médico, no Curso
de Medicina do Centro Universitário
Presidente Tancredo de Almeida Neves,
UNIPTAN.

São João Del Rei, 07 de dezembro de 2020

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Diogo Couto de Carvalho - Titulação - (Centro Universitário Presidente
Tancredo de Almeida Neves) – Orientador

Prof. Fulano de Tal - Titulação - (Instituição)

Prof. Fulano de Tal - Titulação - (Instituição)

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor Diogo, grande mestre e orientador do presente trabalho, sempre solícito e disposto. Este estudo jamais seria possível sem seu empenho e eu aprendi muito com isso. Obrigado.

Expresso também minha gratidão ao professor Luiz, por ser a luz dos acadêmicos quando se trata de contribuição científica..

**“A história da medicina está repleta de exemplos de curas obtidas anos,
décadas, mesmo séculos antes de seu mecanismo de ação ser
compreendido.”
(Sidney Farber)**

RESUMO

Até 2020, mais de 600 mil pessoas no Brasil sofrerão de algum tipo de câncer, o que levará a gastos excessivos e à piora da qualidade de vida. A carcinogênese é um processo iniciado pela instabilidade genética, com proliferação descontrolada e impedindo a interação PD-1 / PD-L1, que é um importante mecanismo de alerta imunológico. A imunoterapia é um excelente método de tratamento do câncer que está em ascensão. É baseada na estimulação e na melhoria do sistema imunológico, podendo ser usada em uma variedade de métodos de tratamento. Com base em meta-análises, ensaios clínicos e tabelas de comparação de séries de casos, este estudo explora as manifestações reumatológicas descritas e discutiu suas implicações com base em artigos de revisão e revisões sistemáticas. Artralgia, mialgia e lúpus-like são frequentemente relatados e estão associados ao uso de Nivolumabe e Ipilimumabe. Ainda assim, a falta de ensaios clínicos que descrevem e observam essas manifestações na imunoterapia oncológica são escassas. Identificar e distinguir as manifestações do reumatismo das síndromes paraneoplásicas, ativação imunológica ou efeitos colaterais e os melhores tratamentos indicados nesses casos são desafios recorrentes. Este estudo busca elucidar e aumentar a base de dados acerca das manifestações reumatológicas na imunoterapia oncológica, dissertando acerca de desfechos, diagnóstico e conduta e salienta a necessidade do trabalho multidisciplinar entre oncologistas e reumatologistas.

Palavras-chave: Manifestações reumatológicas na imunoterapia. Imunoterapia do Câncer. Efeitos colaterais da imunoterapia. *Checkpoint* imunológico..

ABSTRACT

Until 2020, more than 600 thousand people in Brazil will suffer from some type of cancer, which will lead to excessive spending and a worsening of the quality of life. Carcinogenesis is a process initiated by genetic instability, with uncontrolled proliferation and preventing PD-1 / PD-L1 interaction, which is an important immune alert mechanism. Immunotherapy is an excellent cancer treatment method that is on the rise. It is based on stimulating and improving the immune system and can be used in a variety of treatment methods. Based on meta-analyzes, clinical trials and case series comparison tables, this study explore the rheumatological manifestations described and discussed their implications based on review articles and systematic reviews. Arthralgia, myalgia and lupus-like are often reported and are associated with the use of Nivolumab and Ipilimumab. Even so, the lack of clinical trials that describe and observe these manifestations in cancer immunotherapy is scarce. Identifying and distinguishing the manifestations of rheumatism from paraneoplastic syndromes, immune activation or side effects and the best treatments indicated in these cases are recurrent challenges. This study seeks to elucidate and increase the database about rheumatological manifestations in oncological immunotherapy, talking about outcomes, diagnosis and conduct and highlights the need for multidisciplinary work between oncologists and rheumatologists

Keywords: Rheumatological manifestations in immunotherapy. Cancer immunotherapy. Side effects of immunotherapy. Immunological Checkpoint

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Bloqueio da ativação dos linfócitos T.	11
Figura 2 – Imunoterapia baseado em CTLA-4	11
Figura 3 – Pesquisa realizada e resultados da seleção	15
Figura 4 – Algoritmo de Naranjo ¹⁸	21

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Comparativo de ensaios clínicos por total de pessoas x efeitos colaterais reumatológicos	18
Gráfico 2 - Comparativo entre os efeitos colaterais reumatológicos evidenciados nos estudos seriados	18
Gráfico 3 – Efeitos colaterais reumatológicos	19

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 METODOLOGIA	14
2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	14
2.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA	14
2.3 SÍNTESE E COMPARAÇÃO DOS ESTUDOS	16
3 RESULTADOS.....	17
4 DISCUSSÃO	20
5 CONCLUSÃO	23
REFERENCIAS.....	24

1 INTRODUÇÃO

No ano de 2017 o Brasil registrou mais de 200.000 mortes por câncer¹. Estima-se que mais de 600.000 pessoas desenvolverão a doença no Brasil no ano de 2020. O câncer atualmente é considerado uma doença crônica devido ao desenvolvimento científico relacionado aos seus diversos tipos o que culmina em melhores opções de tratamento com menor toxicidade e maior sobrevida. A alta incidência associada a cronicidade da doença corrobora para aumento dos gastos em saúde e preocupação do profissional em relação a qualidade de vida do paciente, visando minimizar danos, dentre estes, manifestações reumatológicas pelo tratamento imunoterápico².

