

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Nefrotoxicidade dos inibidores de pontos de controlo imunológico utilizados na imunoterapia oncológica

Rosa Adriana Ferreira de Sá

M

2022



ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Nefrotoxicidade dos inibidores de pontos de controlo imunológico utilizados na imunoterapia oncológica

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Rosa Adriana Ferreira de Sá

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS) – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Número de estudante: 201708446

Endereço eletrónico: up201708446@up.pt

Orientador: Doutor Jorge Malheiro

Assistente graduado hospitalar de Nefrologia – Centro Hospitalar Universitário do Porto

Afiliação: Professor Auxiliar Convidado do ICBAS – Universidade do Porto

Endereço: jjorgemalheiro@gmail.com

Junho, 2022

Rosa Adriane Ferreira de S.

Assinatura da Estudante

Jup Nelsons

Assinatura do Orientador

Junho, 2022

Agradecimentos

Ao meu orientador, Doutor Jorge Malheiro, pela disponibilidade, pela prontidão no esclarecimento de dúvidas e pelo apoio à redação deste documento.

Aos meus pais, por me proporcionarem a oportunidade de estudar medicina.

Ao João, pelo apoio incondicional.

Resumo

Introdução: Os inibidores de pontos de controlo imunológico constituem uma das maiores armas terapêuticas da atualidade, no tratamento de neoplasias com elevada agressividade. Correspondem a anticorpos monoclonais, que têm como alvo os pontos de controlo imunológico, nomeadamente o CTLA-4 e o eixo PD-1/PD-L1, que quando bloqueados, levam a uma sobreativação das células T, que ganham maior capacidade de reconhecimento das células tumorais, eliminando-as. Contudo, estes agentes não são isentos de toxicidade, sendo responsáveis por várias reações adversas imunomediadas, com atingimento de qualquer órgão ou tecido, entre os quais se inclui o rim.

Objetivos: Compreender as patologias nefrológicas e principais mecanismos de ação subjacentes à nefrotoxicidade dos inibidores de pontos de controlo imunológico, com compilação de achados clínicos e analíticos e uniformização dos procedimentos a ter na abordagem e tratamento do doente, após o diagnóstico.

Métodos: Revisão bibliográfica com recurso à plataforma *MEDLINE-Pubmed*, com inclusão dos artigos originais relevantes publicados entre 2001 e 2021, escritos em língua inglesa. Foram também incluídos artigos de revisão bibliográfica, pela sua pertinência e contributo para o tema em estudo.

Conclusão: Verificou-se um aumento dos casos reportados de nefrotoxicidade induzida pelos inibidores de pontos de controlo imunológico, em que a lesão renal aguda associada a nefrite intersticial aguda é o tipo de lesão preponderante. Contudo, os achados clínicos e analíticos desta síndrome são inespecíficos, e os biomarcadores aprovados disponíveis são escassos, assumindo-se o tempo prolongado entre o início da terapêutica e o aparecimento de sintomas, a ocorrência concomitante ou prévia de reações adversas imunomediadas extrarrenais e o tratamento conjunto com inibidores da bomba de protões, anti-inflamatórios não esteróides e antibióticos, como pistas para o diagnóstico. Outro tipo de nefrotoxicidade importante é a patologia glomerular, entre os quais se destaca a doença de lesões mínimas, nefropatia por IgA, glomeruloesclerose segmentar e focal, doença de *Goodpasture*, vasculites e glomerulonefrite mediada por imunocomplexos. Documentaram-se também alterações hidroeletrolíticas e ácido-base. Quanto à abordagem diagnóstica e terapêutica, a maioria dos autores rege-se por diferentes *guidelines*, não havendo ainda uma uniformização dos procedimentos a ter perante a suspeita de uma lesão renal induzida por estes agentes. Na generalidade dos casos, a biópsia renal é protelada, e a terapêutica realizada empiricamente, com suspensão do fármaco nefrotóxico e administração de corticoterapia.

Palavras-chave: inibidores de pontos de controlo imunológico; nefrotoxicidade; imunoterapia; lesão renal aguda; reações adversas imunomediadas

Abstract

Introduction: The immune checkpoint inhibitors are one of the greatest therapeutic weapons in the treatment of a wide variety of highly aggressive cancers. They are monoclonal antibodies which target proteins known as “immune checkpoints”, such as CTLA-4 and the PD-1/PD-L1 axis which, when blocked, lead to an overactivation of T cells, promoting their ability to recognize and eliminate tumor cells. However, these agents are not devoid of toxicity, giving origin to a series of immune-related adverse events, affecting any organ or tissue, including the kidney.

Objectives: To comprehend the main nephrological pathologies and mechanisms of action underlying the nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors, with a compilation of clinical and analytical findings and standardization of the procedures to have in the approach and management of the patient after diagnosis.

Methods: Literature review using the MEDLINE-Pubmed platform, including the relevant original articles published between 2001 and 2021, written in English. Review articles were also included, due to their relevance and contribution to the topic.

Conclusion: There has been an increasing incidence of immune checkpoint inhibitors induced nephrotoxicity reported, in which acute kidney injury associated with acute interstitial nephritis is the predominant type of lesion. Some characteristics that may point towards this diagnosis are the prolonged time between the start of therapy and the appearance of symptoms, the concomitant or previous occurrence of extrarenal immune-related adverse events and the treatment with proton pump inhibitors, non-steroidal anti-inflammatory drugs or antibiotics, known to be acute interstitial nephritis enhancers. However, approved biomarkers that can provide an early diagnosis are scarce and still in development. The literature also reported glomerular disease associated with this type of drugs, such as the minimal change disease, IgA nephropathy, Goodpasture's disease, segmental and focal glomerulosclerosis, vasculitis and immune complex-mediated glomerulonephritis. Hydroelectrolyte and acid-base changes are also described. Regarding the diagnostic and therapeutic approach, most authors follow different guidelines, and there is still no standardization of procedures when kidney injury induced by this agents is suspected. In most cases, renal biopsy is not an option, and the therapy is done empirically, with suspension of immune checkpoint inhibitor and administration of corticosteroid therapy.

Keywords: Immune Checkpoint Inhibitors; Nephrotoxicity; Immunotherapy; Acute kidney Injury; Immune-related adverse events

Lista de abreviaturas

AINE – Anti-inflamatórios não esteróides
APC – Células Apresentadoras de Antígeno
CPNPC - Carcinoma do Pulmão Não Pequenas-Células
CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*
CTLA-4 - Antígeno 4 ligado a linfócitos T citotóxicos
DAI - Doença autoimune
DLM – Doença de Lesões Mínimas
DM – Diabetes Mellitus
ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*
GESF – Glomerulonefrite esclerosa segmentar e focal
GN – Glomerulonefrite
GNM- Glomerulonefrite Membranosa
IBP – Inibidor da bomba de prótons
IPCI – Inibidores de Pontos de Controlo Imunológico
KDIGO - *Kidney Disease: Improving Global Outcomes Work Group*
LRA – Lesão Renal Aguda
LRA – IPCI – Lesão Renal Aguda associada a inibidores de pontos de controlo imunológico
MHC - Complexo Major de Histocompatibilidade
NCCN - *National Comprehensive Cancer Network*
NIA - Nefrite intersticial aguda
NK – *Natural Killer*
NTA – Necrose tubular aguda
ORR - *Overall response rate*
OS - *Overall survival*
PCR – Proteína C reativa
PD-1 - Proteína 1 de morte celular programada
PD-L1 – Ligante da Proteína 1 de morte celular programada
PFS - *Progression free-survival*
RAI – Reações Adversas Imunomediadas
TCR – Recetores específicos de células T
TFGe – Taxa de filtração glomerular estimada
TSH – Terapêutica de substituição Renal

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iii
Lista de abreviaturas	iv
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	2
3. METODOLOGIA	2
4. INIBIDORES DE PONTOS DE CONTROLO IMUNOLÓGICO	2
4.1. Pontos de controlo imunológico nas células T	2
4.1.1. CTLA-4	3
4.1.2. PD-1 e PD-L1	3
4.2. Características dos inibidores de pontos de controlo imunológico	4
4.2.1. Farmacocinética e farmacodinâmica	4
4.2.2. Resistências	5
5. REAÇÕES ADVERSAS IMUNOMEDIADAS	6
6. NEFROTOXICIDADE ASSOCIADA A INIBIDORES DE PONTOS DE CONTROLO IMUNOLÓGICO	8
6.1. Lesão renal aguda	9
6.1.1. Fatores de risco para desenvolvimento de lesão renal aguda induzida por inibidores de pontos de controlo imunológico	10
6.1.2. Lesão renal aguda associada a inibidores de pontos de controlo imunológico e induzida por nefrite intersticial aguda	11
6.1.3. Lesão renal aguda associada a inibidores de pontos de controlo imunológico e induzida por necrose tubular aguda	13
6.1.4. Mecanismos de lesão envolvidos na lesão renal aguda associada a inibidores de pontos de controlo imunológico	13
6.2. Glomerulopatias	14
6.2.1. Síndrome Nefrítica Aguda/Insuficiência Renal Rapidamente Progressiva.....	15
6.2.2. Síndrome Nefrótica	17
6.2.3. Mecanismos de lesão glomerular induzidos por inibidores de pontos de controlo imunológico.....	18
6.3. Distúrbios hidroeletrólíticos	18
6.4. Distúrbios ácido-base	19
7. ABORDAGEM DIAGNÓSTICA À NEFROTOXICIDADE POR INIBIDORES DE PONTOS DE CONTROLO IMUNOLÓGICO 19	
8. GESTÃO DO DOENTE COM NEFROTOXICIDADE INDUZIDA POR INIBIDORES DE PONTOS DE CONTROLO IMUNOLÓGICO	20

8.1.	Readministração de inibidores de pontos de controlo imunológico após ocorrência de LRA induzida por estes agentes	22
9.	BIOMARCADORES DE NEFROTOXICIDADE INDUZIDA POR INIBIDORES DE PONTOS DE CONTROLO IMUNOLÓGICO	23
10.	O DOENTE TRANSPLANTADO E A TERAPÊUTICA COM INIBIDORES DE PONTOS DE CONTROLO IMUNOLÓGICO 23	
11.	CONCLUSÃO	24
12.	BIBLIOGRAFIA	26

1. INTRODUÇÃO

Os inibidores de pontos de controlo imunológico (IPCI) constituem uma das novas terapêuticas da imunoterapia oncológica, em doentes com neoplasias de elevada agressividade, como o melanoma metastático, cancro do pulmão não-pequenas células (CPNPC), carcinoma do urotélio, carcinoma de células renais, entre outros, melhorando, significativamente, o prognóstico.^{1,2} Recentemente, o seu uso começou a ser testado em neoplasias genitourinárias raras, com elevada refratariedade à terapêutica convencional, mostrando uma boa resposta.³

Os IPCI correspondem a anticorpos monoclonais, que têm como alvo os “pontos de controlo imunológico”, conhecidos na literatura anglo-saxónica como *checkpoint inhibitors*, que constituem moléculas de carácter inibitório, localizadas na superfície celular. Os mais estudados na literatura e alvos de terapêutica farmacológica dirigida são o antígeno 4 ligado a linfócitos T citotóxicos (CTLA-4), o ligante da proteína 1 de morte celular programada (PD-L1) e a proteína 1 de morte celular programada (PD-1) que, quando bloqueados, levam a uma sobreativação das células T do sistema imune, permitindo-lhes uma maior capacidade de reconhecimento das células tumorais, eliminando-as.⁴⁻⁶ Atualmente, encontram-se aprovadas várias classes de IPCI pela *Food and Drug Administration* (FDA), nomeadamente, anticorpos Anti-CTLA-4 (*Ipilimumab*), anticorpos anti-PD-1 (*Cemiplimab*, *Nivolumab* e *Pembrolizumab*), e anticorpos anti-PD-L1 (*Atezolizumab*, *Avelumab* e *Durvalumab*).¹

Apesar da eficácia comprovada, a sobreativação do sistema imune que resulta do uso dos IPCI é responsável por uma série de fenómenos de autoimunidade, denominados de reações adversas imunomediadas (RAI), com atingimento de vários órgãos-alvo, entre os quais o rim.^{1,7} No contexto do tratamento oncológico, em que frequentemente se associam as terapêuticas convencionais aos IPCI, é de extrema importância diagnosticar precocemente a nefrotoxicidade provocada por estes agentes, de forma a preservar a função renal, essencial à continuidade dos vários tipos de tratamento.⁷

Embora a nefrotoxicidade inicialmente documentada na literatura para estes agentes seja de cerca de 2 a 5% de todas as RAI conhecidas⁸, sendo a lesão renal aguda (LRA) o fenótipo mais frequente, pensa-se que este seja um valor subestimado, quer por erros de diagnóstico quer por diagnósticos não reportados.^{9,10} Com o aumento dos estudos nesta área, verificou-se uma elevação considerável das taxas de incidência e uma diversificação das RAI com atingimento renal, com a documentação de doenças glomerulares e alterações hidroeletrólíticas.^{1,10,11}

No que diz respeito à gestão dos doentes, ainda não é consensual qual a melhor abordagem a ter perante a suspeita de uma RAI nefrológica, pelo facto deste tipo de lesões resultar em alterações

clínicas e analíticas inespecíficas. Por este motivo, a estratégia terapêutica é, na maioria das vezes, decidida empiricamente, o que se traduz, em alguns casos, em diagnósticos errados, com perda de função renal irreversível.^{1,7,12}

2. OBJETIVOS

Dadas as lacunas evidentes nesta área do conhecimento, os principais objetivos desta revisão bibliográfica centram-se na compreensão das patologias nefrológicas e principais mecanismos de ação subjacentes à nefrotoxicidade dos IPCI; na compilação de achados clínicos e analíticos que permitam um diagnóstico precoce das lesões; na uniformização da abordagem ao doente após o diagnóstico de patologia nefrológica derivada dos IPCI, incluindo o *timing* e a melhor terapêutica a instituir; na análise das implicações do tratamento com IPCI no doente com transplante renal e, por fim, na análise de perspectivas futuras à investigação nesta área em particular.

