



efeitos adversos cutâneos associados à imunoterapia em pacientes com melanoma

CUTANEOUS ADVERSE EFFECTS ASSOCIATED WITH IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH MELANOMA

EFFECTOS ADVERSOS CUTÁNEOS ASOCIADOS A LA INMUNOTERAPIA EN PACIENTES CON MELANOMA

 <https://doi.org/10.56238/levv17n56-023>

Data de submissão: 09/12/2025

Data de publicação: 09/01/2026

Ana Vitória Gonçalves Minatti

Médica

Instituição: Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE)

E-mail: anavitoriaminatti@gmail.com

Orcid: 0009-0002-0531-5389

Maria Gabriela dos Santos Rodrigues

Médica

Instituição: Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE)

E-mail: maria.gabriela2509@outlook.com

Orcid: 0000-0002-2872-8445

Letícia Grande Conrado

Médica

Instituição: Universidade Paranaense (UNIPAR) - campus Sede

E-mail: cissagconrado@live.com

Orcid: 0009-0009-2864-2981

Gabriel Michelão Cella

Médico

Instituição: União das Faculdades dos Grandes Lagos (UNILAGO)

E-mail: gabriel.m.cell.27@gmail.com

Orcid: 0009-0004-8518-6285

Sabrina Maria Chaddad Righi

Médica

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi Piracicaba

E-mail: sabrinacrighi@gmail.com

Orcid: 0009-0006-7345-2536



Bruna Marinelli Rodrigues

Médica

Instituição: Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE)

E-mail: brunamarinelli@outlook.com.br

Lattes: 0084909832542554

Rodrigo Daniel Zanoni

Mestre em Saúde Coletiva

Instituição: Faculdade São Leopoldo Mandic - Campinas

E-mail: drzanoni@gmail.com

Orcid: 0000-0001-7641-2851

RESUMO

Introdução: A imunoterapia com inibidores de checkpoint imunológico transformou o tratamento do melanoma, promovendo melhora significativa na sobrevida dos pacientes. Entretanto, a ativação do sistema imune está associada ao desenvolvimento de eventos adversos imunomediados, sendo as manifestações cutâneas as mais frequentes e clinicamente relevantes.

Métodos: Foi realizada uma revisão sistematizada da literatura com o objetivo de identificar e analisar os principais eventos adversos cutâneos associados à imunoterapia em pacientes com melanoma. A busca incluiu estudos que avaliaram o uso de inibidores de PD-1, PD-L1 e CTLA-4, utilizados em monoterapia ou em esquemas combinados. Os dados foram analisados de forma descritiva e qualitativa, considerando a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos. As manifestações cutâneas foram categorizadas em grupos clínicos para melhor organização e interpretação dos achados.

Resultados: Os eventos adversos cutâneos foram as manifestações imunomediadas mais frequentemente relatadas. A maioria apresentou gravidade leve a moderada, permitindo a continuidade do tratamento oncológico com manejo dermatológico adequado. As reações inflamatórias, como exantemas, prurido, dermatites eczematosas e liquenoides, constituíram o grupo mais prevalente. Alterações pigmentares do tipo vitiligo-like foram observadas principalmente em pacientes com melanoma tratados com inibidores de PD-1, enquanto dermatoses bolhosas autoimunes, embora raras, apresentaram maior gravidade clínica.

Conclusão: As manifestações cutâneas associadas à imunoterapia no melanoma são frequentes e heterogêneas, com impacto variável na condução do tratamento. O reconhecimento precoce e o manejo adequado dessas reações são fundamentais para garantir a segurança do paciente e a continuidade da imunoterapia, reforçando a importância da abordagem multidisciplinar.

Palavras-chave: Melanoma. Imunoterapia. Inibidores de Checkpoint Imunológico. Eventos Adversos Cutâneos. Toxicidade Dermatológica.

ABSTRACT

Introduction: Immunotherapy with immune checkpoint inhibitors has transformed the treatment of melanoma, leading to significant improvements in patient survival. However, immune system activation is associated with the development of immune-related adverse events, among which cutaneous manifestations are the most frequent and clinically relevant.

Methods: A systematized literature review was conducted to identify and analyze the main cutaneous adverse events associated with immunotherapy in patients with melanoma. Studies evaluating the use of PD-1, PD-L1, and CTLA-4 inhibitors, administered as monotherapy or in combination, were included. Data were analyzed descriptively and qualitatively, considering the methodological heterogeneity of the included studies. Cutaneous manifestations were categorized into clinical groups to facilitate interpretation of the findings.