Dos diversos tratamentos de câncer, a imunoterapia se tornou muito difundida nas últimas décadas. Baseia-se no princípio da estimulação e potencialização do sistema imunológico do indivíduo ou suprimindo o ambiente neoplásico e modulando pontos de controle imunológico³. Os ramos da imunoterapia oferecem opções como, por exemplo, impedir os bloqueios do checkpoint e controle da evolução tumoral, podendo utilizar vacinas contra o câncer, vírus oncolíticos e terapia celular adotiva. Esses métodos serão discutidos mais adiante⁴.

Fisiologicamente, existem vias de interação entre as *Programmed cell death-1* (PD-1) e *Programmed cell death ligand-1* (PD-L1), mediados por células T, que regulam os danos teciduais em processos inflamatórios, servindo como um ponto de verificação imunológico ou checkpoint. Na vigência de carcinogênese, que é um processo iniciado devido à instabilidade genética, ocorre proliferação celular neoplásica de forma descontrolada. De maneira anárquica, a carcinogênese resiste as etapas reguladoras fisiológicas e utiliza o bloqueio da interação PD-1/PD-L1, sendo capaz de burlar um importante mecanismo de imunovigilância⁵. Normalmente, células T são ativadas ao interagir com as *Antigen presenting cell* ou células Apresentadoras de Antígenos (APC), sendo que, uma forma de inibição de checkpoint ocorre via cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4), que impede a ativação de linfócitos T, neutralizando o sistema imunológico⁶.

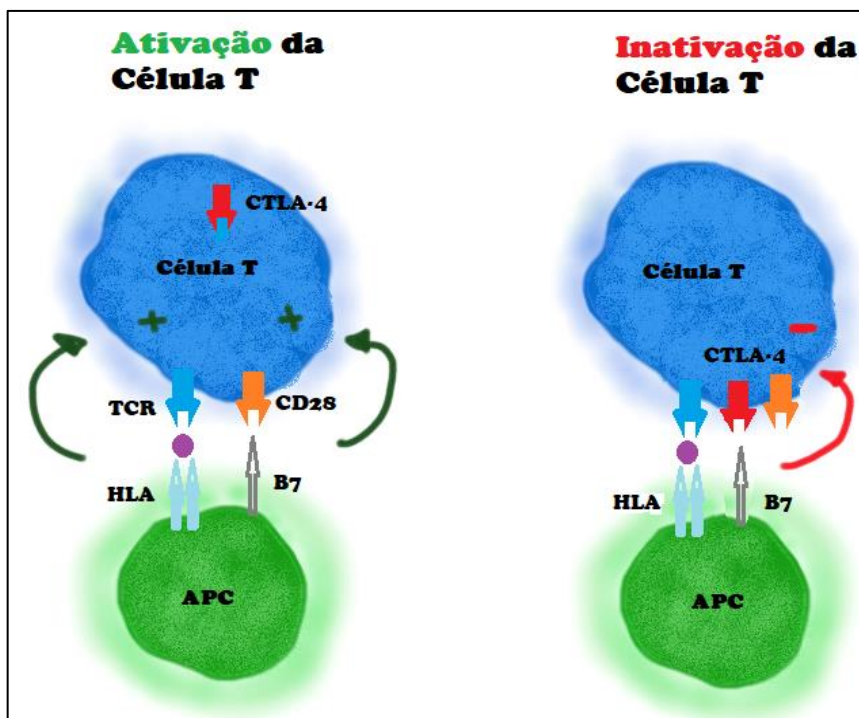


Figura 1 – Bloqueio da ativação dos linfócitos T.

Nota: APC: *Antigen Presenting Cell* ou célula apresentadora de antígenos; TCR: *T-cell receptor* ou Receptor de células T. B7: proteína que interage com receptores CD28 e ativa a célula T

Fonte: Elaborado pelo autor

A imunoterapia por inibidores de checkpoint bloqueia a fuga imunológica da célula neoplásica, impedindo que ocorra a interação PD-1/PD-L1 ou não permitindo que os receptores CTLA-4 inativem as células T, sendo Nivolumab, Ipilimumab e Urelumab os anticorpos monoclonais mais estudados (7).