3. METODOLOGIA

Foi executada uma revisão bibliográfica referente à temática nefrotoxicidade e IPCI, recorrendo à plataforma *MEDLINE-Pubmed*. A pesquisa teve em conta as palavras-chave, focando essencialmente os assuntos major “Nephrotoxicity” e “Immune checkpoint inhibitors”. Todos os artigos relevantes entre 2001 e 2021, escritos em língua inglesa, foram incluídos na análise. Consultaram-se, maioritariamente, artigos originais, incluindo ensaios, quer em humanos, quer em animais. Foram também incluídos artigos de revisão bibliográfica, pela sua pertinência e contributo para o tema em estudo.

4. INIBIDORES DE PONTOS DE CONTROLO IMUNOLÓGICO

4.1. Pontos de controlo imunológico nas células T

A célula T, pela sua capacidade de citotoxicidade dirigida a antígenos, tem sido grande objeto de estudo no âmbito da imunoterapia oncológica.⁶ A imunidade mediada por estas células, nomeadamente pelos linfócitos T citotóxicos, é regulada a diversos níveis, quer por moléculas co-estimulatórias presentes na maquinaria celular, quer por estímulos inibitórios, nos pontos de controlo imunológico. Desta forma, num processo normal de deteção e resposta a um antígeno exógeno, esta estimulação inibitória, permite manter a tolerância a antígenos considerados normais (*self*), impedindo, desta forma, uma resposta imune aberrante e a ocorrência de fenómenos de autoimunidade.⁴

Os principais pontos de controlo imunológico conhecidos são o CTLA-4, o PD-1 e o PD-L1. Existem outros, atualmente em fase de ensaios clínicos, mas para efeitos desta revisão focar-se-á somente nos acima mencionados.

4.1.1. CTLA-4

O CTLA-4 foi o primeiro ponto de controlo imunológico a ser descoberto e, por isso, o primeiro alvo de intervenção farmacológica. É expresso exclusivamente pelas células T quiescentes que se encontram localizadas nos gânglios linfáticos e tem a função de regular a sua amplitude de ativação, perante a apresentação de um antígeno.^{2,4,5}

No microambiente tumoral, as células apresentadoras de antígeno (APC), captam e processam antígenos tumorais específicos, acoplando-os a moléculas do complexo major de histocompatibilidade (MHC), para transporte. De seguida, as APC migram para áreas dependentes de células T, nos gânglios linfáticos, estabelecendo a ligação dos antígenos a recetores específicos nas células T (TCR). A interação dos TCR com as APC, leva a uma estimulação de duas moléculas co-estimulatórias (CD8 e, posteriormente, CD3), que promovem a ativação intracelular, com produção de citocinas, proliferação, diferenciação e sobrevivência das células T. Por outro lado, a interação TCR-APC estimula também a produção de CTLA-4, que migra para a superfície da célula T, competindo com o recetor co-estimulatório CD28, pela ligação aos recetores CD80/86 (também designados de ligantes B7-1 e B7-2, respetivamente) presentes na APC, levando a um estímulo co-inibitório e anergia da célula T.^{4,5,7}

4.1.2. PD-1 e PD-L1

O recetor PD-1 é expresso nas células T ativadas “exaustas”, isto é, sujeitas a um estado de ativação crónico, nas células B e células *Natural Killer* (NK), enquanto um dos seus ligantes, PD-L1, é expresso noutras células do organismo (células epiteliais, endoteliais, fibroblásticas reticulares, ilhéus pancreáticos, astrócitos e neurónios),^{2,7} e também por uma grande variedade de células tumorais.¹³ A expressão do outro ligante, PD-L2, ocorre, sobretudo, nas APC.²

Nos tecidos periféricos, a célula T ativada é bloqueada quando ocorre a ligação do seu PD-1 ao PD-L1 da célula tumoral correspondente, permitindo a sua sobrevivência. O papel imunossupressor executado pelo eixo PD-1/PD-L1 ocorre tanto através da apoptose das células T específicas de antígeno presentes nos gânglios linfáticos, como pela inibição da apoptose das células T reguladoras (*Tregs*).^{4,13}

4.2. Características dos inibidores de pontos de controlo imunológico

No microambiente tumoral, as células tumorais têm a capacidade de alterar o seu fenótipo, por diminuição e modificação de antígenos expressos à sua superfície, ou por expressão de pontos de controlo imunológico, mimetizando os de uma célula normal e criando, desta forma, mecanismos de evasão ao seu reconhecimento pelas células T.¹ À luz deste conhecimento, a imunoterapia oncológica tem evoluído na última década, pelo facto de permitir a modulação do sistema imune, de forma a aumentar a sua capacidade de reconhecimento e eliminação deste tipo de células.⁷

O primeiro IPCI a ser aprovado, em 2011, pela FDA, foi o *ipilimumab*, um anticorpo anti-CTLA-4, em doentes com melanoma em estadió terminal, dado os resultados obtidos num ensaio clínico de fase III em doentes com melanoma metastático, onde se demonstrou uma melhoria na sobrevivência média em 3 meses.^{1,15}

Mais tarde, em 2014, foram aprovados os anticorpos anti-PD-1 (*pembrolizumab* e *nivolumab*), inicialmente, para tratamento de melanoma metastático e, posteriormente, no tratamento de CPNPC.¹ Estes IPCI mostraram também boa atividade noutros tipos de neoplasias como no carcinoma urotelial, neoplasias da cabeça e pescoço, linfoma de *Hodgkin*, e carcinoma colorretal com instabilidade de microssatélites ou com fenómenos de *mismatch repair*.¹⁶ O *pembrolizumab* mostrou inclusive ser eficaz e seguro em doentes com neoplasias pulmonares com *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* grau 2, passando a estar recomendado nestes doentes, que representam uma proporção significativa da população com este tipo de neoplasia.¹⁷

Desde 2016, foram também aprovados anticorpos anti-PD-L1 (*atezolizumab*, *durvalumab* e *avelumab*), sobretudo para tratamento de neoplasias pulmonares avançadas⁷, sendo que o *durvalumab* e o *avelumab* têm também sido estudados no âmbito da terapêutica de carcinomas uroteliais metastizados, não tendo ainda mostrado vantagem significativa a nível de sobrevivência relativamente à terapêutica convencional.¹⁸

4.2.1. Farmacocinética e farmacodinâmica

O princípio básico da ação dos IPCI é a sua ligação aos pontos de controlo imunológico nas células tumorais, bloqueando-os, o que potencia o reconhecimento e amplifica a resposta das células T.¹⁴

Os IPCI são imunoglobulinas humanizadas de tipo IgG1 (exceto os anti-PD-1 que são de tipo IgG4). Apesar das suas diferenças, estes fármacos têm propriedades farmacocinéticas semelhantes, e partilhadas por outros anticorpos monoclonais usados na prática clínica.^{1,7,19}

Apresentam um longo tempo de semivida (2 a 3 semanas), à exceção do *avelumab*, que é de 1 semana¹, e que pode ser explicado pelo facto do recetor Fc neonatal (FcRN) prevenir a degradação

intracelular destes fármacos.¹⁹ Após administração endovenosa, os IPCI apresentam várias vias de distribuição e metabolização. Como se ligam extensivamente a antígenos-alvo quer no plasma, quer nos tecidos, a quantidade de IPCI livre em circulação diminui, o que aumenta o volume de distribuição. A distribuição para o compartimento intersticial, tecidos periféricos e tecidos-alvo ocorre por convecção, sendo que a magnitude deste fenómeno é dependente da perfusão e permeabilidade endotelial. O tempo para que atinjam o estado estacionário varia entre 4-18 semanas, conforme o IPCI.^{1,19}

Os IPCI não são eliminados a nível hepático ou renal, mas por degradação proteolítica não-específica, no plasma e tecidos periféricos. Esta *clearance* é dependente do tempo e é linear, de uma maneira geral, para todas as classes. Os IPCI são também catabolizados quando se ligam ao recetor-alvo de superfície, sofrendo endocitose e proteólise lisossomal. Outra forma de eliminação é a formação de anticorpos anti-IPCI, que facilita a degradação endocítica.¹

4.2.2. Resistências

Apesar do prolongamento da sobrevivência associado ao uso de IPCI, na verdade verifica-se uma elevada taxa de doentes com recidiva e/ou progressão da neoplasia de base. Pela análise da literatura, os principais tipos de resistência envolvidos na terapêutica com IPCI são a resistência primária, em que o fármaco nunca atinge o efeito pretendido, e a resistência adquirida, em que se verifica uma resposta inicial, mas eventualmente a neoplasia torna-se refratária à ação terapêutica destes fármacos.^{5,20}

4.2.2.1. Mecanismos de resistência primária

Com a abrangência do uso de IPCI a várias neoplasias, um dos principais fatores contributivos para a grande variedade de taxas de resistência é o tipo de neoplasia envolvida.⁵

Desta forma, têm sido estudados biomarcadores preditivos de resistências, estando já em análise vários tipos de biomarcadores intrínsecos às células tumorais. Entre eles, encontra-se a expressão de PD-L1 na superfície das células tumorais, onde uma menor intensidade da expressão deste recetor, está associada a uma maior resistência aos IPCI. Isto pode ser justificado pela fisiologia da resposta imune em que, quanto maior o número de PD-L1 expressos nas células, maior a estimulação linfocítica e, consequentemente, maior é o reconhecimento das células tumorais pelo recetor PD-1, presente nas células T. Assim, quanto maior a expressão tumoral de PD-L1, maior capacidade de resposta terá a terapêutica com um inibidor do eixo PD-1/PD-L1.⁵

A taxa de mutação das células tumorais constitui outro fator inerente à resistência aos IPCI. Quanto maior for a carga mutacional, maior a capacidade de gerar neoantígenos e consequentemente, maior o reconhecimento pelo sistema imune. Assim, um IPCI da classe dos

anti-CTLA-4, pelo seu mecanismo de ação, terá uma maior capacidade de resposta nos tumores em que esta condição se verifique.^{5,21}

As neoplasias que contenham mutações intrínsecas que levem à interrupção das cascatas de sinalização, também conferem maior resistência aos IPCI. As células tumorais em que este fenómeno ocorra levam à diminuição da expressão de IFN- γ , uma das citocinas com maior influência na iniciação e manutenção da resposta antitumoral.^{20,21} Por outro lado, as neoplasias em que há diminuição da expressão de MHC, dos tipos I e II, levam a um menor grau de apresentação de antígenos. Desta forma, uma sobrestimulação do sistema imune pelos IPCI não irá resultar numa elevada taxa de resposta, porque o reconhecimento das células tumorais já é deficitário em condições normais.^{5,20,21}

Outros mecanismos envolvidos, mas menos estudados, são as alterações epigenéticas a nível tumoral e o tipo de microbioma, em que se tem verificado que a presença de *Bacteroides fragilis*, está associada a melhores taxas de atuação dos anti-CTLA-4. Contudo, o seu contributo para a resistência aos IPCI ainda não é totalmente compreendido.^{5,21}