Results: Cutaneous adverse events were the most commonly reported immune-related toxicities. Most reactions were mild to moderate in severity, allowing continuation of oncologic treatment with appropriate dermatologic management. Inflammatory reactions, such as rash, pruritus, eczematous dermatitis, and lichenoid eruptions, were the most prevalent. Pigmentary alterations, particularly vitiligo-like depigmentation, were mainly observed in patients treated with PD-1 inhibitors, while autoimmune bullous dermatoses, although rare, were associated with greater clinical



severity. Conclusion: Cutaneous manifestations associated with immunotherapy in melanoma are frequent and heterogeneous, with variable clinical impact. Early recognition and appropriate management are essential to ensure patient safety and maintain treatment continuity, highlighting the importance of a multidisciplinary approach.

Keywords: Melanoma. Immunotherapy. Immune Checkpoint Inhibitors. Adverse Skin Events. Dermatological Toxicity.

RESUMEN

Introducción: La inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitario ha transformado el tratamiento del melanoma, promoviendo una mejora significativa en la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, la activación del sistema inmunitario está asociada al desarrollo de eventos adversos inmunomediados, siendo las manifestaciones cutáneas las más frecuentes y clínicamente relevantes.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de identificar y analizar los principales eventos adversos cutáneos asociados a la inmunoterapia en pacientes con melanoma. La búsqueda incluyó estudios que evaluaron el uso de inhibidores de PD-1, PD-L1 y CTLA-4, utilizados en monoterapia o en esquemas combinados. Los datos se analizaron de forma descriptiva y cualitativa, teniendo en cuenta la heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos. Las manifestaciones cutáneas se clasificaron en grupos clínicos para una mejor organización e interpretación de los resultados.

Resultados: Los eventos adversos cutáneos fueron las manifestaciones inmunomediadas más frecuentemente reportadas. La mayoría presentó gravedad leve a moderada, lo que permitió la continuidad del tratamiento oncológico con un manejo dermatológico adecuado. Las reacciones inflamatorias, como exantemas, prurito, dermatitis eccematosas y liquenoides, constituyeron el grupo más prevalente. Se observaron alteraciones pigmentarias de tipo vitílico principalmente en pacientes con melanoma tratados con inhibidores de PD-1, mientras que las dermatosis ampollosas autoinmunes, aunque poco frecuentes, presentaron una mayor gravedad clínica.

Conclusión: Las manifestaciones cutáneas asociadas a la inmunoterapia en el melanoma son frecuentes y heterogéneas, con un impacto variable en la conducción del tratamiento. El reconocimiento precoz y el manejo adecuado de estas reacciones son fundamentales para garantizar la seguridad del paciente y la continuidad de la inmunoterapia, lo que refuerza la importancia del enfoque multidisciplinario.

Palabras clave: Melanoma. Inmunoterapia. Inhibidores de Puntos de Control Inmunológico. Efectos Adversos Cutáneos. Toxicidad Dermatológica.



1 INTRODUÇÃO

A imunoterapia revolucionou o tratamento do melanoma avançado nas últimas décadas, especialmente com a introdução dos inibidores de checkpoint imunológico, como os anticorpos anti-CTLA-4 e anti-PD-1/PD-L1, que demonstraram ganhos significativos em sobrevida global e controle tumoral¹⁻³. Entretanto, ao modular o sistema imune, essas terapias estão associadas a um espectro particular de eventos adversos imunomediados, conhecidos como immune-related adverse events (irAEs), que podem acometer múltiplos órgãos e sistemas, com destaque para a pele⁴⁻⁶.

As manifestações cutâneas representam os irAEs mais frequentes em pacientes com melanoma submetidos à imunoterapia, podendo surgir precocemente ou ao longo do tratamento⁷. Entre as apresentações clínicas mais comuns estão exantemas maculopapulares, prurido, dermatites eczematosas e liquenoides, além de reações menos frequentes, porém potencialmente graves, como dermatoses bolhosas autoimunes, incluindo o penfigoide bolhoso⁸⁻¹⁰. Essas toxicidades podem impactar significativamente a qualidade de vida, a adesão ao tratamento e, em alguns casos, levar à interrupção definitiva da terapia oncológica¹¹.

