

LEMOS, Maria Betânia Calzavara¹; MALTA NETO, Natael Ribeiro¹; FIGUEIREDO, Patrick Jones¹; NOGUEIRA, Fábio Borges¹; CAMPOS,

Wesley Ribeiro¹

¹ Serviço de oftalmologia da Santa Casa de Misericórdia de Passos- SCMP.

Contato: Maria Betânia Lemos: mariabetania.lemos@hotmail.com

INTRODUÇÃO

As toxicidades oculares relacionadas à imunidade são eventos adversos incomuns, porém graves, que podem estar associados ao uso de inibidores do checkpoint imunológico, como acontece no tratamento imunohistoquímico de tumores sólidos com nivolumab, em que as toxicidades oculares mais comuns relatadas com esses agentes são a uveíte e os olhos secos (Abdel-Rahman *et al*, 2017).

O medicamento regula o sistema imunológico, visando um dos três ligantes, levando à ativação de células T para ataque contra células malignas. Estes ligantes incluem CTLA-4, ipilimumab; PD-1, pembrolizumab, nivolumab; e PD-L1, atezolizumab, durvalumab, essas são as drogas aprovadas pela Anvisa no Brasil (Kanno *et al*, 2017).

O nivolumab ao ligar-se a receptores da PD-1 bloqueia a ligação dos seus ligantes e, desta forma, aumenta a reação imunológica contra as células tumorais. A resposta imune aumentada, no entanto, é que pode levar aos eventos adversos relacionados ao sistema imunológico ativado (Dalvin *et al*, 2018).

OBJETIVO

Demonstrar a relação entre o tratamento com inibidor de bloqueio do checkpoint PD-1 (nivolumab) e o desenvolvimento de uveíte anterior aguda unilateral, não granulomatosa em um paciente assistido no Hospital Regional do Câncer de Passos SCMP-MG.

RELATO DE CASO

Paciente J.B.C., 69 anos, masculino, branco, casado, procedente de Passos-MG, empresário, previamente hígido. Apresentou como antecedente pessoal o aparecimento de câncer no rim direito e próstata, para os quais foram realizadas cirurgias (1985 e 2005, respectivamente). Em 2015, apresentou metástase de câncer renal no pâncreas, baço, estômago e vesícula biliar. Foi submetido apenas a ressecção das lesões nesses órgãos. Antecedentes oculares, presença de placa macular congênita cicatrizada por toxoplasmose no olho direito (OD). No olho esquerdo (OE) não apresentava alterações. Acuidade visual sem correção do OD, conta dedos a 10 cm e OE 20/20.

Em outubro de 2018, o paciente consultou-se relatando fotofobia, ardências, sensação de areia há uma semana no OD, dois dias após a infusão de nivolumab para tratamento de metástase hepática de câncer renal. A biomicroscopia mostrou no OD hiperemia conjuntival 1+/4+ e a córnea apresentou superfície irregular e disfunção epitelial discreta (3-9 h) (figura 1-A). O OE sem alterações (figura 1-B). A pressão intraocular do OD foi de 22 mmHg e do OE de 9 mmHg, às 18h. A fundoscopia estava inalterada em ambos os olhos. Foi medicado com Azorga, 2 vezes ao dia, Hyabak, 6 vezes ao dia, e PredFort, 3 vezes ao dia, no OD, por uma semana.

No dia 20/11/2018, após a segunda dose de nivolumab, o paciente retornou referindo com dor intensa no OD, fotofobia e sensação de areia. A biomicroscopia detectou no OD hiperemia conjuntival 3+/4+, a córnea com superfície irregular e disfunção epitelial discreta (3-9 h), dobras de Descemet e fibrina na metade inferior do endotélio; câmara anterior com flare e células de 2+/4+.

sinéquia posterior às 6h; catarata nuclear 3+/4+. O OE não apresentou alterações dignas de nota. A fundoscopia no OD foi impraticável devido a catarata. Exame ultrassonográfico não mostrou quaisquer alterações no segmento posterior do OD. Em contato com o seu médico oncologista, foi solicitado evitar o uso de corticosteroide de qualquer apresentação para não interferir na imunoterapia oncológica. Então, foi prescrito Atropina, 3 vezes ao dia, e anti-inflamatórios não esteroidais, tanto colírio, quanto por via oral.