4.2.2.2. Mecanismos de resistência adquirida

O conhecimento científico deste tipo de resistência é muito limitado. Sabe-se que ambos os tipos de resistência podem partilhar vias comuns, contudo, pensa-se que o principal mecanismo subjacente seja a aquisição de mutações em vias críticas envolvidas na resposta ao bloqueio de pontos de controlo imunológico. É necessária a realização de mais estudos nesta área, uma vez que uma parte importante das resistências conhecidas se enquadram neste subtipo.⁵

5. REAÇÕES ADVERSAS IMUNOMEDIADAS

O uso de IPCI no combate a neoplasias agressivas constitui, desde a última década, uma grande arma terapêutica no domínio da imuno-oncologia. Contudo, a ocorrência de RAI leva à lesão de uma série de órgãos-alvo, sendo os mais comumente afetados a pele, o trato gastrointestinal e o sistema endócrino.^{1,12,22}

A nível da pele, as reações mais comumente documentadas são exantemas com ou sem prurido associado, ocorrendo geralmente após 2 a 3 semanas do início do tratamento, e não variando significativamente com o IPCI usado.^{7,15,23}

A diarreia e a colite são as manifestações gastrointestinais mais associadas, ocorrendo cerca de 6 a 7 semanas após início do IPCI, e mais frequentemente associadas à classe anti-CTLA-4.^{7,23}

As manifestações endócrinas, ao contrário das previamente referidas, tendem a ser permanentes no tempo, e incluem disfunção tiroideia, sendo o hipotireoidismo o fenótipo mais

frequente, para além da hipofisite, insuficiência adrenal primária e Diabetes Mellitus tipo 1. O hipotireoidismo e a DM tipo 1 encontram-se mais associados a terapêutica com anti-PD-1, enquanto a hipofisite é mais frequente em doentes sob terapêutica com anti-CTLA-4. Nestes doentes, a crise adrenal que surja no contexto da insuficiência adrenal primária é rara, e não tem uma etiologia esclarecida, nem uma classe de IPCI mais frequentemente associada a estes casos.²³

A toxicidade pulmonar inclui pneumonite, particularmente em doentes com terapêutica combinada e em doentes com neoplasia pulmonar, sendo mais frequentemente associada aos anti-PD-1.²³

A nível sistémico, as RAI mais frequentes são a fadiga, normalmente de carácter ligeiro, e mais comumente associada a anti-CTLA-4 ou terapêutica combinada.²³

Outros tipos de atingimento incluem as artralguas, toxicidade ocular, anemia e alterações cardíacas, que ocorrem em menos de 1% dos casos.²³

As RAI normalmente ocorrem após semanas a meses do início da terapêutica, podendo até iniciar-se após a suspensão do IPCI, sendo o diagnóstico feito após exclusão de causas infecciosas ou inflamatórias.^{1,23,24} Num estudo que tentou encontrar os fatores preditivos de desenvolvimento de uma RAI em doentes sob terapêutica com anti-PD-1 e anti-CTLA-4, verificou-se um aumento da incidência mais evidente nos doentes com doença autoimune (DAI) subjacente, nos doentes sob terapêutica com anti-CTLA-4 e nos indivíduos com anomalias da função renal. Verificou-se também a existência de alguns fatores protetores, nomeadamente a corticoterapia concomitante ao tratamento com IPCI.²⁵

Nos casos em que as RAI estão associadas ao uso de antagonistas do eixo PD-1/PD-L1, pensa-se que o facto de ocorrerem mesmo após a suspensão do IPCI, pode se dever à taxa de ocupação do recetor PD-1 nas células T em *plateau* (cerca de 80%) durante 90 dias, após dose única de IPCI, apesar de uma semi-vida de 12-20 dias.¹⁰ Num estudo que tentou caracterizar os doentes que têm RAI sob terapêutica com anti-PD-1 (*nivolumab* e *pembrolizumab*), o que se verificou foi que as RAI de grau 2 ou superior, segundo o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), eram sobretudo de atingimento renal, hipotireoidismo, alteração das transaminases, pneumonite e colite. Os doentes com carcinoma de células renais mostraram maior propensão a ter lesão renal do que os doentes com outros tipos de neoplasias primárias. Já os doentes com CPNPC, desenvolveram mais pneumonites que os restantes. O hipotireoidismo manifestou-se sobretudo nos doentes com linfoma de *Hodgkin* e carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço. Concluiu-se assim que a localização do tumor primário ou metástases pode ajudar na previsão do tipo de RAI mais comum em doentes tratados com inibidores de PD-1.²⁶ Num estudo espanhol, que incluiu 102 doentes pertencentes a um hospital universitário, a maioria sob tratamento com *nivolumab* (n=52) e *pembrolizumab* (n=35), ocorreram RAI em 87 doentes, dos quais 11 experienciaram maior

severidade. As mais frequentes foram queixas gastrointestinais, seguidas de tiroidopatia e alterações musculoesqueléticas. A incidência de alterações musculoesqueléticas foi maior que o reportado em estudos anteriores, sobretudo artralgia inflamatória/artrite com atingimento oligoarticular, e miosite.²⁷

Normalmente, as RAI têm severidade elevada sobretudo quando associadas a terapêutica com anti-CTLA-4, pelo facto de intervirem num estadio mais precoce de ativação das células T, ou então, quando associadas a terapêutica combinada de anti-CTLA-4 com anti-PD-1.¹ A ocorrência de certas toxicidades pode variar consoante o tipo de neoplasia, o agente usado e a suscetibilidade do indivíduo. Os anti-CTLA-4 estão mais associados ao aparecimento de colite, hipofisite e exantemas, no contexto do tratamento de melanomas, enquanto que os anti-PD-1, mais usados para tratamento de CPNPC e carcinoma de células renais, se encontram comumente envolvidos nos casos de pneumonite, tiroidite e artralgias.²³

Por outro lado, alguns estudos demonstram que o surgimento de RAI, independentemente do local e do tipo de tumor estão associadas a uma melhoria da *overall response rate* (ORR), *overall survival* (OS) e *Progression free-survival* (PFS), quando se usam IPCI da classe anti-PD-1 e anti-PD-L1 em monoterapia, em neoplasias metastáticas avançadas.^{28,29} A taxa de resposta é ainda mais favorável nos doentes que têm manifestações radiológicas associadas, como, por exemplo, pneumonite.³⁰

Apesar de nos estudos iniciais a nefrotoxicidade ocorrer numa minoria dos doentes, com o alargamento do uso destes agentes a vários tipos de neoplasias, tem-se verificado um aumento das RAI com atingimento renal, em que a LRA causada por nefrite intersticial aguda (NIA), é o tipo de lesão mais frequente.¹ Cerca de 2% dos doentes experienciam toxicidade renal após introdução de anti-CTLA-4 ou anti-PD-1, subindo este valor para os 5%, quando em terapêutica combinada.⁸ Geralmente, as RAI nefrológicas ocorrem após 3 a 10 meses da introdução de um IPCI da classe anti-PD-1, e 2 a 3 meses após um IPCI anti-CTLA-4.²³

6. NEFROTOXICIDADE ASSOCIADA A INIBIDORES DE PONTOS DE CONTROLO IMUNOLÓGICO

Na última década, o conhecimento sobre a nefrotoxicidade associada a IPCI era limitado e, sobretudo, resultante de estudos de caso e de pequenas séries de casos.^{1,8,11,31-41} Com o aumento do número de doentes incluídos nas amostras em estudo, percebeu-se que o atingimento renal provocado por estes fármacos era importante, induzido por vários mecanismos, com vários tipos de apresentação, não existindo ainda uma uniformização dos procedimentos a ter perante a suspeita de nefrotoxicidade induzida por IPCI.

Além disso, os doentes com doença renal crônica em estadio terminal, que constituem uma parte importante da população que necessita deste tipo de fármacos, são excluídos da maioria dos ensaios clínicos com IPCI, sendo que não existe uma contraindicação formal ao seu uso nestes doentes.⁴² Numa pequena série de casos, *Jain et al* concluíram que os IPCI são globalmente bem tolerados em doentes dialisados, havendo uma taxa de ocorrência de reações adversas semelhante à da população geral.⁴³

6.1. Lesão renal aguda

A LRA constitui o tipo de síndrome nefrológica mais comumente associada ao uso de IPCIs.^{11,44} É definida como aumento no valor base de creatinina em cerca de 1,5 vezes, ou um aumento de 0,3mg/L em 48 horas, segundo os critérios *Kidney Disease: Improving Global Outcomes Work Group* (KDIGO),⁴⁵ tendo uma incidência de cerca de 17%, em doentes a fazerem terapêutica com IPCI.^{44,46} Contudo, a taxa de incidência que pode ser diretamente atribuída ao IPCI ronda os 2 a 5%, de acordo com os primeiros estudos realizados nesta área.^{12,44,47} Cortazar *et al.*, num dos maiores estudos realizados, que incluiu 138 doentes com LRA diretamente atribuível a um IPCI, a definição de LRA correspondeu a uma elevação para o dobro do valor de base da creatinina⁴⁸. Num outro estudo semelhante, a LRA foi definida como a elevação da creatinina em mais de 50% do valor base, sendo que dos 309 doentes incluídos no estudo, 16,5% desenvolveu esta síndrome.⁴⁹ Existem ainda alguns estudos que se orientam pelas *guidelines* da CTCAE⁵⁰ que comparativamente às *guidelines* KDIGO, consideram alterações da creatinina quando acima do “limite superior ao normal”, critério que não é muito sensível, uma vez que os doentes oncológicos frequentemente têm diminuição da sua massa muscular.⁵¹ Desta forma, compreende-se que a definição de LRA utilizada na realização dos estudos não seja uniforme, ficando a opção de escolha da *guideline* orientadora e os critérios definidos, de acordo com cada autor, individualmente. Por este motivo, Gupta *et al.*, propuseram uma definição e classificação diferentes para a LRA associada a IPCI (LRA-IPCI), criando os conceitos de LRA-IPCI definitiva, provável ou possível, com base na biópsia renal, elevação dos valores de creatinina igual ou superior a 50%, com ou sem necessidade de terapêutica de substituição renal (TSR), presença de fatores de risco como uso de inibidores da bomba de prótons (IBP) e presença de RAI extrarrenais e outros critérios clínicos como piúria estéril ou evidência de eosinofilia.⁵¹

A LRA-IPCI ocorre mais frequentemente quando associada a terapêutica com anti-PD-1 e anti-PD-L1⁴⁷, relativamente à terapêutica anti-CTLA-4 e, no momento do diagnóstico, a maioria dos doentes com esta síndrome são categorizados como KDIGO 2 e 3.⁴⁹

Normalmente, a LRA-IPCI ocorre cerca de 12 a 14 semanas^{35,43} após o início da terapêutica, havendo relatos de doentes em que ocorre mais cedo, nomeadamente quando associada a terapêutica combinada de anticorpos anti-CTLA-4 e anti-PD1^{52,54}, ou mais tarde, podendo ocorrer até 1 ano após o término do IPCI.^{10,24,33,53}

Não existem critérios de diagnóstico para esta síndrome, apresentando-se frequentemente como diagnóstico de exclusão. Uma das pistas que normalmente é favorável ao diagnóstico é o facto de 40 a 80% dos doentes que desenvolvem LRA-IPCI terem história prévia da ocorrência de uma RAI extrarrenal precedente ou concomitante à LRA,^{7,8,12,48,53,55} e a presença de alguns fatores de risco que têm vindo a ser documentados em estudos mais recentes.^{11,12,48,49}

6.1.1. Fatores de risco para desenvolvimento de lesão renal aguda induzida por inibidores de pontos de controlo imunológico

À medida que se foi implementando o uso de IPCI na prática clínica, aumentou o número de estudos retrospectivos nesta área, que permitiram encontrar alguns fatores de risco independentes, para o desenvolvimento de LRA-IPCI. Entre estes fatores destaca-se a toma prévia ou concomitante de fármacos conhecidos como potenciadores de LRA, como os IBP, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e antibióticos; a terapêutica combinada de IPCI e uma baixa taxa de filtração glomerular estimada (TFGe).^{11,12,48,49} Num estudo de caso, conseguiu-se encontrar linfócitos T específicos contra um IBP, sendo um dos primeiros estudos a verificar a presença destas células em doentes sob terapêutica com IPCI. A neoplasia primária em estudo era um CPNPC, sob terapêutica com *nivolumab*, concomitantemente a lansoprazol, IBP conhecido por induzir NIA. O doente desenvolveu LRA cerca de 8 meses após início da terapêutica, com diagnóstico de NIA na biópsia renal e regularizou rapidamente os valores de creatinina após suspensão do IBP.⁴⁰ Também foram relatados casos em que o *nivolumab* despoletou NIA, sem qualquer outro fármaco envolvido.⁵⁶