Particularmente no melanoma, destaca-se a ocorrência de despigmentação vitiligo-like associada à imunoterapia, fenômeno considerado relativamente específico dessa neoplasia e que tem sido correlacionado a melhores taxas de resposta tumoral e prognóstico favorável¹²⁻¹⁴. Esse achado reforça a hipótese de que determinados eventos adversos cutâneos refletem uma ativação imunológica antitumoral mais robusta, embora os mecanismos fisiopatológicos subjacentes ainda não estejam completamente elucidados¹⁵.

Diante da alta prevalência e da diversidade das manifestações cutâneas associadas à imunoterapia no melanoma, torna-se fundamental o reconhecimento precoce desses eventos, bem como a compreensão de suas implicações clínicas e prognósticas. A abordagem multidisciplinar, envolvendo oncologistas e dermatologistas, é essencial para o manejo adequado dessas reações, permitindo a continuidade do tratamento oncológico sempre que possível, com segurança e eficácia.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma revisão sistematizada da literatura, conduzida com o objetivo de identificar, sintetizar e analisar as evidências científicas disponíveis sobre os efeitos adversos cutâneos associados à imunoterapia em pacientes com melanoma.

2.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca bibliográfica foi realizada de forma sistemática nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus e Web of Science, abrangendo estudos publicados até dezembro



de 2025. Foram utilizados descritores controlados e termos livres, combinados por meio de operadores booleanos (AND e OR). Os principais termos empregados incluíram: melanoma, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, anti-PD-1, anti-CTLA-4, cutaneous adverse events, dermatologic toxicity, skin toxicity e vitiligo.

2.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos estudos que atenderam aos seguintes critérios:

1. estudos originais, revisões sistemáticas ou narrativas e séries de casos relevantes;
2. população composta por pacientes adultos diagnosticados com melanoma;
3. uso de imunoterapia, incluindo inibidores de checkpoint imunológico (anti-PD-1, anti-PD-L1 e/ou anti-CTLA-4), isoladamente ou em combinação;
4. descrição de eventos adversos cutâneos associados ao tratamento;
5. artigos publicados em inglês, português ou espanhol.

Foram excluídos:

1. estudos em modelos animais ou in vitro;
2. trabalhos que não abordassem especificamente manifestações cutâneas;
3. resumos de congressos, cartas ao editor sem dados clínicos relevantes e artigos com texto completo indisponível;
4. estudos duplicados entre as bases de dados.

2.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A seleção dos artigos foi realizada em duas etapas. Inicialmente, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos para exclusão dos estudos que não atendiam aos critérios de elegibilidade. Em seguida, os textos completos dos artigos potencialmente relevantes foram avaliados de forma detalhada para confirmação da inclusão. O processo de seleção foi conduzido de maneira independente, com resolução de eventuais divergências por consenso.

2.5 EXTRAÇÃO E SÍNTESE DOS DADOS

Dos estudos incluídos, foram extraídas as seguintes informações: autor e ano de publicação, desenho do estudo, número de pacientes, tipo de imunoterapia utilizada, manifestações cutâneas descritas, tempo de aparecimento dos eventos adversos, conduta terapêutica adotada e principais desfechos clínicos.

Os dados foram organizados de forma descritiva e qualitativa, permitindo a categorização das manifestações cutâneas em grupos clínicos, como reações inflamatórias (exantemas, dermatites eczematosas e liquenoides), alterações pigmentares (vitiligo-like) e dermatoses bolhosas autoimunes.

Tabela 1. Características metodológicas e principais achados dos estudos incluídos na revisão sistematizada sobre efeitos adversos cutâneos associados à imunoterapia em pacientes com melanoma.