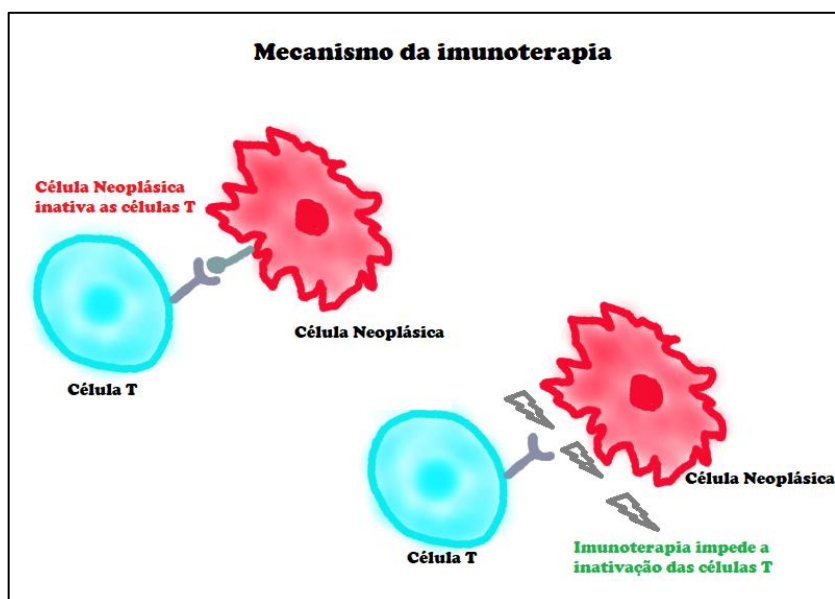


Figura 2 – Imunoterapia baseado em CTLA-4

Fonte: Elaborado pelo autor

A resposta imunológica adaptativa gera ampla variabilidade de linfócitos B o que resulta em uma resposta de anticorpos policlonais. São diversificados e apresentam mecanismos de ação que variam para um mesmo antígeno alvo, por exemplo, atingindo diferentes epítomos. Em contrapartida, os anticorpos monoclonais são produzidos de forma artificial e homogênea em laboratório a partir de uma única linhagem de linfócitos B e se enquadram como inibidores de checkpoint, pois causa o bloqueio PD-1/PD-L1 específico e aumenta a resposta imunológica o que limita o crescimento e progressão tumoral⁸. Apresentam benefícios para câncer, doenças autoimunes, asma, infecções e doenças cardiovasculares⁹.

Vírus oncolíticos possuem ação específica para infectar células tumorais, replicar e como consequência levam à auto destruição da célula e freiam o processo neoplásico. Nesse processo, antígenos cancerígenos são liberados na corrente sanguínea e promovem ativação do sistema imunológico. O adenovírus oncolítico apresenta boas respostas terapêuticas, pois além do mecanismo comum, expressa a citocina GM-CSF com efeitos benéficos ao impedir crescimento e diferenciação celular neoplásico. As vacinas para câncer são feitas ao se obter células neoplásicas de um indivíduo e modificar o DNA destas células utilizando métodos específicos como radiação e reinserir a célula modificada no organismo fazendo nova exposição de antígeno para o sistema imunológico o que aumenta a supressão neoplásica¹⁰.

A terapia celular adotiva assemelha-se com os mecanismos das vacinas do câncer, mas nesse caso remove-se células T do indivíduo e modifica sua ação e as reintroduz esperando uma resposta imunológica específica e única para o processo neoplásico em ocorrência. Esse método permite um melhor controle da resposta imunológica devido a especificidade da resposta e o controle quantitativo das células¹¹.

Os efeitos colaterais reumatológicos carecem de ensaios clínicos e em sua maioria são descritos em relatos de casos. As principais manifestações encontradas são: Artralgias, vasculites, miosite e artrite inflamatória¹². Ainda não existe uma classificação específica e sólida acerca dos efeitos colaterais reumatológicos e o melhor manejo recomendado. Para resolver esse problema é necessário que existam mais relatos e estudos acerca dos efeitos colaterais imunoterápicos.

Esse artigo traz uma análise a partir da compilação de dados sobre câncer, imunoterapia, efeitos colaterais reumatológicos e seus desfechos baseado em estudos sistemáticos e ensaios clínicos.

2 METODOLOGIA

Foram pesquisados artigos que analisaram os efeitos reumatológicos em pacientes sob tratamento oncológico imunoterápico.

2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos estudos originais, do tipo ensaio clínico (aleatorizados ou não, controlados ou não), relatos de casos, estudos observacionais e revisões sistemáticas que apresentassem resultados referentes ao impacto dos efeitos dos tratamentos imunoterápicos oncológicos em relação às manifestações reumatológicas. Os demais critérios de inclusão foram: data da publicação do estudo entre janeiro de 2014 a fevereiro de 2020, terem sido realizados humanos adultos ou idosos, tanto do sexo masculino quanto feminino. Foram excluídos aqueles que não foram publicados na língua inglesa ou portuguesa

2.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A pesquisa dos artigos foi realizada na base de dados PubMed e SciELO, utilizando-se os termos *Immune-checkpoint, rheumatic disease, immunotherapy collateral effects, cancer immunotherapy, rheumatologic manifestations in immunotherapy*. No total foram encontrados 117.313 artigos.

Foram rejeitados os que apresentaram critério de exclusão e posteriormente filtrados os artigos por ensaio clínico, série de casos, meta análise, artigo de revisão e revisão sistemática. Realizou-se uma primeira avaliação, tendo por base os títulos e resumo dos artigos e posteriormente selecionados os artigos escolhidos para a formação do presente trabalho.