Num estudo francês recente, que incluiu 357 doentes, foram obtidos outro tipo de dados, com a descrição de que apesar de a LRA-IPCI estar frequentemente associada a RAI extrarrenais, estas não constituem necessariamente um fator de risco para o desenvolvimento desta síndrome. Também referem que a doença renal crónica (DRC) pré-existente não foi associada a maior risco de desenvolver LRA-IPCI, contrariamente aos estudos supracitados.⁵⁷

Meraz- Muñoz *et al.*, comprovaram que o diagnóstico de hipertensão arterial e a ocorrência de RAI extrarrenais estão associados a maior risco de desenvolver LRA-IPCI. Concluíram ainda que o tipo de IPCI usado e os valores de creatinina de base não foram considerados fatores de risco para o desenvolvimento desta síndrome, à semelhança de outros estudos.⁴⁹

Recentemente, foi relatado um caso de infecção por SARS-CoV-2, num doente sob terapêutica com anti-PD-L1 (*durvalumab*), que veio alertar para a possibilidade de as infeções víricas criarem um estado pro-inflamatório conjuntamente com os IPCI, que pode gerar a perda de auto-tolerância das células T no parênquima renal, constituindo assim um fator de risco adicional para ocorrência de RAI renais induzidas por estes fármacos.⁵⁸

6.1.2. Lesão renal aguda associada a inibidores de pontos de controlo imunológico e induzida por nefrite intersticial aguda

O achado histopatológico mais frequentemente associado à LRA-IPCI é a NIA.^{8,35,48} Alguns dos primeiros casos começaram a ser reportados em indivíduos com melanoma metastático, sob terapêutica com anti-CTLA-4 (*ipilimumab*) e anti-PD-1 (*nivolumab*),^{36,39} sendo que mais tarde também se provou que este tipo de lesão estaria associada a IPCI da classe anti-PD-L1, nomeadamente o *atezolizumab*.⁵⁹ Em 2016, num estudo realizado por Cortazar *et al.*, foram descritas as características clínicas e histopatológicas de 13 doentes sob terapêutica com *ipilimumab*, *nivolumab* e *pembrolizumab*, que desenvolveram LRA-IPCI, 12 dos quais apresentavam biópsia com diagnóstico de NIA,⁸ em que se observaram infiltrados difusos de linfócitos T CD3+ e CD4+, com ou sem evidência de granulomas, à semelhança de outros estudos.^{7,60} Num estudo de caso, foram também reportados 2 doentes com LRA-IPCI, em que a biópsia renal tinha outros achados, nomeadamente, a presença de células epiteliais tubulares cariomegálicas, com positividade para Ki-67, sugestivo de proliferação celular anormal.³⁴

A NIA induzida por IPCI é difícil de distinguir clínica e laboratorialmente da NIA induzida por outros fármacos, uma vez que os achados na urina são inespecíficos, por vezes ocorrendo proteinúria subnefrótica e piúria estéril. Raramente, pode cursar com microhematúria.^{8,35,48,61} Em alguns casos, foi também observada a excreção urinária de microglobulinas beta-2 e alfa-1.^{7,34} Na NIA induzida por fármacos está descrita a existência de febre, eosinofilia ou exantema, sendo que apenas uma minoria dos doentes sob IPCI apresenta este tipo de manifestações. Num estudo recente, concluiu-se que apenas 16,5% dos doentes apresentaram eosinofilia, e sobretudo em estadios mais avançados de LRA que, embora sendo um achado raro, é útil para o diagnóstico de LRA-IPCI induzida por NIA, quando presente.^{7,53}

Em oposição à NIA induzida por fármacos, na NIA induzida por IPCI, a relação temporal entre o agente agressor e o início do quadro é pouco clara e tem uma apresentação com maior grau de severidade.⁶² Desta forma, o atraso entre o início das manifestações de LRA desde 1 a 8 meses após início da terapêutica, com casos a apresentarem-se 2 meses após a última dose, constitui um argumento menos a favor da toxicidade direta destes fármacos. A durabilidade do efeito

farmacológico parece mais associada à longevidade das células T do que ao padrão de eliminação do fármaco.⁷ Contudo, num dos maiores estudos realizados por Cortazar *et al.*, verificou-se que 69% dos doentes que experienciaram uma RAI renal, estavam a receber concomitantemente um fármaco conhecido como potencialmente causador de NIA, facto que já tinha documentado num estudo anterior, e que favorece a possibilidade destes fármacos potenciarem este tipo de lesão, quando em associação a um IPCI.^{8,48}

Por se considerarem limitados os estudos até ao momento dedicados a LRA-IPCI, foi executado um estudo multicêntrico e internacional, que incluiu 858 doentes, e em que metade dos indivíduos envolvidos desenvolveram uma LRA-IPCI. Os critérios de inclusão diferiram de outros estudos, com a justificação de se conseguir maior abrangência, e em que se consideraram exclusivamente os critérios KDIGO para classificação da LRA. Os autores consideraram o aumento da creatinina em cerca de 100% acima do valor base, ou a necessidade de instituir TSR, e incluíram também os doentes que tiveram elevação de mais de 50% do valor de creatinina associada a pelo menos um dos seguintes critérios: achados de NIA na biópsia renal, necessidade de suspensão do IPCI pelo menos durante um ciclo por suspeita de LRA-IPCI ou corticoterapia pelo mesmo motivo. A maioria dos doentes desenvolveu LRA KDIGO 3. À semelhança de estudos anteriores foram excluídos os doentes transplantados e os doentes com DRC em estadio terminal. O tempo de desenvolvimento da síndrome foi, em média, de 16 semanas após a primeira dose, e a TFGe baixa, o uso de IBPs e a ocorrência de RAI extrarrenais foram identificadas como principais fatores de risco para o desenvolvimento de uma LRA-IPCI. A NIA foi o padrão histopatológico mais comum nas biópsias renais, sendo que 62% dos doentes estavam a receber medicação potenciadora de NIA, concomitantemente. A ocorrência de RAI prévias ou concomitantes foi de cerca de 56,6%, sobretudo exantemas e hepatite.⁵³

Gerard *et al.*, num estudo que incluiu 63 doentes, através da análise de biópsias renais em todos os casos confirmados de nefropatia associada a IPCI, mostraram que, em 36,5% dos doentes ocorreu uma LRA KDIGO 3, e que este tipo de lesão surgiu em média 105,5 dias após a introdução do IPCI. A etiologia histológica mais frequente foi NIA, com infiltrado intersticial de células inflamatórias em 52 doentes (83%), seguida de necrose tubular aguda (NTA) (29%), na maioria dos casos concomitante à NIA. Em cerca de 75% dos doentes, verificou-se a existência de medicação conhecida como causadora de NIA, para além do IPCI. Quanto à capacidade de induzir lesão renal, o *nivolumab* foi considerado o mais nefrotóxico, seguido do *pembrolizumab*, *ipilimumab*, *atezolizumab*, *durvalumab* e, por fim, o *avelumab*. Não se observou, contudo, uma severidade significativamente diferente consoante o IPCI utilizado.¹⁵

Hultin *et al.*, num estudo retrospectivo que incluiu 23 doentes com melanoma metastático, e que desenvolveram uma RAI renal, mostraram que o tempo médio de aparecimento de

nefrotoxicidade foi de cerca de 4 meses, em que a lesão histopatológica mais frequente foi NIA (92%). Verificou-se também disfunção renal persistente na maioria dos doentes, 12 meses após o aparecimento da RAI. Cerca de 70% tinham análise sumária de urina concordante com outros estudos (piúria, hematúria microscópica e proteinúria). Estes autores mostraram que, como o sedimento urinário não faz parte do estudo prévio ao início de IPCI, há uma grande dificuldade em identificar anomalias de novo a este nível, o que atrasa o diagnóstico.¹⁶

Num estudo recente de Seethapathy *et al.*, concluíram que os anti-PD-L1, apresentaram menor incidência de LRA comparativamente a outros IPCI. Contudo, à semelhança de estudos anteriores, todos os doentes com suspeita de LRA-IPCI estavam sob terapêutica com medicamentos indutores de NIA. Entre os casos de LRA sustentada, a etiologia subjacente mais frequente foi a NTA, à semelhança de outros estudos.⁶³

6.1.3. Lesão renal aguda associada a inibidores de pontos de controlo imunológico e induzida por necrose tubular aguda

Apesar de a NIA ser o padrão histológico dominante, existem outros, como a NTA que podem ser evidentes, nomeadamente nos casos de LRA sustentada.⁶³ Num dos primeiros estudos de caso executado por Izzedine *et al.*, que incluiu 2 doentes sob terapêutica com *ipilimumab*, num deles, o padrão histológico da biópsia renal apresentava indícios de NTA concomitante a NIA.³⁶ Mais tarde, o mesmo autor mostrou, num estudo que envolveu doentes sob terapêutica com *pembrolizumab*, que em 7 das 12 biópsias analisadas se documentava este tipo de lesão, isoladamente. Uma das teorias propostas para estes números foi o facto de os doentes em questão não terem medicação conhecida por induzir NIA, concomitante à terapêutica com IPCI.⁶⁴

Outros autores foram relatando a existência de NTA, sobretudo presente de forma focal nas biópsias realizadas e, na maioria dos casos, concomitante a NIA. Foi sobretudo associada ao desenvolvimento de LRA, com alterações urinárias inespecíficas, sendo as mais comuns piúria estéril, hematúria e proteinúria subnefrótica.^{35,38–41,65}

6.1.4. Mecanismos de lesão envolvidos na lesão renal aguda associada a inibidores de pontos de controlo imunológico

Os mecanismos de lesão envolvidos na LRA-IPCI não se encontram completamente esclarecidos. Pensa-se que ao nível das células tubulares proximais do rim, exista a expressão de PD-1 que, quando bloqueado por um fármaco antagonista deste recetor, leve ao “desbloqueio” de células T quiescentes, transformando-as em células T auto-reativas e específicas de determinado tecido. Após exposição ao IPCI, ocorre a formação de anticorpos específicos contra o fármaco por hidrólise e metabolização de antigénios, a nível das células tubulares renais proximais, que são

apresentados às APC (teoria *multi-hit* ou *brake release*).^{7,12} Desta forma, é despoletada uma resposta inflamatória contra o parênquima renal, manifestando-se como NIA.¹⁰

Outro mecanismo proposto é a ocorrência de haptização, que corresponde à formação de compostos farmacológicos de baixo peso molecular complexados com antígenos tubulares, e que formam uma estrutura que fica retida no parênquima renal. Esta vai estimulando o sistema imune, levando a uma exacerbação da resposta imunológica, com consequente lesão tubular. Esta teoria pode ser justificada pela evidência de NIA aguda nas biópsias realizadas em doentes sob terapêutica com IPCI, e que tiveram exposição prévia a IBPs e AINEs.¹² Contudo, nos estudos realizados não foram encontradas células T específicas de antígenos de *ipilimumab*, *pembrolizumab* e *nivolumab* no sangue periférico, pelo que a toxicidade direta destes agentes através da formação de um metabolito imunogénico é questionável.⁷ Uma das teorias mais recentes, “*2-hit mechanism*”, surgiu do facto de a maioria dos doentes que desenvolvem RAI renais, estarem sob terapêutica com IPCI, juntamente com IBP ou AINEs, o que pode levar a que as células T sobreativadas despoletem uma reação de hipersensibilidade mais vigorosa, na presença destes fármacos, quando um composto imunogénico está envolvido.¹¹

6.2. Glomerulopatias

Embora ocorram menos frequentemente que a LRA induzida por NIA, as doenças glomerulares constituem um dos tipos de lesão renal mais associados aos IPCI.¹² Os achados histopatológicos mais frequentemente encontrados são doença de lesões mínimas (DLM), nefropatia por IgA, glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), doença de *Goodpasture*, vasculites e glomerulonefrite mediada por imunocomplexos. Algumas das manifestações clínicas que podem ser associadas a este tipo de patologias são a hematúria microscópica, eosinofilia e HTA de novo ou agravada.^{7,12,16,35,43,45}