Autor (ano)	País	Desenho do estudo	População (n)	Tipo de imunoterapia	Evento(s) adverso(s) cutâneo(s)	Principais Observações
<i>Carlos et al. (2015)</i>	Austrália	Estudo observacional	44	Ipilimumabe	Rash, prurido, dermatite	Eventos cutâneos frequentes, geralmente leves a moderados
<i>Hwang et al. (2016)</i>	Austrália	Coorte retrospectiva	82	Anti-PD-1	Exantema, prurido, vitiligo-like	Toxicidades cutâneas comuns e de início precoce
<i>Hua et al. (2016)</i>	França	Estudo prospectivo	67	Pembrolizumabe	Vitiligo-like	Associação positiva entre vitiligo e resposta tumoral
<i>Sanlorenzo et al. (2015)</i>	EUA	Estudo retrospectivo	83	Pembrolizumabe	Rash, prurido, vitiligo	Eventos cutâneos associados a melhor prognóstico
<i>Quach et al. (2019)</i>	EUA	Coorte prospectiva	148	Anti-PD-1	Dermatite eczematosa, vitiligo	irAEs cutâneos correlacionados com melhor sobrevida
<i>Nakamura et al. (2017)</i>	Japão	Estudo observacional	51	Nivolumabe	Vitiligo-like	Vitiligo associado a benefício clínico
<i>Belum et al. (2016)</i>	EUA	Revisão	—	Anti-PD-1	Diversos (rash, prurido, vitiligo)	Padronização do manejo dermatológico
<i>Geisler et al. (2020)</i>	EUA	Revisão narrativa	—	ICIs	Rash, liquenoide, bolhoso	Alta prevalência de toxicidades cutâneas
<i>Coleman et al. (2019)</i>	EUA	Retrospectivo	68	ICIs	Erupções inflamatórias	Variedade clínica dos eventos cutâneos
<i>Lommerts et al. (2021)</i>	Países Baixos	Revisão sistemática	—	ICIs	Vitiligo-like	Forte associação com melanoma
<i>Nayar et al. (2016)</i>	Austrália	Relato de caso	1	Nivolumabe	Penfigoide bolhoso	Evento raro, porém grave
<i>Siegel et al. (2018)</i>	EUA	Retrospectivo	21	ICIs	Dermatoses bolhosas	Necessidade de suspensão terapêutica em alguns casos
<i>Lopez et al. (2018)</i>	EUA	Revisão	—	Anti-PD-1/PD-L1	Penfigoide bolhoso	Relação temporal clara

						com imunoterapia
<i>Curry et al. (2017)</i>	EUA	Série de casos	12	ICIs	Toxicidades diversas	Amplio espectro histopatológico
<i>Goldinger et al. (2013)</i>	Suíça	Estudo observacional	43	Anti-CTLA-4	Reações cutâneas citotóxicas	Toxicidades cutâneas associadas ao ipilimumabe

Fonte: Autores.

3 RESULTADOS

Os estudos incluídos foram apresentaram predominância de pesquisas realizadas nos Estados Unidos, Europa, Austrália e Japão. Quanto ao delineamento metodológico, observaram-se estudos observacionais retrospectivos e prospectivos, séries e relatos de caso, além de revisões narrativas e sistemáticas^{1–4}. O tamanho amostral dos estudos originais variou de 1 a 148 pacientes, refletindo a heterogeneidade dos desenhos incluídos.

As imunoterapias mais frequentemente avaliadas foram os inibidores de PD-1 (nivolumabe e pembrolizumabe), seguidos pelo ipilimumabe (anti-CTLA-4), utilizados de forma isolada ou em esquemas combinados^{5–7}.

3.1 TIPOS DE EVENTOS ADVERSOS CUTÂNEOS

As manifestações cutâneas associadas à imunoterapia em pacientes com melanoma foram amplamente variadas. As reações inflamatórias inespecíficas, como exantema maculopapular, prurido e dermatites eczematosas, representaram os eventos mais frequentemente relatados, ocorrendo geralmente nas fases iniciais do tratamento^{6–9}. Lesões liquenoides também foram descritas com frequência moderada, especialmente em pacientes tratados com inibidores de PD-1¹⁰.

Alterações pigmentares, particularmente a despigmentação vitiligo-like, foram descritas de forma recorrente e quase exclusiva em pacientes com melanoma, sendo observadas principalmente durante o uso de anti-PD-1^{11–13}. Esse evento apresentou início variável, frequentemente após meses de tratamento, e distribuição simétrica em áreas fotoexpostas.

Eventos cutâneos raros, contudo, clinicamente relevantes, incluíram dermatoses bolhosas autoimunes, como o penfigoide bolhoso, descrito sobretudo em associação a terapias anti-PD-1 e esquemas combinados^{8, 14, 15}. Esses quadros, embora menos frequentes, foram associados a maior gravidade e necessidade de intervenção sistêmica.

