

### Avaliação

Observar:	Ouvir:	Reconhecer:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- O paciente parece cansado ou apático?</li> <li>- O paciente parece icterício?</li> <li>- O paciente tem olhos amarelados?</li> <li>- O paciente parece estar com prurido?</li> <li>- O paciente parece diaforético?</li> <li>- O paciente tem ascite?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mudança no nível de energia?</li> <li>- Mudança na cor da pele? Amarelecimento?</li> <li>- Mudança na cor das fezes (mais pálidas)?</li> <li>- Mudança na cor da urina (mais escura/cor do chá)?</li> <li>- Dor abdominal: especificamente dor no quadrante superior direito?</li> <li>- Hematomas ou sangramento mais facilmente?</li> <li>- Febres?</li> <li>- Aumento do prurido?</li> <li>- Mudança no estado mental?</li> <li>- Aumento da transpiração?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento em LFTs                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o AST/TGO</li> <li>o ALT/TGP</li> <li>o Bilirrubina (total/direta)</li> </ul> </li> <li>- Alteração na função GI</li> <li>- Sintomas como dor abdominal, ascite, sonolência e icterícia</li> <li>- Outras causas potenciais (viral, toxicidade de drogas, progressão da doença)</li> </ul>

### Toxicidade de classificação: ULN

Grau 1 (leve)	Grau 2 (Moderado)	Grau 3 (Grave)	Grau 4 (potencialmente fatal)	Grau 5 (Morte)
AST ou ALT: >ULN - 3,0 x ULN	AST ou ALT: >3,0 x - 5,0 x ULN	AST ou ALT: >5,0 x - 20,0 x ULN	AST ou ALT: >20 x ULN	
AST ou ALT Avaliação inicial 1,5 x - 3,0 x ULN	Bilirrubina: >1,5 x - 3,0 x ULN	Bilirrubina: >3,0 x - 10,0 x ULN	Bilirrubina: >10 x ULN	
Bilirrubina: >ULN - 1,5 x ULN				

### Gestão da Transaminite (sem bilirrubina elevada)

Gestão da Transaminite de grau 2, ou pior, com bilirrubina > 1,5x LSN: siga as recomendações de grau 4

#### Estratégia geral:

- Os TFHs devem ser verificados e os resultados revistos antes de cada dose de imunoterapia
- Descartar causas infecciosas, não infecciosas e malignas. Considerar avaliar se há novo início ou reativação da hepatite viral, medicamentos (acetaminofeno, estatinas e outros medicamentos hepatotóxicos ou suplementos/ervas), substâncias recreativas (álcool). Considerar a progressão da doença