Num dos primeiros estudos nesta área, que incluiu 16 doentes com NIA e glomerulonefrites descritas por biópsia, verificou-se que apesar de a NIA ser a lesão dominante, em 5 dos casos, ocorreu concomitantemente patologia glomerular, nomeadamente GN pauci-imune, nefropatia de IgA, glomerulonefrite membranosa (GNM), GN mediada por C3 e GESF. Os IPCI envolvidos foram o *pembrolizumab* (n=2), *nivolumab* (n=2) e *atezolizumab* (n=1).³⁵

Na revisão sistemática mais recente sobre este tema, Kitchlu *et al.* analisaram todos os casos reportados na literatura de doença glomerular comprovada por biópsia renal. Foram incluídos 45 doentes, em que as glomerulopatias mais frequentemente documentadas foram a GN pauci-imune e outras vasculites renais (27%), podocitopatias (24%) e GN mediada por C3 (11%). Em 41% dos casos, o diagnóstico de glomerulopatia foi concomitante a achados compatíveis com NIA. Os autores alegam que nos estudos analisados foram documentadas poucas biópsias, provavelmente

no contexto de sobrediagnóstico de lesão renal por NIA, de acordo com a orientação das *guidelines* da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), que desaconselham a realização de biópsia até se avaliar resposta da corticoterapia empírica. As neoplasias primárias mais frequentes foram melanoma e neoplasias pulmonares, sendo que a maioria dos casos de nefrotoxicidade glomerular foram documentados com inibidores do eixo PD-1/PD-L1.⁶⁶ Contrariamente à NIA, o tempo decorrido entre o início da terapêutica com IPCI e o diagnóstico de lesão glomerular é, em média, de 3 meses, uma vez que a maioria dos doentes mantém uma função renal normal durante maiores períodos de tempo, e também pelo atraso no reconhecimento de uma doença glomerular em detrimento de NIA, caso não exista a manifestação de sintomas como edemas, urina espumosa e hipertensão de novo ou agravada, e/ou um aumento substancial da creatinina sérica. Nos casos em que ocorreram vasculites renais, o pico de creatinina atingiu os 4,35 mg/dL, sendo que 3 dos 12 doentes com esta patologia necessitaram de TSR. Entre eles foram documentados dois casos com serologia ANCA positiva. As podocitopatias, segunda lesão glomerular mais frequentemente reportada, levaram a proteinúria nefrótica, que resolveu com prednisona. Existiram ainda 5 casos de GN mediada por C3.⁶⁶

Gerard *et al.*, mostrou que, a nível histológico, 8% dos doentes com nefropatia induzida por IPCI apresentaram uma doença glomerular, nomeadamente GNM e GESF. A observação de lesões vasculíticas foi documentada em 4 doentes. Em 6 das biópsias executadas, a imunofluorescência foi positiva para depósitos de IgA, C3 e IgG.¹⁵

6.2.1. Síndrome Nefrítica Aguda/Insuficiência Renal Rapidamente Progressiva

De entre os fenótipos de lesão glomerular descritos, a síndrome nefrítica e a insuficiência renal rapidamente progressiva constituem algumas das manifestações mais frequentemente reportadas.

Numa pequena série de casos, que incluiu 4 doentes, com melanoma metastático (n=2) e neoplasia pulmonar (n=2), reportou-se a ocorrência de lesões vasculíticas e de GN rapidamente progressiva, do tipo pauci-imune, com o uso de *nivolumab* e *pembrolizumab*. Os doentes que desenvolveram este tipo de nefrotoxicidade apresentaram uma clínica de febre, dispneia e mialgias, após alguns dias e até 10 meses, após o início do IPCI. Uma doente manifestou exantema vasculítico. Analiticamente, as alterações encontradas foram ANAs positivos, aumento da creatinina sérica, proteinúria nefrótica e hematúria microscópica. Nas biópsias renais foram encontrados crescentes celulares e fibrocelulares focais, esclerose glomerular focal e global, sem marcação com imunofluorescência para IgG, IgA, IgM, C3 ou C1q. As lesões vasculíticas envolveram artérias arqueadas e interlobulares, com necrose fibrinóide e inflamação linfoplasmocítica mural ou perivascular.⁶⁷

Foi também reportado um caso de arterite granulomatosa renal induzida pelo *ipilimumab*, uma lesão vasculítica, num doente de 70 anos com melanoma metastático. A biópsia mostrou granulomatose focal e segmentar aguda, tendo-se suspenso o *ipilimumab* e iniciado tratamento com prednisona, havendo recuperação parcial da função renal.⁶⁸

Mamlouk *et al.* também reportaram a ocorrência de vasculites renais numa série de casos de 5 doentes. Em 3 dos doentes observou-se vasculite ANCA negativa, um apresentou vasculite ANCA positiva, e por último documentou-se uma vasculite por IgA. Destes doentes a maioria estava sob terapêutica com *nivolumab* e apenas um doente sob *tremelimumab* (anti-CTLA-4). Todos desenvolveram microhematúria e LRA aguda severa, com valores de creatinina acima dos 4,50 mg/dL. Em todos foi realizada a suspensão do IPCI e iniciada corticoterapia e *rituximab*, com resposta renal parcial ou completa.^{35,69}

Podem ocorrer casos fulminantes e resistentes a terapêutica, como o caso de um doente de 55 anos, com melanoma metastático e sob terapêutica com *nivolumab* e *ipilimumab*, que desenvolveu LRA aguda progressiva com necessidade de TSR, após o primeiro ciclo de terapêutica combinada com estes agentes. Os achados na biópsia eram compatíveis com uma nefrite intersticial granulomatosa, lesões vasculíticas e microangiopatia trombótica-like.⁷⁰

Foi também descrito o desenvolvimento de uma glomerulonefrite auto-imune, com LRA concomitante, 10 meses após início de terapêutica com *nivolumab*, num doente de 70 anos, com carcinoma de células renais claras. Clinicamente, apresentava fadiga, anorexia, ganho ponderal, edema dos membros inferiores, elevação da creatinina de 1,67mg/dL para 10,08mg/dl, proteinúria e hematúria. Optou-se pela realização de biópsia, em que se verificou a existência de NIA e a deposição de imunocomplexos com crescentes e necrose associada. O doente suspendeu *nivolumab* e iniciou metilprednisolona nos primeiros 3 dias, passando depois a prednisona oral. Necessitou de fazer diálise e de aumentar a dose de corticoterapia. Mesmo após suspensão do IPCI, manteve regressão da neoplasia renal e recuperou o valor de base da creatinina.³⁷

Irifuku *et al.* também reportaram um doente de 59 anos, com carcinoma renal de células claras, que desenvolveu glomerulonefrite auto-imune, sob *nivolumab*, com depósitos de IgM, 4 meses após início da terapêutica, concomitantemente a uma NIA.⁷⁹

A nefropatia por IgA foi sobretudo reportada em estudos de caso. Num deles, observa-se um doente de 72 anos com carcinoma espinocelular do pulmão recidivante, que desenvolveu proteinúria de novo e aumento do valor da sua creatinina de base, cerca de 6 meses após a primeira dose de *nivolumab*. Optou-se pela realização de biópsia, com diagnóstico de nefropatia por IgA. Pela deterioração progressiva da função renal, suspendeu-se o IPCI, com melhoria franca do quadro e sem necessidade do uso de corticoterapia.³² O *nivolumab* foi também associado ao desenvolvimento de nefropatia por IgA, num doente com carcinoma gástrico avançado.⁷⁷ Num

outro caso, reportou-se uma nefropatia de IgA concomitante a uma NIA, numa doente de 75 anos com CPNPC, após 9 meses de tratamento com *pembrolizumab*. Também nesta doente não se optou pela realização de corticoterapia, tendo a proteinúria e hematúria estabilizado ao fim de 6 meses. Contudo houve progressão da doença, tendo-se instituído quimioterapia.⁷⁸

6.2.2. Síndrome Nefrótica

A síndrome nefrótica foi uma das primeiras formas de atingimento a ser relatado em estudos de caso com *nivolumab*³¹, *ipilimumab*, e *pembrolizumab*, sendo a DLM a etiologia mais frequente.⁴¹ Num estudo de caso, um homem de 68 anos, com melanoma metastático "*BRAF*" *wildtype* desenvolveu uma síndrome nefrótica, 18 dias após a primeira dose de *pembrolizumab*. Optou-se pela realização da biópsia, que não evidenciou sinais de nefrite intersticial e contendo achados consistentes com DLM. Instituiu-se terapêutica com prednisolona e diurético. Contudo, por progressão do melanoma alterou-se a estratégia terapêutica, optando por combinação de classes de IPCI (*ipilimumab* + *nivolumab*), com regressão significativa das metástases. Após 2 doses de terapêutica combinada, os valores da creatinina aumentaram para 2mg/dL, com proteinúria massiva associada que, mais tarde, acabaram por estabilizar.⁷¹

Foi também reportado um outro caso de síndrome nefrótica associada ao *pembrolizumab*, concomitante a uma LRA severa, que necessitou de hemodiálise e cujo diagnóstico subjacente correspondeu a uma DLM. Teve boa resposta a corticoterapia, e remissão completa após 4 meses.⁷² Num outro caso de síndrome nefrótica, foi também diagnosticada uma DLM associada a LRA, por biópsia renal, num doente de 57 anos, sob terapêutica com *nivolumab* durante 1 mês, por carcinoma espinocelular da língua metastizado.⁷³

O *nivolumab* foi também associado à ocorrência de glomerulonefrite membranoproliferativa, concomitante a uma LRA, após 2 meses de terapêutica.⁷⁴

Reportou-se também um caso de síndrome nefrótica em que um indivíduo de 74 anos, com CPNPC, inserido num ensaio clínico sob terapêutica com *tistelizumab* (anti-PD-1), que desenvolveu diminuição da albumina sérica e proteinúria, 10 meses após o tratamento, no contexto de uma GNM, confirmada por biópsia. Dado que esta patologia está muitas vezes associada a malignidade, o diagnóstico diferencial com GNM induzida por IPCI é difícil. Contudo, o doente apresentou positividade para anticorpos THSD7A, após início da terapêutica com IPCI, tendo negativado para os mesmos anticorpos, após tratamento com corticoterapia e *rituximab*. Pela raridade da lesão, este estudo veio sugerir a possibilidade dos tratamentos das RAI renais induzidas por IPCI serem adaptados conforme o mecanismo lesional subjacente.⁷⁵ Foi também relatado um caso em que a

terapêutica com nivolumab foi responsável pela reativação de uma GNM estável durante 14 anos, tendo-se iniciado *rituximab*, com melhoria dos sintomas.⁷⁶

6.2.3. Mecanismos de lesão glomerular induzidos por inibidores de pontos de controlo imunológico

Não se conhecem exatamente os mecanismos associados ao aparecimento de glomerulonefrites associadas a IPCI, mas estudos pré-clínicos sugerem que o PD-1 é importante na minimização da inflamação renal mediada pelas células T. Também os animais que apresentavam défice de PD-L1 e PD-1 mostraram maior incidência de doenças autoimunes. Foi relatado que a disbiose intestinal e as alterações do microbioma podem estar associadas ao aparecimento de nefropatia por IgA nestes doentes.⁷⁸

A fisiopatologia das vasculites renais associadas a IPCI não está completamente esclarecida, mas pensa-se que o facto de levarem a expansão das células T e a aumento da sua interação com células B, despolete uma libertação de IFN- γ e IL-21, conhecidos pelo seu envolvimento na vasculite ANCA. A desregulação das células T reguladoras também contribui para esta patologia.⁶⁹ Contudo, a fisiopatologia subjacente ao aparecimento deste tipo de lesão e de outras doenças glomerulares permanece desconhecida, sendo necessários mais estudos que permitam uma abordagem diagnóstica e terapêutica uniformizada.⁶⁶

6.3. Distúrbios hidroeletrólíticos

Os distúrbios hidroeletrólíticos são também uma causa comum de RAI renais, com uma incidência de 0,6-1,3%.