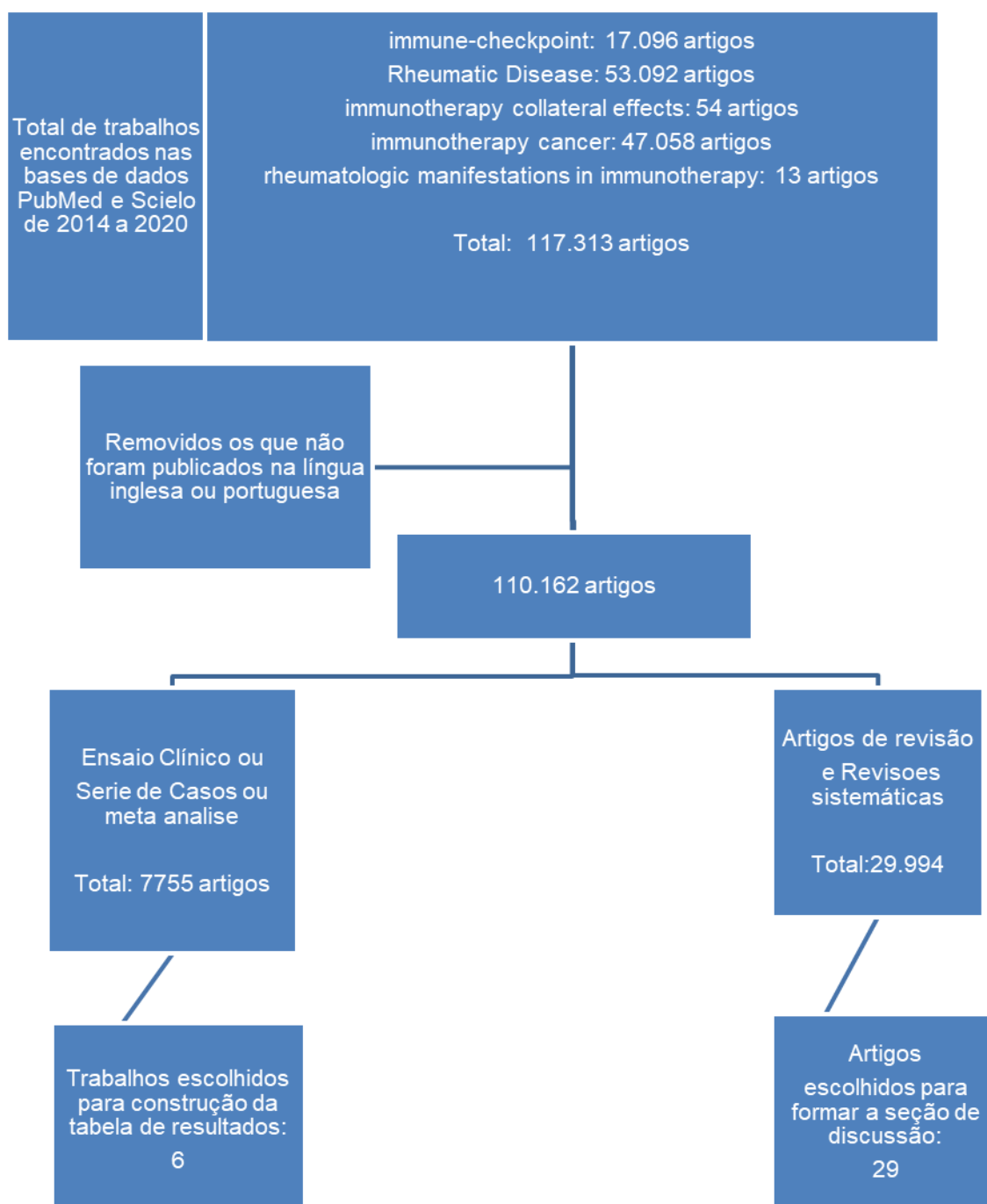


Figura 3 – Pesquisa realizada e resultados da seleção
Fonte: Elaborado pelo autor

2.3 SÍNTESE E COMPARAÇÃO DOS ESTUDOS

Foi realizada a síntese narrativa dos estudos selecionados, apresentando segundo as características das populações e das intervenções, número de participantes, tipo de câncer e efeitos reumatológicos.

Para as intervenções foram apresentados detalhes dos ensaios propriamente ditos como tipo de intervenção (caracterização do tratamento oncológico se unicamente imunoterapia ou associado a outros tratamentos) e dose.

3 RESULTADOS

Autor	Tipo de estudo	Imunoterapia	Tipo de câncer	Número de pessoas	dose	Efeito colateral
Holdi 2014	Ensaio Clínico	Ipilimumab + Bevacizumab	Melanoma Metastático	46	3mg/kg	13 (28%) apresentaram artralgia
Kwon 2014	Ensaio clínico	Ipilimumab + Radioterapia	Câncer de próstata metastático	399	10mg/kg	44 (11%) apresentaram artralgia
Garon 2014	Ensaio clínico (estudo de fase III, duplo cego e randomizado)	Ramucirumab + Docetaxel	Câncer de pulmão de células não pequenas	627	-	78 (12%) apresentaram mialgia 4 (1%) apresentaram artralgia
Brahmer 2015	Ensaio Clínico	Nivolumab	Celulas escamosas do pulmão	135	3mg/kg	5 (7%) apresentaram artralgia e 2 apresentaram mialgia
Belkhir 2017	Série de casos	Nivolumab + Pembrolizumab + Anti PDL1	melanoma metastático, carcinoma de células escamosas da vagina, adenocarcinoma endometrial, mesotelioma, adenocarcinoma de pulmão, câncer gástrico e adenocarcinoma de colón	10	-	6 (60%) apresentaram artrite reumatoide 4 (40%) apresentaram polimialgia reumática
Bass 2018	Série de casos	Ipilimumab + tremelimumab + nivolumab + pembrolizumab	Melanoma	4	10mg/kg	1 (25%) apresentou tenossinovite 3 (75%) apresentaram poliartrite

Quadro 1 - Resultados

Fonte: Elaborado pelo autor

O gráfico adiante apresenta os ensaios clínicos por total de pessoas cujo maiores efeitos colaterais, estatisticamente foi com o uso de Ipilimumab + Bevacizumab.