3.2 ASSOCIAÇÃO COM PROGNÓSTICO E RESPOSTA TUMORAL

Diversos estudos relataram uma associação positiva entre a ocorrência de eventos adversos cutâneos e melhores desfechos oncológicos. Em especial, a presença de vitiligo-like e de dermatites



inflamatórias foi correlacionada a maiores taxas de resposta objetiva, controle da doença e sobrevida global em pacientes com melanoma avançado tratados com imunoterapia^{11, 12}.

Entretanto, eventos cutâneos graves, como as dermatoses bolhosas, foram associados a maior risco de suspensão temporária ou definitiva da imunoterapia, podendo impactar negativamente a continuidade do tratamento^{14, 15}.

3.3 MANEJO CLÍNICO DOS EVENTOS CUTÂNEOS

O manejo das toxicidades cutâneas descritas nos estudos variou conforme a gravidade do quadro clínico. A maioria dos eventos leves a moderados foi controlada com tratamento tópico, incluindo corticosteroides e anti-histamínicos, sem necessidade de interrupção da imunoterapia^{4, 6}. Em contrapartida, eventos graves exigiram corticoterapia sistêmica, acompanhamento dermatológico especializado e, em alguns casos, descontinuação definitiva do tratamento oncológico¹⁴.

3.4 USO DA IMUNOTERAPIA

A totalidade dos estudos incluídos nesta revisão abordou o uso de imunoterapia baseada em inibidores de checkpoint imunológico no tratamento de pacientes com melanoma em estágios avançados^{1–3}. Os principais agentes terapêuticos identificados foram os anticorpos anti-PD-1 (nivolumabe e pembrolizumabe), anti-PD-L1 e anti-CTLA-4 (ipilimumabe), utilizados de forma isolada ou em esquemas combinados^{4–6}.

Observou-se maior frequência de uso de inibidores de PD-1 em monoterapia, refletindo sua ampla adoção clínica devido ao melhor perfil de eficácia e segurança quando comparados a outras modalidades de imunoterapia^{5, 7}. A terapia combinada, especialmente a associação de anti-PD-1 com ipilimumabe, foi relatada em diversos estudos como estratégia terapêutica para casos de melanoma avançado ou refratário, embora associada a maior taxa de eventos adversos imunomediados, incluindo manifestações cutâneas^{6, 8–10}.

A escolha do regime terapêutico influenciou diretamente a frequência, o tipo e a gravidade dos eventos adversos cutâneos observados nos pacientes tratados com imunoterapia^{11–13}.

3.5 EVENTOS ADVERSOS CUTÂNEOS ASSOCIADOS AO TRATAMENTO

Os eventos adversos cutâneos foram descritos como as manifestações imunomediadas mais comuns associadas à imunoterapia no melanoma^{1–3}. A maioria das reações cutâneas apresentou gravidade leve a moderada, permitindo, na maior parte dos casos, a manutenção do tratamento oncológico, desde que acompanhado de manejo dermatológico adequado^{4–6}.

O tempo de início das manifestações cutâneas mostrou-se variável, podendo ocorrer nas primeiras semanas de tratamento ou de forma tardia, após meses de uso contínuo da imunoterapia^{7, 8}.



Alguns estudos relataram que a presença de eventos cutâneos pode estar relacionada a um maior grau de ativação imunológica, refletindo simultaneamente a eficácia terapêutica e o risco de toxicidade imunomediada^{9–11}.

3.6 ORGANIZAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados extraídos dos estudos incluídos foram analisados de maneira descritiva e qualitativa, considerando a heterogeneidade metodológica e clínica das publicações^{1,2}. Essa abordagem permitiu a identificação de padrões recorrentes de manifestações cutâneas, bem como sua associação com diferentes classes de imunoterápicos^{3–5}.

A categorização clínica das manifestações cutâneas facilitou a compreensão do espectro de toxicidades dermatológicas relacionadas à imunoterapia, bem como de sua relevância clínica no manejo de pacientes com melanoma^{6–8}.

3.7 CATEGORIZAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

3.7.1 Reações inflamatórias

- ✓ Incluíram exantemas maculopapulares, prurido, dermatites eczematosas e erupções liquenoides^{1–3}.
- ✓ Representaram o grupo mais frequente de eventos adversos cutâneos associados à imunoterapia no melanoma^{4,5}.
- ✓ Geralmente apresentaram início precoce e evolução favorável com tratamento tópico, raramente exigindo a suspensão definitiva da imunoterapia^{6–8}.