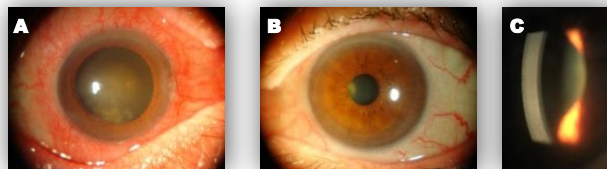


Figura 1: em A) OD: Uveíte anterior aguda não granulomatosa, unilateral, associada ao uso de nivolumab – hiperemia pericérica 2+/4+; em B) OE: sem alterações; em C) Uveíte controlada após uso de Pred Fort – endotélio sem alteração.

No dia 28/11/2018, o paciente retornou ao consultório apresentando melhora dos sintomas. Nessa fase, o oncologista liberou apenas o uso de corticoterapia tópica e foi então iniciado o tratamento com PredFort, colírio, 3/3h, mantendo-se a Atropina nas mesmas doses. O paciente apresentou melhora no quadro da uveíte anterior e foi prescrito desmame lento das corticoide tópico. Após o desmame, o paciente apresentou recidiva da uveíte, tendo sido necessário retornar-se à dose inicial de corticoide com desmame agora, bem mais lento. O paciente, encontra-se com a uveíte sem atividade, apesar da continuidade do tratamento com Nivolumab e foi submetido a cirurgia de catarata no OD há cerca de 3 meses e não necessita mais do uso de colírios.

CONCLUSÃO

O bloqueio da morte celular programada (PD-1) é uma das imunoterapias, para pelo menos, quatro tipos de cânceres metastáticos (rim, pulmão, cabeça-peçoço e melanoma) (Sun *et al*, 2019). Entretanto, dentre alguns eventos adversos, a uveíte é rara e pode ser branda, mas em alguns casos, pode ser devastadora, como uveíte anterior, intermediária, posterior e panuveíte, necessitando muitas vezes de pulsoterapia para controle da inflamação. A interação entre oncologistas e oftalmologistas é necessária, já que o atraso no diagnóstico ou o tratamento inadequado pode, eventualmente, levar à perda irreversível da visão.

REFERÊNCIAS

- 1- Abdel-Rahman, O; Oweira, H; Petrusch, U; Helbling, D; Schmidt, J; Manhart, M; Mehrabi, A; Schob, O; Giryas, A. Immune-related ocular toxicities in solid tumor patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Journal Expert Review of Anticancer Therapy*, v. 17, p. 387-394, 2017.
- 2- Dalvin, LA; Shields, CL; Orloff, M; Sato, T; Shields, JA. CHECKPOINT INHIBITOR IMMUNE THERAPY: Systemic Indications and Ophthalmic Side Effects. *Retina*, v. 38 (6), p. 1063-1078, 2018.
- 3- Kanno, H; Ishida, K; Yamada, W; Nishida, T; Takahashi, N; Mochizuki, K; Mizuno, Y; Matsuyama, K; Takahashi, T; Seishima, H. Uveitis induced by programmed cell death protein 1 inhibitor therapy with nivolumab in metastatic melanoma patient. *J Infect Chemother*, v. 23, p. 774-777, 2017.
- 4- Sun, MM M.D.; Levinson, RD; Filipowicz, A D.O.; Anesi, S; Kaplan, HJ, Wang, W; Goldstein, DA; Gangaputra, S; Swan, RT; Sen, HN; Gordon, LK M.D. Uveitis in Patients Treated with CTLA-4 and PD-1 Checkpoint Blockade Inhibition. *Ocul Immunol Inflamm*, v. 1, p. 1-11, 2019.