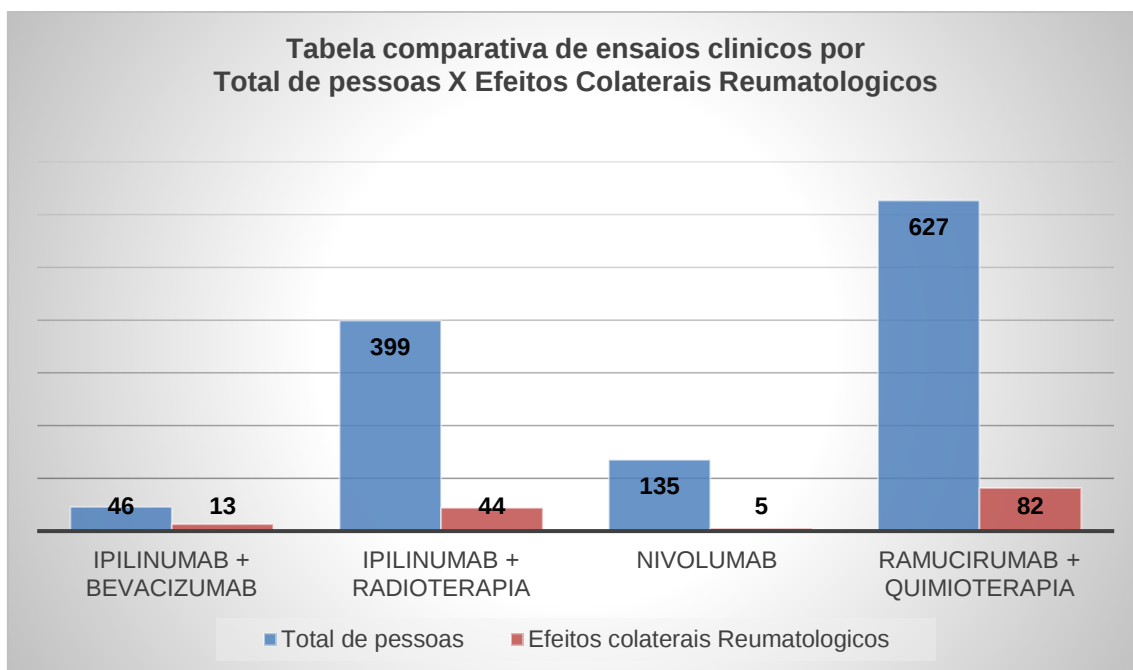


Gráfico 1 - Comparativo de ensaios clínicos por total de pessoas x efeitos colaterais reumatológicos

Fonte: Elaborado pelo autor

O gráfico 2 compara os efeitos colaterais reumatológicos descritos nos estudos seriados, demonstrando artrite reumatoide e poliartrite como os mais relatados.

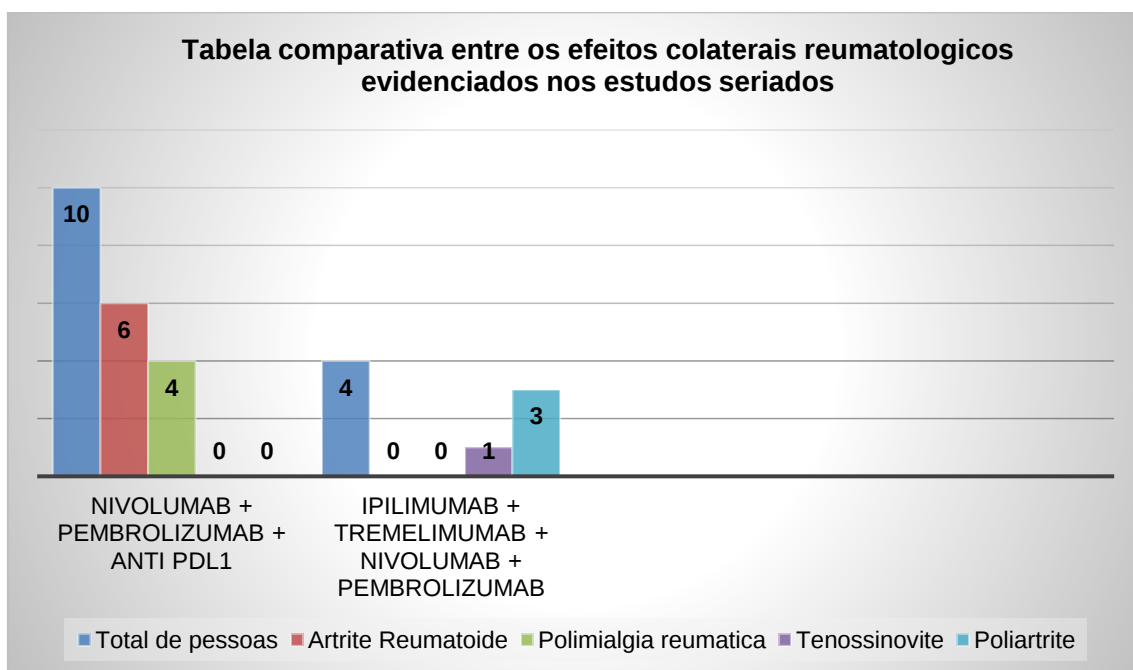


Gráfico 2 - Comparativo entre os efeitos colaterais reumatológicos evidenciados nos estudos seriados

Fonte: Elaborado pelo autor

A seguir, o gráfico 3 que engloba todas as manifestações reumatológicas associadas a imunoterapia oncológica e que foi descrito em ensaios clínicos, relatos de caso e casos seriados. A mialgia e artralgia foram os mais evidentes, em contrapartida a tenossinovite e polimialgia reumática parecem ser menos observadas.