3.7.2 Alterações pigmentares

- ✓ Caracterizadas principalmente pela despigmentação vitiligo-like, observada quase exclusivamente em pacientes com melanoma submetidos à imunoterapia^{9–11}.
- ✓ Essas manifestações ocorreram predominantemente durante o uso de inibidores de PD-1^{10,12}.
- ✓ Diversos estudos associaram o surgimento do vitiligo-like a melhor resposta tumoral e prognóstico mais favorável, sugerindo seu potencial como marcador clínico de eficácia imunoterapêutica^{11–13}.

3.7.3 Dermatoses bolhosas autoimunes

- ✓ Incluíram principalmente o penfigoide bolhoso associado ao uso de imunoterapia^{14,15}.
- ✓ Embora raras, essas manifestações foram consideradas clinicamente relevantes devido à sua maior gravidade¹⁴.



- ✓ Em muitos casos, exigiram o uso de corticosteroides sistêmicos, acompanhamento dermatológico especializado e interrupção temporária ou definitiva do tratamento imunoterápico^{14, 15}.

4 DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão sistematizada demonstram que os eventos adversos cutâneos representam as manifestações imunomedidas mais frequentes associadas ao uso de inibidores de checkpoint imunológico no tratamento do melanoma, corroborando achados previamente descritos na literatura^{1–3}. A ampla utilização de inibidores de PD-1, tanto em monoterapia quanto em combinação com anti-CTLA-4, reflete seu perfil favorável de eficácia e segurança, embora a terapia combinada esteja associada a maior incidência e gravidade de toxicidades cutâneas^{4–6}.

As reações inflamatórias, como exantemas, prurido e dermatites eczematosas ou liquenoides, constituíram o grupo mais prevalente de manifestações cutâneas, geralmente com evolução benigna e resposta adequada ao tratamento tópico, permitindo a continuidade da imunoterapia na maioria dos casos^{7–9}. Esses achados reforçam a importância do reconhecimento precoce e do manejo dermatológico adequado para minimizar o impacto dessas reações na adesão ao tratamento.

A ocorrência de alterações pigmentares do tipo vitiligo-like mostrou-se particularmente relevante em pacientes com melanoma, sendo frequentemente associada ao uso de inibidores de PD-1 e a desfechos clínicos mais favoráveis^{10–12}. Esse fenômeno sugere uma ativação imunológica direcionada contra抗ígenos compartilhados entre melanócitos normais e células tumorais, apontando o vitiligo-like como um potencial marcador clínico de resposta à imunoterapia¹³.

Por outro lado, as dermatoses bolhosas autoimunes, embora raras, apresentaram maior gravidade clínica e impacto terapêutico, frequentemente exigindo corticosteroidoterapia sistêmica e, em alguns casos, a suspensão do tratamento imunoterápico^{14, 15}. Esses eventos ressaltam a necessidade de acompanhamento multidisciplinar e de individualização da conduta clínica.

As principais limitações desta revisão incluem a heterogeneidade metodológica dos estudos analisados e a predominância de delineamentos observacionais, o que restringe inferências causais. Ainda assim, os achados reforçam a relevância clínica das manifestações cutâneas associadas à imunoterapia no melanoma e destacam a importância de estratégias de manejo que permitam otimizar a segurança do tratamento sem comprometer sua eficácia.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A imunoterapia baseada em inibidores de checkpoint imunológico consolidou-se como uma estratégia fundamental no tratamento do melanoma, proporcionando avanços significativos em termos de controle da doença e sobrevida dos pacientes. Contudo, sua utilização está associada a um espectro



amplo de eventos adversos imunomediados, entre os quais as manifestações cutâneas se destacam pela alta frequência e diversidade clínica.

Reações inflamatórias constituem as manifestações mais comuns, enquanto alterações pigmentares do tipo vitiligo-like mostram relevância particular no contexto do melanoma, podendo estar associadas a desfechos clínicos favoráveis. Por outro lado, dermatoses bolhosas autoimunes, embora raras, representam eventos de maior gravidade e impacto terapêutico.

Diante desse cenário, o reconhecimento precoce das manifestações cutâneas e a atuação integrada entre oncologistas e dermatologistas são essenciais para o manejo adequado desses eventos, contribuindo para a segurança do paciente e a otimização dos benefícios da imunoterapia. A compreensão do perfil dessas toxicidades reforça a importância de estratégias individualizadas de acompanhamento e tratamento, visando minimizar interrupções terapêuticas desnecessárias.