**Infusões de infliximab não são recomendadas devido a possíveis efeitos hepatotóxicos**

Grau 1 (leve)	Grau 2 (Moderado)	Grau 3 (Grave)	Grau 4 (potencialmente fatal)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- A imunoterapia pode ser retirada se os TFHs estiverem em tendência crescente. Verificar novamente os TFHs dentro de ~1 semana</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Imunoterapia a ser retirada. Verificar novamente os TFHs diariamente x 3 dias ou a cada 3 dias. A ser retomado quando houver resolução completa/parcial da reação adversa (Grau 0/1)</li> <li>- Imunoterapia a ser descontinuada para eventos de Grau 2 com duração de ≥6 (ipilimumab) ou ≥12 semanas (pembrolizumab, nivolumab) ou por incapacidade de reduzir a dose de esteroides * para 7,5 mg de prednisona ou equivalente por dia</li> <li>- Considerar iniciar o uso de esteroides* 0,5 mg - 1 mg/kg/ dia de prednisona ou equivalente diariamente (dose intravenosa total diária de 125 mg de metilprednisolona IV)</li> <li>- Considerar a internação hospitalar por esteroides IV*</li> <li>- Se os testes da função hepática normalizarem e os sintomas ficarem resolvidos, os esteroides* serão reduzidos ao longo de ≥4 semanas quando a função se recuperar</li> <li>- Quando o paciente voltar aos níveis de base ou Grau 0-1, considerar retomar o tratamento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Iniciar esteroides* com 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente por via oral diária</li> <li>- Nivolumab deve ser permanentemente descontinuado para eventos de Grau 3. O ipilimumab deve ser descontinuado para qualquer evento de Grau 3 ou pembrolizumab para qualquer evento de Grau 3 recorrente ou evento de Grau 3 que persista ≥12 semanas</li> <li>- Admissão para esteróides IV *</li> <li>- Infecção por hepatite R/O (infecção aguda ou reativação)</li> <li>- TFHs a cada 1-2 dias</li> <li>- Se o aumento é significativo e/ou refratário aos esteroides*, é possível ADICIONAR ao esteroide* o agente imunossupressor:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o CellCept® (micofenolato de mofetil) 500 mg - 1000 mg 12 horas OU</li> <li>o Infusão de globulina antitímocito</li> </ul> </li> <li>- Consulta de Hepatologia/Gastroenterologia</li> <li>- Considerar uma biópsia hepática</li> <li>- Se os TFHs estiverem estáveis/a baixar diariamente durante 5 dias consecutivos: diminuir as verificações de TFH para 3 dias, depois semanalmente</li> <li>- Se os testes da função hepática normalizarem e os sintomas ficarem resolvidos, os esteroides* serão reduzidos durante ≥4 semanas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Imunoterapia descontinuada permanentemente</li> <li>- Admissão hospitalar</li> <li>- Esteroides* a serem iniciados com 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente por via intravenosa diária</li> <li>- infecção por hepatite R / O</li> <li>- TFHs diários</li> <li>- Se houver aumento contínuo e refratário a esteroides *, é possível ADICIONAR ao regime de esteroides:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o CellCept® (micofenolato de mofetil) 500 mg - 1000 mg po ou IV q 12 horas OU</li> <li>o Infusão de globulina antitímocito</li> </ul> </li> <li>- Consulta de Hepatologia/ Gastroenterologia</li> <li>- Considerar uma biópsia hepática</li> <li>- Se os TFHs estiverem estáveis/ a diminuir diariamente durante 5 dias consecutivos: diminuir as verificações de TFHs para q 3 dias, depois semanalmente</li> <li>- Se os testes da função hepática normalizarem e os sintomas ficarem resolvidos, deve diminuir-se gradualmente os esteroides* durante ≥4 semanas</li> </ul>

### Implementação:

- Verificar as análises hepáticas de qualquer paciente com historial de hepatite
- Instituir a identificação e a avaliação precoces dos sintomas dos pacientes
- Incluir a intervenção precoce com trabalho de laboratório e ida ao consultório se houver suspeita de hepatotoxicidade
- Avaliar os TFHs e quaisquer outros sintomas secundários
- Conforme observado na estratégia geral, não usar infliximab devido aos efeitos hepatotóxicos
- Avaliar a compreensão do paciente e da família sobre as recomendações e a lógica
- Identificar barreiras à eficácia do tratamento

### \*Administração de corticosteroides:

#### Instruções/calendário de redução gradual de esteroides enquanto quia, mas não como absoluto

- A redução gradual deve considerar o perfil atual dos sintomas do paciente
- Acompanhamento próximo, pessoalmente ou por telefone, com base nas necessidades individuais e na sintomatologia
- Esteroides causam indigestão. Fornecer terapia antiácida diariamente como prevenção de úlcera gástrica enquanto estiver em esteroides (por exemplo, bloqueador da bomba de prótons ou bloqueador H2, se a dosagem de prednisona for >20 mg/dia)
- Analisar os efeitos colaterais dos medicamentos esteroides: alterações de humor (irritação, reatividade, hiperconsciência, euforia, paranoia), aumento do apetite, sono interrompido, sapinhos, retenção de líquidos
- Estar atento aos sintomas recorrentes, à medida que os esteroides diminuem e reportá-los (pode ser necessário redução gradual da dose)

#### Esteroides de elevada dose a longo prazo:

- Considerar a profilaxia antimicrobiana (sulfametoxazol/trimetoprim em dose dupla M/P/F; dose única se usada diariamente) ou em alternativa se for alérgico a sulfa (por exemplo, atovaquona [Mepron®] 1500 mg VO por dia)
  - Considerar cobertura antiviral e antifúngica adicional
  - Evitar álcool/acetaminofeno ou outras hepatoxinas
- Se houver uso prolongado de esteroides, há o risco de osteoporose. Iniciar suplementos de cálcio e vitamina D

### SINAIS DE ALERTA:

- **Dor abdominal intensa, ascite, sonolência, icterícia, alterações do estado mental**