O tipo de distúrbio hidroeletrólítico mais frequentemente associado ao uso de IPCI é a hiponatremia.^{80,81} Este é um achado encontrado comumente entre os doentes com patologia oncológica e que deve ser estudado de forma a tentar encontrar a sua etiologia de base. Nos doentes a fazerem IPCI, a ocorrência de adrenalite ou hipofisite, pode induzir uma insuficiência adrenal primária ou secundária, que cursam com hiponatremia. Geralmente, este quadro resolve com a administração de terapêutica hormonal. Contudo, a hiponatremia pode também dever-se a lesão dos túbulos renais, no contexto, por exemplo, de uma NIA, o que obriga a que o clínico distinga precocemente qual o mecanismo fisiopatológico subjacente de forma a instituir rapidamente uma terapêutica eficaz.¹²

Outro dos distúrbios mais frequentes é a hipocalcemia, sobretudo associada ao *pembrolizumab*⁴⁷, verificando-se em casos pontuais a existência de hipomagnesémia e

hipofosfatemia.¹¹ Num estudo de caso, foi também reportado uma hipocalcemia severa, numa doente de 58 anos com melanoma metastático, associado a terapêutica com *nivolumab*.⁸²

Recentemente, foi documentado um caso de um distúrbio hidroeletrolítico num doente de 67 anos, com carcinoma espinocelular do pulmão, em que 11 dias após início da terapêutica com *pembrolizumab* desenvolveu um quadro de hipocalcemia, hipocalémia, hipomagnesémia, juntamente com excreção urinária aumentada destes eletrólitos. Foi também documentada proteinúria não dependente da albumina e isostenúria. Tentou-se a reposição hidroeletrolítica por via oral e endovenosa durante 2 dias, que não funcionou. Desta forma, suspendeu-se o *pembrolizumab* e iniciou-se corticoterapia com prednisolona oral. Após 27 dias, os níveis iónicos séricos normalizaram, bem como o débito urinário. Toda esta clínica sugere uma tubulopatia renal difusa, nunca antes documentada associada a um IPCI.⁸³

6.4. Distúrbios ácido-base

Foram também descritos 3 estudos de caso, em que ocorreu acidose tubular renal distal, associada a NIA, pela terapêutica com *pembrolizumab* e *nivolumab*. Foram tratados com corticoterapia, com resolução do quadro.⁸⁴

7. ABORDAGEM DIAGNÓSTICA À NEFROTOXICIDADE POR INIBIDORES DE PONTOS DE CONTROLO IMUNOLÓGICO

Perante uma lesão nefrotóxica induzida por IPCI, não se encontra ainda padronizada uma estratégia de gestão e abordagem do doente, de forma a chegar rapidamente ao diagnóstico da etiologia subjacente. A clínica, a gestão e os resultados que advém deste tipo de lesões é altamente variável, sem um consenso quanto ao papel da biópsia, essencial ao diagnóstico deste tipo de lesões.¹⁶ A nefrotoxicidade induzida por estes fármacos no doente oncológico é feita como diagnóstico de exclusão, levando a que se faça um estudo genérico para descartar outras causas mais frequentes (infecção, desidratação, obstrução do trato genitourinário e presença de nefrotoxinas) e, na ausência de um resultado definitivo, considera-se o diagnóstico empírico de uma lesão renal induzida por IPCI.^{10,12} Na literatura encontram-se uma série de recomendações feitas por autores, que têm sobretudo uma base empírica e de acordo com a experiência dos clínicos que intervêm junto destes doentes.^{10,12} Uma das primeiras abordagens diagnósticas a fazer é a colheita de história clínica e a execução de um exame objetivo cuidado, de forma a excluir outras causas mais frequentes de lesão renal, ou na tentativa de encontrar manifestações de RAI extrarrenais que ajudem ao diagnóstico. Deve também ser realizado um estudo analítico que inclua não só a avaliação renal, como a de outros órgãos que possam ser alvos de RAI pelos IPCI.⁸⁵

No processo de submissão à terapêutica com IPCI, a maioria dos autores defende que deve ser realizado o pedido de um exame sumário de urina, com quantificação de proteinúria e/ou albuminúria, como critérios de inclusão. Desta forma, obtém-se informação fundamental sobre o funcionamento basal do rim, que pode ser usada para avaliar o impacto da terapêutica.^{12,85}

O doseamento da proteína C reativa (PCR) é executado em alguns estudos, uma vez que pode ajudar a prever o início de uma RAI, ainda antes de ocorrer um quadro clínico sugestivo.^{12,86,62}

Deve-se também ponderar a realização de estudos de imagem, nomeadamente ecografia ou TAC sem contraste.⁸⁵ Um estudo de imagem com PET pode ser útil em doentes cuja biópsia renal esteja contraindicada, não sendo um exame muito informativo ou específico.¹² Em alguns estudos de caso foi também utilizada a cintigrafia com gálio-67, que permitiu valorizar os achados inflamatórios no contexto de uma NIA.^{32,34} Após todo o estudo supracitado, é de esperar nesta fase, o tipo mais provável de LRA em estudo (pré-renal, pós-renal ou intrínseca).⁸⁵

A biópsia renal, apesar de ser o melhor exame de diagnóstico da lesão renal induzida, uma vez que permite definir um diagnóstico histológico, aferir a severidade da inflamação, assim como alterações crónicas de base, que possam dar informação útil na tomada de decisões clínicas,¹⁶ continua a ser objeto de grande discussão nos doentes submetidos a IPCI.^{48,49} Segundo as *guidelines* da ASCO, perante um doente com LRA que esteja sob terapêutica com IPCI, se excluídas etiologias alternativas na origem da LRA, o passo seguinte é a imunossupressão, sem necessidade de biópsia. Já pelas *guidelines* da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), a biópsia está apenas recomendada em caso de RAI ameaçadora de vida, isto é, de grau II ou superior segundo a CTCAE. Desta forma, vários autores consideram que em ambas as *guidelines* este tipo de avaliação é insuficiente, sendo necessário o recurso à biópsia para que seja feito o diagnóstico mais preciso e um tratamento otimizado.¹²

8. GESTÃO DO DOENTE COM NEFROTOXICIDADE INDUZIDA POR INIBIDORES DE PONTOS DE CONTROLO IMUNOLÓGICO

Em caso de suspeita de nefrotoxicidade por IPCI, e sendo a LRA o padrão mais frequente, nos casos em que exista uma LRA KDIGO 1, deve-se suspender o fármaco até clarificar a etiologia subjacente. Se esta lesão persistir, ou se tivermos uma LRA KDIGO superior a 2, deve-se fazer referência do doente a consulta de nefrologia e ponderar a realização de uma biópsia renal.^{12,45} Segundo as *guidelines* da ASCO, a suspensão do IPCI deve ser feita em doentes que desenvolvam complicações CTCAE de grau II, até que haja pelo menos uma recuperação parcial dos sintomas. Particularmente na LRA, deve-se referenciar a consulta de nefrologia se esta for KDIGO 2.⁷

Aquando da suspensão do IPCI, na LRA KDIGO 1 e 2, deve-se iniciar corticoterapia com prednisona^{10,48,49} numa dose de 0,8 a 1mg/kg, até um máximo de 60-80mg diários. Já no estadio KDIGO 3, devem-se administrar pulsos endovenosos de prednisona, seguidos de terapêutica oral. Por vezes, nos doentes refratários a corticoterapia ou que estejam a experienciar muitos efeitos adversos, deve-se ponderar a escalada da imunossupressão, pela substituição/adição de outros imunossupressores como o micofenolato de mofetil, infliximab e rituximab.¹² Segundo a ASCO, de uma forma geral, a corticoterapia deve ser instituída em doentes com sintomas com duração igual ou superior a 1 semana. Nos doentes que desenvolvam complicações CTCAE de graus III e IV, deve-se descontinuar o IPCI e iniciar um regime mais agressivo da corticoterapia. Nos casos em que haja atingimento glomerular, os corticoides devem ser administrados durante 4 a 6 semanas, mimetizando aquilo que é recomendado na NIA induzida por fármacos.^{11,12}

Num estudo de Cortazar *et al.*, em 86% dos doentes que experienciaram RAI renais foi-lhes instituída corticoterapia, sendo que a maioria verificou apenas uma recuperação parcial da função renal de base (creatinina acima dos 0,35 mg/dL mas inferior a 2 vezes o valor de base).⁴⁸ Num estudo seu anterior, os doentes que não iniciaram corticoterapia, não recuperaram a função renal.⁸

Gerard *et al.*, concluíram que em todos os doentes com LRA associada a IPCI confirmada, foi instituída corticoterapia, sendo que a maioria (54%) recuperou apenas parcialmente a função renal, 27% recuperaram completamente, com os valores de creatinina a voltarem ao valor basal e 12,7% não recuperaram. Também se verificou que a recuperação não foi significativamente diferente consoante o IPCI usado.¹⁵

No mais recente estudo realizado em doentes com LRA-IPCI, que avaliou a ocorrência desta síndrome em diversos centros a nível internacional, a recuperação renal ocorreu em 64,3% dos doentes, ao fim de uma média de 7 semanas, após o diagnóstico. Uma maior TFGe, a neoplasia pulmonar de base e LRA KDIGO 3, foram associadas a menor probabilidade de recuperação renal. Já a terapêutica concomitante com medicação indutora de NIA e a corticoterapia com início em 14 dias após diagnóstico, foi associada a maior probabilidade de recuperação renal, sendo que a maioria dos doentes a iniciou, em média, 4 dias após o diagnóstico de LRA-IPCI. A terapêutica foi mantida, em média, durante 40 dias antes do início do desmame para doses de prednisona inferiores a 10 mg ou equivalente. Cerca de 5,1% dos doentes foram tratados com outros imunossupressores, sobretudo o micofenolato de mofetil. Em 90,9% dos casos os IPCI foram suspensos em pelo menos 1 ciclo.⁵³

Nos doentes com glomerulopatias, também se procede à suspensão do IPCI e terapêutica com corticoterapia. Por vezes, é também necessário o recurso a outro tipo de imunossupressores como o *rituximab* e a ciclofosfamida.⁶⁶

8.1. Readministração de inibidores de pontos de controlo imunológico após ocorrência de LRA induzida por estes agentes

O uso de IPCI é, na maioria das vezes, a única alternativa dos doentes com neoplasias de elevada agressividade. Assim, após a ocorrência de nefrotoxicidade, uma das grandes questões a ponderar é a readministração do IPCI causador de lesão ou de outro semelhante. Desta forma, é necessária a ponderação do risco-benefício desta abordagem entre os especialistas, de forma a resultar no melhor interesse do doente.^{10,12} Nas *guidelines* da ASCO recomenda-se que nos doentes em que haja resposta objetiva à imunoterapia e que desenvolvam RAI de grau II ou superior, a readministração de IPCI deve ser tentada se o grau de severidade diminuir para I, ou inferior.⁷

Cortazar *et al.*, num estudo em que a maioria dos doentes tinha melanoma metastático ou neoplasias pulmonares, mostrou que dos 22% dos doentes que fizeram readministração de IPCI, apenas 23% voltaram a recidivar uma LRA induzida por estes agentes.⁴⁸

Num estudo retrospectivo multicêntrico que incluiu 69 doentes com carcinoma de células renais metastizado (CCRm), e em que foram administrados IPCI isolados e em associação, em dois momentos distintos, a taxa de resposta à readministração de um segundo IPCI foi de cerca de 23%, com uma taxa de sucesso maior entre os doentes que tinham respondido ao primeiro IPCI. Contudo, a maioria dos doentes experienciou a progressão da doença e cerca de 26% dos doentes experienciaram RAI de grau III ou superior.⁸⁷

Gerard *et al.*, mostrou que num *rechallenge* feito em 29,8% (n=17) dos doentes, apenas 1 teve recorrência dos efeitos renais.¹⁵

No maior estudo realizado até ao momento, dos 121 doentes que fizeram reintrodução do IPCI, apenas 16,5%, tiveram LRA recorrente, mostrando à semelhança de estudos anteriores que apenas uma minoria dos doentes recidiva.⁵³

A NIA é a lesão histopatológica mais associada a IPCI, sendo a suspensão do fármaco e a corticoterapia o *standard* do tratamento destes doentes. Contudo, menos de 50% têm recuperação renal completa e a recidiva da NIA pode ocorrer. O *Infliximab* mostrou-se eficaz em atingir respostas completas e de longa duração noutros tipos de RAI, pelo que se tentou um regime terapêutico em cerca de 10 doentes, revisto por Lin *et al.*, e em que se concluiu que este pode ser eficaz nestes doentes, especialmente nos casos em que ocorram efeitos adversos graves, provocados pelos corticóides, e em casos isolados de NIA com recuperação parcial ou sem recuperação renal.⁸⁸