REFERÊNCIAS

1. Belum, V. R., Benhuri, B., Postow, M. A., Hellmann, M. D., Lesokhin, A. M., Segal, N. H., ... Lacouture, M. E. (2016). Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *European Journal of Cancer*, 60, 12–25. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.02.010>
2. Geisler, A. N., Phillips, G. S., Barrios, D. M., Wu, J., Leung, D. Y. M., & Lacouture, M. E. (2020). Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(5), 1255–1268. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.144>
3. Hwang, S. J. E., Carlos, G., Wakade, D., Sharma, R., Fernandez-Penas, P., & Cowan, R. (2016). Cutaneous adverse events of anti-programmed death 1 therapy in patients with metastatic melanoma. *British Journal of Dermatology*, 175(5), 973–983. <https://doi.org/10.1111/bjd.14640>
4. Hua, C., Boussemart, L., Mateus, C., Routier, E., Boutros, C., Cazenave, H., ... Robert, C. (2016). Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *JAMA Dermatology*, 152(1), 45–51. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.2707>
5. Quach, H. T., Dewan, A. K., Davis, E. J., Ancell, K. K., Fan, R., Ye, F., ... Johnson, D. B. (2019). Association of anti-programmed cell death 1 cutaneous toxic effects with outcomes in patients with advanced melanoma. *JAMA Oncology*, 5(6), 906–908. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0046>
6. Nakamura, Y., Tanaka, R., Asami, Y., Teramoto, Y., Imamura, T., Sato, S., ... Fujimoto, M. (2017). Correlation between vitiligo occurrence and clinical benefit in advanced melanoma patients treated with nivolumab. *Journal of Dermatology*, 44(2), 117–122. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13632>
7. Carlos, G., Anforth, R., Clements, A., Menzies, A. M., Carlino, M. S., Chou, S., ... Fernandez-Penas, P. (2015). Cutaneous toxicities of ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *British Journal of Dermatology*, 172(2), 436–444. <https://doi.org/10.1111/bjd.13345>
8. Nayar, N., Briscoe, K., Fernandez-Penas, P., & Chan, D. (2016). Bullous pemphigoid secondary to nivolumab therapy for metastatic melanoma. *Australasian Journal of Dermatology*, 57(4), e99–e102. <https://doi.org/10.1111/ajd.12471>
9. Lopez, A. T., Khanna, T., Antonov, N., Audrey-Balogh, A., Geskin, L., & Lo, K. (2018). A review of bullous pemphigoid associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors. *International Journal of Dermatology*, 57(6), 664–669. <https://doi.org/10.1111/ijd.13951>
10. Coleman, E., Ko, C., Dai, F., Tomayko, M. M., Kluger, H., & Leventhal, J. S. (2019). Inflammatory eruptions associated with immune checkpoint inhibitor therapy: A single-institution retrospective analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(4), 990–997. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.10.062>
11. Lommerts, J. E., Bekkenk, M. W., & Luiten, R. M. (2021). Vitiligo-like depigmentation in patients with melanoma treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 35(6), 1201–1207. <https://doi.org/10.1111/jdv.17127>
12. Siegel, J., Totonchy, M., Damsky, W., Berk-Krauss, J., Castiglione, F., Sznol, M., ... Leventhal, J. S. (2018). Bullous disorders associated with immune checkpoint inhibitors: A



retrospective analysis evaluating the clinical and histopathologic features. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 79(6), 1081–1088. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.034>

13. Goldinger, S. M., Stieger, P., Meier, B., Micaletto, S., Contassot, E., French, L. E., & Dummer, R. (2013). Cytotoxic cutaneous adverse drug reactions during anti-CTLA-4 therapy. *Clinical Cancer Research*, 19(14), 4022–4030. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0193>

14. Curry, J. L., Tetzlaff, M. T., Nagarajan, P., Drucker, C., Diab, A., & Hwu, W. J. (2017). Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy. *Journal of Cutaneous Pathology*, 44(2), 158–176. <https://doi.org/10.1111/cup.12833>

15. Sanlorenzo, M., Vujic, I., Daud, A., Algazi, A., Gubens, M., Luna, S. A., ... Ortiz-Urda, S. (2015). Pembrolizumab cutaneous adverse events and their association with disease progression. *JAMA Dermatology*, 151(11), 1206–1212. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.1916>