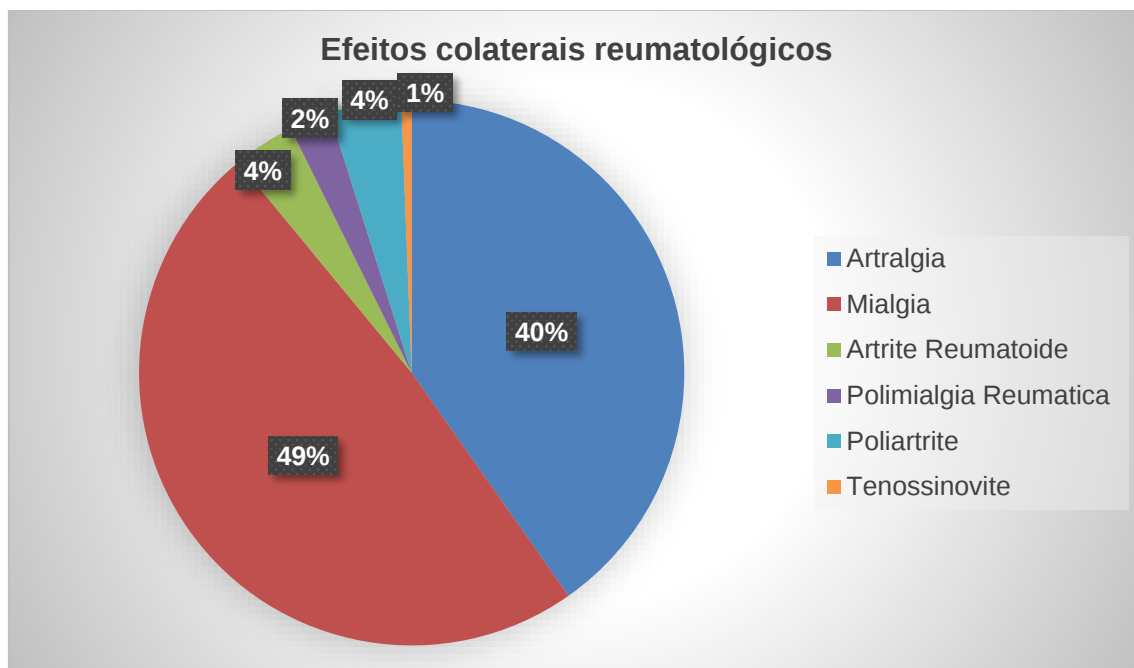


Gráfico 3 – Efeitos colaterais reumatológicos

Fonte: Elaborado pelo autor

4 DISCUSSÃO

Este estudo de revisão sistemática avalia e compila descobertas acerca das manifestações reumatológicas como efeito colateral de imunoterapia oncológica e suas implicações na prática. Essas manifestações são proporcionalmente ascendentes à medida que a imunoterapia evolui. Ensaaios clínicos que os descrevem de forma precisa e com associações entre o tipo de neoplasia, imunoterapia utilizada e manifestações reumatológicas são escassos, sendo uma das limitações durante as pesquisas. Atualmente, esses relatos têm sido mais bem descritos em estudos de casos seriados¹³. Em algumas ocasiões, nota-se que patologias reumatológicas, iniciadas durante o tratamento oncológico, podem ser interpretadas como decorrentes de uma síndrome paraneoplásica que é um termo utilizado quando sintomas em algum sistema orgânico, simultaneamente a um processo neoplásico, mas não causado por invasão direta no tecido que ele ocupa¹⁴. A síndrome paraneoplásica pode ocorrer em até 8% de pacientes com câncer¹⁵. Os critérios atuais para definir uma síndrome paraneoplásica são:

- a) Presença de câncer
- b) Apresentação clínica não relacionada ao sítio neoplásico ou alguma metástase
- c) Ausência de outras causas não neoplásicas
- d) Evolução paralela a neoplasia

É considerado como provável se 3 ou mais critérios forem preenchidos, para 2 ou 1 critério interpreta-se como possível. Muller¹⁶, identificou pacientes que desenvolveram polimialgia reumática e foi atribuído a síndrome paraneoplásica tiveram pouco resposta ao se utilizar glicocorticoides. Em contrapartida, ao se utilizar glicocorticoides em pacientes com polimialgia reumática prévia ou como efeito colateral a um tratamento apresentam melhor resposta deste quadro¹⁶. Essas manifestações devem ser avaliadas com cautela, principalmente no paciente sob imunoterapia e buscar se determinada manifestação ocorreu como efeito colateral¹⁷.