Mesmo nos doentes em que haja corticoterapia juntamente com suspensão do IPCI, não há garantias de recuperação completa da função renal, sendo que a maioria dos doentes apenas recupera parcialmente. Num estudo de caso com *pembrolizumab*, a reintrodução do mesmo após a ocorrência de LRA foi testada, tendo-se realizado um total de 16 ciclos. Apesar de o doente ter

estabilizado os valores de creatinina, numa primeira fase, não houve recuperação integral da função renal, tendo-se desenvolvido doença renal crónica de estadio II-III, pelo que se optou pela descontinuação permanente do IPCI. Observou-se ainda que, após 9 meses de paragem da terapêutica, houve progressão da neoplasia de base.¹⁰

A reintrodução de IPCI nos doentes com patologia glomerular induzida por estes fármacos, não é tão frequentemente tentada como nos casos de NIA, tendo sido apenas realizado em 4 doentes, e em que 2 tiveram recidiva das lesões.⁶⁶

9. BIOMARCADORES DE NEFROTOXICIDADE INDUZIDA POR INIBIDORES DE PONTOS DE CONTROLO IMUNOLÓGICO

Dado que a NIA é a lesão renal mais frequentemente associada a LRA-IPCI e que a maioria dos novos IPCI desenvolvidos são inibidores do eixo PD-1/PD-L1, num estudo recente, que analisou biópsias de modelos animais comparativamente com biópsias de amostras renais humanas, concluiu-se que a expressão de PD-L1 nos túbulos renais é frequentemente independente da terapêutica com IPCI realizada, e que desta forma, poderá ser um bom biomarcador futuramente na previsão de suscetibilidade de doentes para o desenvolvimento de LRA-IPCI, analisando apenas o sedimento urinário dos doentes.⁸⁹

Num estudo recente, que envolveu 37 doentes, Isik *et al* demonstraram vantagem em utilizar a PCR, e o rácio entre a proteína ligante de retinol urinária (PLR) e a creatinina urinária, uma vez que se encontravam significativamente elevados nos doentes que desenvolveram LRA-IPCI, comparativamente aos doentes com LRA associada a outros fármacos.⁶²

O doseamento das citocinas das vias celulares Th1, Th2 e Th17 também tem sido apontado recentemente como um biomarcador de resposta preditiva a anti-PD-1.⁹⁰ A nível sistémico, também se tem tentado introduzir a contagem de linfócitos e eosinófilos, bem como rácio neutrófilos/linfócitos como possíveis marcadores, dado constituírem exames de rotina e serem pouco invasivos.²

O microbioma intestinal é um dos mais recentes preditores de resposta aos IPCI em modelos animais, havendo a possibilidade futura de o transplante de fezes vir a transformar doentes com resistência à terapêutica com IPCI em doentes respondedores.⁹¹

10. O DOENTE TRANSPLANTADO E A TERAPÊUTICA COM INIBIDORES DE PONTOS DE CONTROLO IMUNOLÓGICO

Analisando uma população específica, como os doentes oncológicos portadores de transplante renal submetidos a terapêutica com IPCI, os dados presentes na literatura são escassos e sobretudo

resultantes de estudos de caso, que mostram, na maioria dos doentes envolvidos, um risco acrescido de rejeição aguda de transplante. Estes doentes não cumprem critérios de inclusão de participação em ensaios clínicos com este tipo de fármacos, por isso são necessários mais dados para perceber concretamente outros tipos de nefrotoxicidade que possam ocorrer nesta população.^{1,92,93}

De entre os estudos que foram feitos, pensa-se que a rejeição de enxerto seja mais comum entre os doentes que são submetidos a terapêutica combinada de IPCI ou a monoterapia com anti-PD-1, com um tempo médio para o seu desenvolvimento de cerca de 24 dias. O *ipilimumab* (anti-CTLA-4) foi o fármaco que se mostrou mais favorável nestes doentes.¹²

Num estudo de caso, numa doente de 46 anos, com adenocarcinoma do endométrio, o uso de *pembrolizumab* induziu rejeição severa de enxerto, 18 dias após o início da terapêutica, que culminou numa síndrome de intolerância ao enxerto, resultando numa nefrectomia do rim transplantado. Na análise histopatológica verificou-se a presença de tubulite, fibrose intersticial e necrose, achados compatíveis com a rejeição do transplante.⁹⁴

Num estudo mais recente, que envolveu 17 doentes transplantados, dos quais 7 tinham um transplante renal, 2 deles desenvolveram RAI. Num deles ocorreu uma rejeição de enxerto presuntiva, com elevação aguda de creatinina ao fim de 21 dias de terapêutica com anti-PD-1 (*cepilimumab*). No outro caso, ocorreu colite autoimune após 5 meses de administração de *pembrolizumab*. Em ambos ocorreu progressão da neoplasia de base, pela suspensão do IPCI inerente à ocorrência das RAI. Concluiu-se que a alta mortalidade nestes doentes se deve, sobretudo, à progressão da doença de base e não propriamente à ocorrência de RAI induzida pelos IPCI.⁹²

11. CONCLUSÃO

A nefrotoxicidade induzida por IPCI, ao contrário do que se pensava inicialmente, constitui uma importante parcela das RAI associadas a estes fármacos. Nos últimos dois anos ocorreu um *boom* de estudos nesta área, com vários autores a alertarem para a importância de uniformização das classificações aquando da inclusão dos doentes nos ensaios clínicos, e nas abordagens diagnóstica e terapêutica a ter em conta perante uma suspeita de LRA, fenótipo mais frequentemente associado a estes agentes. Dada a inexistência de critérios de diagnóstico específicos para os vários tipos de lesão renal associada a IPCI, esperar-se-ia, nesta fase, um maior número de biomarcadores aprovados disponível para diagnóstico precoce, o que não se verifica. Na avaliação destes doentes, a biópsia constitui o melhor exame de diagnóstico e que permite um tratamento mais dirigido. Contudo, continua a não ser executada na maioria dos casos que desenvolvem nefrotoxicidade,

uma vez que é assumido empiricamente o diagnóstico de LRA-IPCI, o que se traduz em subtratamento dos doentes, com alguns casos a desenvolverem lesão renal irreversível.

Para além disso, continua a existir uma completa exclusão dos estudos, de doentes com DRC e portadores de transplante renal, que têm maior propensão a desenvolver neoplasias, e que beneficiariam de um maior número de estudos nesta área. No entanto, a literatura nesta matéria continua a ser escassa, verificando-se altas taxas de mortalidade nestes doentes.

Desta forma, deve-se continuar a aprofundar esta área do conhecimento, uma vez que o uso de IPCI tem vindo a ser alargado a vários tipos de neoplasias, o que se traduz num maior número de doentes abrangidos por esta terapêutica, e numa maior variedade de RAI de atingimento renal possíveis, provavelmente ainda não documentadas. Dadas as lacunas ainda evidentes a serem preenchidas, são necessários mais estudos de forma a diagnosticar e tratar de forma mais eficiente os doentes que padecem deste tipo de toxicidade.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Perazella, M. A. & Shirali, A. C. Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: what do we know and what should we do? *Kidney Int.* **97**, 62–74 (2020).
2. Franzin, R. *et al.* The Use of Immune Checkpoint Inhibitors in Oncology and the Occurrence of AKI: Where Do We Stand? *Front. Immunol.* **11**, 1–20 (2020).
3. McGregor, B. A. *et al.* Results of a multicenter, phase 2 study of nivolumab and ipilimumab for patients with advanced rare genitourinary malignancies. *Cancer* **127**, 840–849 (2021).
4. Pardoll, D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer* **12**, 252–264 (2012).
5. Bagchi, S., Yuan, R. & Engleman, E. G. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. *Annu. Rev. Pathol.* **2**, 1–27 (2020).
6. Waldman, A. D., Fritz, J. M. & Lenardo, M. J. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat. Rev. Immunol.* **20**, 651–668 (2020).
7. Shingarev, R. & Glezerman, I. G. Kidney Complications of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *Am. J. Kidney Dis.* **74**, 529–537 (2019).
8. Cortazar, F. B. *et al.* Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int.* **90**, 638–647 (2016).
9. Abdel-Rahman, O. & Fouad, M. A network meta-analysis of the risk of immune-related renal toxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Immunotherapy* **8**, 665–674 (2016).
10. Peláez Bejarano, A., Montero Pérez, O., Inoriza Rueda, A. & Garrido Martínez, M. T. Interstitial nephritis with pembrolizumab: A case report and review. *J. Oncol. Pharm. Pract.* **27**, 1046–1051 (2021).
11. Wanchoo, R. *et al.* Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Am. J. Nephrol.* **45**, 160–169 (2017).
12. Herrmann, S. M. & Perazella, M. A. Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Renal Events. *Kidney Int. Reports* **5**, 1139–1148 (2020).
13. Hayashi, H. & Nakagawa, K. Combination therapy with PD-1 or PD-L1 inhibitors for cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* **25**, 818–830 (2020).
14. Perazella, M. A. & Shirali, A. C. Nephrotoxicity of Cancer Immunotherapies: Past, Present and Future. *J. Am. Soc. Nephrol.* **29**, 2039–2052 (2018).
15. Gérard, A. O. *et al.* Immune checkpoint inhibitors-induced nephropathy: a French national survey. *Cancer Immunol. Immunother.* **70**, 3357–3364 (2021).
16. Hultin, S. *et al.* Histological diagnosis of immune checkpoint inhibitor induced acute renal injury in patients with metastatic melanoma: A retrospective case series report. *BMC Nephrol.* **21**, 1–9 (2020).
17. Middleton, G. *et al.* Pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer of performance status 2 (PePS2): a single arm, phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* **8**, 895–904 (2020).

18. Powles, T. *et al.* Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **21**, 1574–1588 (2020).
19. Centanni, M., Moes, D. J. A. R., Trocóniz, I. F., Ciccolini, J. & van Hasselt, J. G. C. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin. Pharmacokinet.* **58**, 835–857 (2019).
20. Jenkins, R. W., Barbie, D. A. & Flaherty, K. T. Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors. *Br. J. Cancer* **118**, 9–16 (2018).
21. Syn, N. L., Teng, M. W. L., Mok, T. S. K. & Soo, R. A. De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting. *Lancet Oncol.* **18**, e731–e741 (2017).
22. Hofmann, L. *et al.* Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur. J. Cancer* **60**, 190–209 (2016).
23. Marin-Acevedo, J. A., Chirila, R. M. & Dronca, R. S. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicities. *Mayo Clin. Proc.* **94**, 1321–1329 (2019).
24. Nuzzo, P. V. *et al.* Conditional immune toxicity rate in patients with metastatic renal and urothelial cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *J. Immunother. Cancer* **8**, 1–7 (2020).
25. Kartolo, A., Sattar, J., Sahai, V., Baetz, T. & Lakoff, J. M. Predictors of immunotherapy-induced immune-related adverse events. *Curr. Oncol.* **25**, e403–e410 (2018).
26. Sukari, A. *et al.* Cancer site and adverse events induced by immune checkpoint inhibitors: A retrospective analysis of real-life experience at a single institution. *Anticancer Res.* **39**, 781–790 (2019).
27. Gonzalez-Mazon, I. *et al.* Immune-related adverse events in patients with solid-organ tumours treated with immunotherapy: A 3-year study of 102 cases from a single centre. *Clin. Exp. Rheumatol.* **39**, 612–620 (2021).
28. Park, R., Lopes, L. & Saeed, A. Anti-PD-1/L1-associated immune-related adverse events as harbinger of favorable clinical outcome: systematic review and meta-analysis. *Clin. Transl. Oncol.* **23**, 100–109 (2021).
29. Vitale, M. G. *et al.* Correlation Between Immune-related Adverse Event (IRAE) Occurrence and Clinical Outcome in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) Treated With Nivolumab: IRAENE Trial, an Italian Multi-institutional Retrospective Study. *Clin. Genitourin. Cancer* **18**, 477–488 (2020).
30. Ezponda Casajús, A. *et al.* Immune-related adverse events as predictors of response in cancer patients undergoing immunotherapy. *Radiol. (English Ed.)* **62**, 131–138 (2020).
31. Daanen, R. A. *et al.* Nivolumab-associated Nephrotic Syndrome in a Patient with Renal Cell Carcinoma: A Case Report. *J. Immunother.* **40**, 345–348 (2017).
32. Kishi, S. *et al.* IgA nephropathy after nivolumab therapy for postoperative recurrence of lung squamous cell carcinoma. *Intern. Med.* **57**, 1259–1263 (2018).
33. Uchida, N. *et al.* Nivolumab-induced severe acute kidney injury with a long latent phase in a patient with non-small-cell lung cancer: A case report. *Clin. Case Reports* **6**, 2185–2188 (2018).

34. Ryuzaki, M. *et al.* Acute Interstitial Nephritis With Karyomegalic Epithelial Cells After Nivolumab Treatment—Two Case Reports. *Clin. Med. Insights Case Reports* **12**, (2019).
35. Mamlouk, O. *et al.* Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: Single-center experience. *J. Immunother. Cancer* **7**, (2019).
36. Izzedine, H. *et al.* Kidney injuries related to ipilimumab. *Invest. New Drugs* **32**, 769–773 (2014).
37. Jung, K., Zeng, X. & Bilusic, M. Nivolumab-associated acute glomerulonephritis: a case report and literature review. *BMC Nephrol.* **17**, 1–6 (2016).
38. Belliere, J. *et al.* Acute interstitial nephritis related to immune checkpoint inhibitors. *Br. J. Cancer* **115**, 1457–1461 (2016).
39. Bottlaender, L. *et al.* Acute interstitial nephritis after sequential ipilimumab - nivolumab therapy of metastatic melanoma. *J. Immunother. Cancer* **5**, 2–5 (2017).
40. Koda, R. *et al.* Immune checkpoint inhibitor (nivolumab)-associated kidney injury and the importance of recognizing concomitant medications known to cause acute tubulointerstitial nephritis: A case report. *BMC Nephrol.* **19**, 1–7 (2018).
41. Kitchlu, A. *et al.* Nephrotic Syndrome With Cancer Immunotherapies: A Report of 2 Cases. *Am. J. Kidney Dis.* **70**, 581–585 (2017).
42. Kitchlu, A., Jhaveri, K. D., Sprangers, B., Yanagita, M. & Wanchoo, R. Immune checkpoint inhibitor use in patients with end-stage kidney disease: an analysis of reported cases and literature review. *Clin. Kidney J.* **14**, 2012–2022 (2021).
43. Jain, J., Stein, J. & Garje, R. Evaluation of Checkpoint Inhibitors in Cancer Patients with End-stage Renal Disease on Hemodialysis: Case Series and Review of the Literature. *J. Immunother.* **43**, 244–249 (2020).
44. Seethapathy, H. *et al.* The incidence, causes, and risk factors of acute kidney injury in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **14**, 1692–1700 (2019).
45. Walther, C. P., Podoll, A. S. & Finkel, K. W. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Off. J. Int. Soc. Nephrol. KDIGO* **42**, 7–14 (2014).
46. Hu, R. *et al.* Renal immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitor. *Asia. Pac. J. Clin. Oncol.* **16**, 305–311 (2020).
47. Manohar, S. *et al.* Programmed cell death protein 1 inhibitor treatment is associated with acute kidney injury and hypocalcemia: meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **34**, 108–117 (2019).
48. Cortazar, F. B. *et al.* Clinical features and outcomes of immune checkpoint inhibitor-associated AKI: A multicenter study. *J. Am. Soc. Nephrol.* **31**, 435–446 (2020).
49. Meraz-Muñoz, A. *et al.* Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: Incidence, risk factors and outcomes. *J. Immunother. Cancer* **8**, 1–9 (2020).
50. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).v.5.0. *Cancer Ther. Eval. Progr.* 155 (2017).
51. Gupta, S., Cortazar, F. B., Riella, L. V. & Leaf, D. E. Immune Checkpoint Inhibitor Nephrotoxicity: Update 2020. *Kidney360* **1**, 130–140 (2020).

52. Gordon, L., Dokouhaki, P., Hagel, K. & Prasad, B. Acute kidney injury from immune checkpoint inhibitor use. *BMJ Case Rep.* **12**, 2–5 (2019).
53. Gupta, S. *et al.* Acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J. Immunother. Cancer* **9**, 1–12 (2021).
54. Okawa, S. *et al.* Rapidly Progressive Acute Kidney Injury Associated with Nivolumab Treatment. *Case Rep. Oncol.* **13**, 85–90 (2020).
55. Yilmaz, A., Mirili, C., Bilici, M. & Tekin, S. B. Possible atezolizumab-associated acute kidney injury and immune thrombocytopenia. *J. Oncol. Pharm. Pract.* **26**, 1791–1794 (2020).
56. Georgianos, P. I. *et al.* Acute Interstitial Nephritis in a Patient with Non-Small Cell Lung Cancer under Immunotherapy with Nivolumab. *Case Reports Nephrol.* **2019**, (2019).
57. Espi, M. *et al.* Renal adverse effects of immune checkpoints inhibitors in clinical practice: ImmuNoTox study. *Eur. J. Cancer* **147**, 29–39 (2021).
58. Buyansky, D. *et al.* Acute Tubulointerstitial Nephritis in a Patient on Anti-Programmed Death-Ligand 1 Triggered by COVID-19: A Case Report. *Can. J. Kidney Heal. Dis.* **8**, 1–4 (2021).
59. Xipell, M. *et al.* Acute tubulointerstitial nephritis associated with atezolizumab, an anti-programmed death-ligand 1 (pd-l1) antibody therapy. *Oncoimmunology* **7**, 7–11 (2018).
60. Tabei, A. *et al.* The analysis of renal infiltrating cells in acute tubulointerstitial nephritis induced by anti-PD-1 antibodies: A case report and review of the literature. *Intern. Med.* **57**, 3135–3139 (2018).
61. Draibe, J. B. *et al.* Acute tubulointerstitial nephritis induced by checkpoint inhibitors versus classical acute tubulointerstitial nephritis: Are they the same disease? *Clin. Kidney J.* **14**, 884–890 (2021).
62. Isik, B. *et al.* Biomarkers, Clinical Features, and Rechallenge for Immune Checkpoint Inhibitor Renal Immune-Related Adverse Events. *Kidney Int. Reports* **6**, 1022–1031 (2021).
63. Seethapathy, H. *et al.* Incidence and Clinical Features of Immune-Related Acute Kidney Injury in Patients Receiving Programmed Cell Death Ligand-1 Inhibitors. *Kidney Int. Reports* **5**, 1700–1705 (2020).
64. Izzedine, H. *et al.* Renal toxicities associated with pembrolizumab. *Clin. Kidney J.* **12**, 81–88 (2019).
65. Escandon, J. *et al.* Interstitial nephritis in melanoma patients secondary to PD-1 checkpoint inhibitor. *J. Immunother. Cancer* **5**, 1–5 (2017).
66. Kitchlu, A. *et al.* A Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibitor–Associated Glomerular Disease. *Kidney Int. Reports* **6**, 66–77 (2021).
67. Gallan, A. J. *et al.* Renal Vasculitis and Pauci-immune Glomerulonephritis Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Am. J. Kidney Dis.* **74**, 853–856 (2019).
68. Lemoine, M. *et al.* Ipilimumab-induced renal granulomatous arteritis: A case report. *BMC Nephrol.* **20**, 1–5 (2019).
69. Mamlouk, O. *et al.* Checkpoint inhibitor-related renal vasculitis and use of rituximab. *J. Immunother. cancer* **8**, 1–9 (2020).
70. Person, F. *et al.* Severe Acute Kidney Injury Due to Nivolumab/Ipilimumab-induced Granulomatosis and Fibrinoid Vascular Necrosis. *J. Immunother.* **43**, 29–31 (2020).

71. Glutsch, V. *et al.* Response to combined ipilimumab and nivolumab after development of a nephrotic syndrome related to PD-1 monotherapy. *J. Immunother. Cancer* **7**, 1–5 (2019).
72. Ishibuchi, K., Iwakura, T., Kaneko, M., Fukasawa, H. & Furuya, R. Pembrolizumab-associated nephrotic syndrome recovered from transient hemodialysis in a patient with lung cancer. *CEN case reports* **9**, 215–219 (2020).
73. Vaughan, E., Connolly, E., Hui, M. & Chadban, S. Minimal change disease in a patient receiving checkpoint inhibition: Another possible manifestation of kidney autoimmunity? *Cancer Rep.* **3**, (2020).
74. Cruz-Whitley, J., Giehl, N., Jen, K. Y. & Young, B. Membranoproliferative Glomerulonephritis Associated with Nivolumab Therapy. *Case Reports Nephrol.* **2020**, 1–4 (2020).
75. Chen, M. *et al.* Case Report: THSD7A-Positive Membranous Nephropathy Caused by Tislelizumab in a Lung Cancer Patient. *Front. Immunol.* **12**, 1–6 (2021).
76. Lin, J. S. *et al.* Immune checkpoint inhibitor associated reactivation of primary membranous nephropathy responsive to rituximab. *J. Immunother. Cancer* **8**, (2020).
77. Tanabe, K. *et al.* Nivolumab-induced IgA nephropathy in a patient with advanced gastric cancer: A case report. *Medicine (Baltimore)*. **99**, e20464 (2020).
78. Oki, R. *et al.* Renal effects after pembrolizumab treatment for non-small cell lung carcinoma. *Intern. Med.* **59**, 977–981 (2020).
79. Irifuku, T., Satoh, A., Tani, H., Mandai, K. & Masaki, T. Acute tubulointerstitial nephritis and IgM deposits on glomerular capillary walls after immunotherapy with nivolumab for metastatic renal cell carcinoma. *CEN case reports* **9**, 48–54 (2020).
80. Barnard, Z. R., Walcott, B. P., Kahle, K. T., Nahed, B. V. & Coumans, J. V. Hyponatremia associated with Ipilimumab-induced hypophysitis. *Med. Oncol.* **29**, 374–377 (2012).
81. Chodakiewitz, Y., Brown, S., Boxerman, J. L., Brody, J. M. & Rogg, J. M. Ipilimumab treatment associated pituitary hypophysitis: Clinical presentation and imaging diagnosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **125**, 125–130 (2014).
82. Balakrishna, P. & Villegas, A. Hypokalemic Paralysis Secondary to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Case Rep. Oncol. Med.* **2017**, 1–4 (2017).
83. Tseng, P. J. & Yan, M. T. Acute Diffuse Renal Tubulopathy in a Patient With Lung Cancer: A Case Report. *Front. Med.* **8**, 8–11 (2021).
84. Herrmann, S. M., Alexander, M. P., Romero, M. F. & Zand, L. Renal Tubular Acidosis and Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: An Immune-Related Adverse Event of PD-1 Inhibitor—A Report of 3 Cases. *Kidney Med.* **2**, 657–662 (2020).
85. Belliere, J., Mazieres, J., Meyer, N., Chebane, L. & Despas, F. Renal complications related to checkpoint inhibitors: Diagnostic and therapeutic strategies. *Diagnostics* **11**, 1–15 (2021).
86. Abolhassani, A. R., Schuler, G., Kirchberger, M. C. & Heinzerling, L. C-reactive protein as an early marker of immune-related adverse events. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **145**, 2625–2631 (2019).
87. Ravi, P. *et al.* Evaluation of the Safety and Efficacy of Immunotherapy Rechallenge in Patients with Renal Cell Carcinoma. *JAMA Oncol.* **6**, 1606–1610 (2020).
88. Lin, J. S. *et al.* Infliximab for the treatment of patients with checkpoint inhibitor-associated acute tubular interstitial nephritis. *Oncoimmunology* **10**, 1–11 (2021).

89. Hakrroush, S. *et al.* Variable Expression of Programmed Cell Death Protein 1-Ligand 1 in Kidneys Independent of Immune Checkpoint Inhibition. *Front. Immunol.* **11**, 1–7 (2021).
90. Gérard, A. *et al.* Baseline and early functional immune response is associated with subsequent clinical outcomes of PD-1 inhibition therapy in metastatic melanoma patients. *J. Immunother. Cancer* **9**, 1–8 (2021).
91. Thompson, N. A. *et al.* The MITRE trial protocol: a study to evaluate the microbiome as a biomarker of efficacy and toxicity in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *BMC Cancer* **22**, 1–11 (2022).
92. Owoyemi, I. *et al.* Clinical outcomes of solid organ transplant recipients with metastatic cancers who are treated with immune checkpoint inhibitors: A single-center analysis. *Cancer* **126**, 4780–4787 (2020).
93. Venkatachalam, K., Malone, A. F., Heady, B., Santos, R. D. & Alhamad, T. Poor Outcomes with the Use of Checkpoint Inhibitors in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* **104**, 1041–1047 (2020).
94. Padala, S. A. *et al.* Pembrolizumab-induced severe rejection and graft intolerance syndrome resulting in renal allograft nephrectomy. *J. Oncol. Pharm. Pract.* **27**, 470–476 (2021).

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