O algoritmo de Naranjo (Figura 4) é um questionário de fácil realização e interpretação que avalia a relação causal entre o uso de um medicamento e a

probabilidade de o efeito adverso ser decorrente dele em definida, provável, possível e duvidosa. As repostas são de sim/não/não sei para 10 perguntas que envolvem notoriedade, relação temporal, melhora ao remover, piora ao reintroduzir, causas alternativas, resposta à placebo, relação com a dose, história anterior de efeito colateral e evidencia subjetiva. A pontuação varia entre -4 até +13, sendo que os escores são divididos em 'duvidável' quando for < ou = a 0, 'possível' se entre 1 e 4, 'provável' entre 5 e 8, 'quase certo' se > ou = a 9 pontos¹⁸. Com isso, ela pode ser útil tanto na prevenção quanto para o rastreamento de etiologia em caso de intercorrência¹⁹.

Table I. ADR probability scale				
<i>To assess the adverse drug reaction, please answer the following questionnaire and give the pertinent score.</i>				
	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>Do not know</i>	<i>Score</i>
1. Are there previous <i>conclusive</i> reports on this reaction?	+1	0	0	
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0	
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a <i>specific</i> antagonist was administered?	+1	0	0	
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	+2	-1	0	
5. Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0	
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0	
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0	
8. Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0	
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in <i>any</i> previous exposure?	+1	0	0	
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0	
				Total score

Figura 4 – Algoritmo de Naranjo¹⁸

Fonte: Naranjo, Busto, Sellers, Sandor, Ruiz, Roberts et al.¹⁸

A maioria dos casos é resolvido após a interrupção da imunoterapia e podem ser utilizadas drogas para controle dos sintomas²⁰.

Os sintomas mais comuns descritos são artralgias e mialgias, especificamente poliartrites, tenossinovites e polimialgia reumática²¹. Ocorrências de Lúpus Induzido por Drogas, desenvolvimento da Síndrome de Sjögren e artrite inflamatória têm sido relatadas em pacientes tratados com nivolumab e ipilimumab²². No geral, os efeitos colaterais reumatológicos podem levar até vários dias a meses para ocorrer e o

manejo dos sintomas é longo, chegando até 6 meses. Bass²³, disserta acerca da duração dos sintomas e resposta de tratamento e corrobora que em algumas pessoas a imunoterapia no câncer pode gerar um estímulo genético de uma doença reumatológica ainda não manifestada, alguns pacientes deste estudo com maior probabilidade pré-teste para desenvolver doença reumatológica tiveram o aparecimento de sintomas mais rapidamente que do que em outros participantes, no entanto ainda persiste uma carência de estudos e definição fisiopatológica para se solidificar essa proposta²³. O desenvolvimento de fenótipos autoimunes parece estar associado ao se utilizar o PD-1, sendo relacionado com o desenvolvimento de Lúpus Induzido²⁴. Trabalhos utilizando ratos demonstraram que as mesmas vias para se obter a interação de PD-1 e sua ligante PDL-1 influenciam para se ocorrer doenças reumatológicas, uma vez que desenvolveram processos de autoimunidade como artrite reumatoide (15 mesma ref.). Alterações de membrana e solubilidade do receptor PD-1 nas células T também foram associados a uma chance maior de desenvolver manifestações reumatológicas em pacientes sob imunoterapia²⁵.

Mitchell²⁶ observou pacientes que evoluíram com manifestações reumatológicas enquanto utilizavam inibidor de PDL1. Esses pacientes foram tratados com 10 mg/dia de prednisona por 6 semanas e tiveram uma boa resposta para as ocorrências reumáticas²⁶. Em contrapartida, dados pré clínicos apontaram que o uso de glicocorticoides pode piorar a resposta de ativação e ação de linfócitos contra o câncer²⁷. O que se tem de consenso é a utilização de anti-inflamatórios não esteroidais e analgésicos para pacientes com apresentação leve de artralguas que são definidas por serem transitórias, unilaterais e pouca dor sendo relatada pelo paciente²⁸.

O trabalho interdisciplinar entre reumatologista e oncologista deve ocorrer assim que se identifica um sintoma reumatológico. Em conjunto, devem ser capazes de identificar a etiologia do sintoma, manter a qualidade de vida do paciente e garantir a continuidade do tratamento oncológico²⁹.

5 CONCLUSÃO

A imunoterapia é um tratamento em constante desenvolvimento. À medida que as taxas de sobrevida dos pacientes com câncer aumentam, um futuro otimista pode ser previsto. Estudos como meta-análises, ensaios clínicos e series de casos foram organizados em uma tabela e posteriormente construídos gráficos comparativos que demonstram as artralgias e mialgias como as manifestações reumatológicas mais frequentes e os imunoterápicos Ipilimumab e Nivolumab os mais utilizados. Estas descobertas são úteis para estudos mais amplos e que busquem avaliar, por exemplo, o uso de isolado de ipilimumab em pacientes oncológicos, categorizando o tipo de neoplasia, sexo, idade, tempo de tratamento e associar esses dados às manifestações reumatológicas observadas. Manifestações reumatológicas podem ser observadas em decorrência de síndromes paraneoplásicas ou uma ativação imunológica o que parece ser um desafio na identificação manifestações diretamente relacionadas a imunoterapia. O conhecimento e compreensão do algoritmo de Naranjo pode auxiliar o médico a elucidar a etiologia, assim como o trabalho multidisciplinar entre o oncologista e reumatologista. Esse cuidado integrado tem como objetivo menor exposição à toxicidade, iatrogenias e identificação precoce de intercorrências reumatológicas. Ainda não há consenso acerca do manejo destas manifestações, sendo que o uso de corticoides ainda é inconclusivo. Estudos que correlacionam manifestações reumatológicas que foram tratadas utilizando corticoides podem ajudar a elucidar a segurança e eficácia de sua utilização.

REFERENCIAS

1. MS/SVS/DASIS/CGIAE/Sistema de Informação sobre Mortalidade, 2019
2. MS/INCA/Estimativa de Câncer no Brasil, 2020.
3. Rezaei N, Aalaei-Andabili SH, Kaufman HL. Introduction on Cancer Immunology and Immunotherapy. *Cancer Immunology*. 2014.
4. Stanculeanu DL, Daniela Z, Lazescu A, Bunghez R, Anghel R. Development of new immunotherapy treatments in different cancer types. *J Med Life* [internet]. 2016 [citado 29 nov. 2020];9(3):240-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5154307/>
5. Chen L, Han X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future. *J Clin Invest*. 2015;125(9):84-3391.
6. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. (2012). Management of Immune-Related Adverse Events and Kinetics of Response With Ipilimumab. *Journal of Clinical Oncology*, 30(21), 2691–2697. doi:10.1200/jco.2012.41.6750
7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* [internet]. 2011 [citado 29 nov. 2020];144(5):646-74. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376230>
8. Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, Tatiparti K, Bhise K. et al. PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. *Frontiers in Pharmacology*. 2017;8:1-10. doi:10.3389/fphar.2017.00561 .
9. Santos ML, Quintilio W, Manieri TM, Tsuruta LR, Moro AFM. (2018). Advances and challenges in therapeutic monoclonal antibodies drug development. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;54(spe). doi:10.1590/s2175-97902018000001007
10. Sales GTM, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2020 [citado 26 out 2020]; 66(Suppl 1):s82-s90. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302020001300082&lang=pt#B16
11. Dine J, Gordon R, Shames Y, Kasler MK, Barton-Burke M. Immune Checkpoint Inhibitors: An Innovation in Immunotherapy for the Treatment and Management of Patients with Cancer. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2017;4(2):127-35. doi: 10.4103/apjon.apjon_4_17
12. Zsiros E, Tsuji T, Odunsi K. Adoptive T-Cell Therapy Is a Promising Salvage Approach for Advanced or Recurrent Metastatic Cervical Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(14):1521–22. doi:10.1200/jco.2014.60.6566

13. Cappelli LC, Shah AA, Bingham CO. Cancer immunotherapy-induced rheumatic diseases emerge as new clinical entities. *RMD Open*. 2016;2:17.
14. Lancaster E. Paraneoplastic Disorders. *Continuum Lifelong Learn Neurol*. 2015, 21, 452-75. doi:10.1212/01.con.0000464180.89580.88
15. Pelosof LC, Gerber DE Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85:838-54.
16. Muller S, Hider S, Helliwell T, Partington R, Mallen C. (2018). The real evidence for polymyalgia rheumatica as a paraneoplastic syndrome. *Reumatismo*. 2018;70(1):23. doi:10.4081/reumatismo.2018.1031
17. Manson G, Maria ATJ, Poizeau F. Worsening and newly diagnosed paraneoplastic syndromes following anti- PD-1 or anti- PD- L1 immunotherapies, a descriptive study. *J Immunother Cancer*. 2019; 7:337.
18. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I. et al. (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1981;30(2):239-45. doi:10.1038/clpt.1981.154
- 19- Nishimura H, Nose M, Hiai H. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity*. 1999;11:141–51.
20. Weber JS, Dummer R, Pril V, Lebbé C, Hodi FS. For the MDX010-20 Investigators: patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab. *Cancer*. 2013;119:1675–82.
21. Calabrese L, Velcheti V. Checkpoint immunotherapy: good for cancer therapy, bad for rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1-3.
22. Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, Albayda J, Manno RL, Haque U, et al. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:43-50.
23. Bass ASM. Arthritis after cancer immunotherapy: symptom duration and treatment response. *Arthritis Care Res*. 2018;71:362-6. doi: 10.1002/acr.23467.
24. Patsoukis k, Wang Q, Strauss L, Boussiotis VA. Revisiting the PD-1 pathway. *Sci Advances*. 2020; 6(38): eabd2712.
25. Ceeraz S, Nowak EC, Burns CM, et al. Immune checkpoint receptors in regulating immune reactivity in rheumatic disease. *Arthritis Res Ther*. 2014; 16:469.
26. Mitchell EL, Lau PKH, Khoo C. Rheumatic immune- related adverse events secondary to anti- programmed death-1 antibodies and preliminary analysis on the impact of corticosteroids on anti- tumour response: a case series. *Eur J Cancer*. 2018;105:88-102.

27. Draghi A, Borch TH, Radic HD. Differential effects of corticosteroids and anti-TNF on tumor- specific immune responses: implications for the management of irAEs. *Int J Cancer*. 2019;145:1408-13.
28. Narváez J, Juárez- López P, LLuch J. Rheumatic immune- related adverse events in patients on anti- PD-1 inhibitors: fasciitis with myositis syndrome as a new complication of immunotherapy. *Autoimmun Ver*. 2018;17:1040-5.
29. Kostine M, Finckh A, Bingham CO, Visser K, Leipe k, Schulze-Koops H et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2020. Epub. doi:10.1136/ annrheumdis-2020-21713