

Manejo de pacientes com melanoma avançado em uso de ipilimumabe

Management of patients with advanced melanoma in use of ipilimumab

Maria Inês Rodrigues Gato¹, Marianne Ferreira Marinho², Talita Caroline de Oliveira Valentino³, Edilaine dos Santos Sabio⁴, Leticia Lucchesi⁵, Carla Izabel Leao Mazzuco⁶, Bruna Novaes Neto⁷

¹ Coordenadora de Farmácia Oncológica, Farmacêutica Especialista em Oncologia pela Sobrafo, Centro Oncológico Antônio Ermírio de Moraes- Beneficência Portuguesa de São Paulo.

² Farmacêutica Coordenadora Líder de Pesquisa Clínica, Especialista em Oncologia e Farmácia Magistral Oncológica - LPCC Hospital Erasto Gaertner, Instituto de Oncologia do Paraná - IOP.

³ Enfermeira de Pesquisa Clínica, Especialista de Enfermagem Oncologia, Hospital de Câncer de Barretos - Fundação PIOXII.

⁴ Coordenadora de Estudos Clínicos - Enfermeira chefe Ambulatório de Pesquisas Clínicas, Hospital Amaral Carvalho.

⁵ Coordenadora de Estudos Clínicos do Núcleo de Oncologia - Centro Oncológico Antonio Ermírio de Moraes, Especialista em Enfermagem Oncológica, Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência- Hospital São José.

⁶ Enfermeira, Gerente Médico Científico Oncologia, Bristol Myers Squibb.

⁷ Coordenadora de Estudos Clínicos, Enfermeira pós graduada em enfermagem oncológica e em pesquisa clínica pelo INCA/MS, Instituto Nacional de Câncer.

➤ PALAVRAS-CHAVE

melanoma, imunoterapia, antígeno CTLA-4, melanoma/ imunologia, melanoma/ complicações.

■ RESUMO

Melanoma avançado apresenta um prognóstico extremamente ruim, com tempo mediano de sobrevida em torno de oito meses. Os tratamentos convencionais, como a quimioterapia, IL-2 em altas doses e dacarbazina, não melhoram a sobrevida global destes pacientes. Recentemente, estudos demonstraram benefícios significativos do uso de ipilimumabe para tratar esta patologia, que possui um padrão específico de resposta e de eventos adversos característicos da imunoterapia e que se diferencia das quimioterapias clássicas. Os eventos associados a esta terapia são principalmente diarreia, enterocolite, rash e dermatite. É importante que os sintomas sejam reconhecidos e tratados precocemente, minimizando assim complicações com risco de morte. Portanto, os profissionais de saúde devem estar informados sobre os tipos de resposta e o manejo dos efeitos tóxicos relacionados a esta droga, a fim de reduzir a ansiedade do paciente, minimizar a toxicidade do tratamento e prolongar o uso do medicamento.

➤ KEY WORDS

melanoma, immunotherapy, CTLA-4 antigen, melanoma/ immunology, melanoma/ complications.

■ ABSTRACT

Advanced melanoma has an extremely poor prognosis, with median survival rate of about eight months. Standard treatments, such as chemotherapy, high-dose IL-2 and dacarbazine, do not improve overall survival in these patients. Recently, clinical researches have demonstrated significant benefits of using ipilimumab to treat this malignancy that has a specific profile of response and adverse events, characteristic of immunotherapy, and that differs from classical chemotherapies. Treatment-related adverse events are mainly diarrhea, enterocolitis, rash and dermatitis. It's important

➤ ENVIADO: 21/11/2013 | APROVADO: 16/12/2013

that symptoms be recognized and treated early, thus reducing life-threatening complications. Therefore, healthcare professionals should be informed about the types of ipilimumab response and about the management of drug-related toxic effects, in order to reduce patient's anxiety, minimize treatment's toxicity and prolong medicine usage.

■ INTRODUÇÃO

O melanoma é um tumor altamente imunogênico^{1,2}, capaz de provocar respostas imunes espontâneas no hospedeiro, apesar desse fenômeno não se relacionar, necessariamente, a um melhor desfecho clínico.³ Afeta homens e mulheres igualmente, sendo a forma mais letal de câncer de pele.⁴ Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), do Ministério da Saúde, no ano de 2012 foram estimados 6.230 novos casos de melanoma cutâneo no Brasil, sendo 3.170 em homens e 3.060 em mulheres.⁵

Entre os pacientes com melanoma metastático, em estágio IV, o tempo mediano de sobrevida estimado é de 8 meses.⁶ A taxa de sobrevida global em 10 anos é inferior a 10%.⁷ O sítio inicial de metástase é preditivo para sobrevida. No estudo de Barth *et al.*, em pacientes metastáticos, a sobrevida global (SG) mediana e a taxa de sobrevida em 5 anos variaram de acordo com o local: metástase cutânea, nodal ou gastrointestinal (GI) (12,5 meses; 14%); metástase pulmonar isolada (8,3 meses; 4%); e metástase hepática, cerebral ou óssea (4,4 meses; 3%).⁸ Outros fatores prognósticos negativos no melanoma metastático são: idade avançada, sexo masculino, performance status ruim, número de metástases, nível elevado de lactato desidrogenase sérica (LDH), hipoalbuminemia, neutrofilia e leucocitose pré-tratamento.⁷

Os pacientes com melanoma metastático não tem se beneficiado com a quimioterapia, que se mostra um tratamento ineficaz no aumento da SG.⁹ De acordo com o National Comprehensive Cancer Network (NCCN) as seguintes estratégias devem ser instituídas para pacientes com melanoma metastático (estágio IV): para doença metastática limitada, é recomendada a ressecção da metástase, quando factível, e terapia sistêmica; para pacientes com doença disseminada, terapia sistêmica, participação em estudo clínico, ou melhor cuidado de suporte. As terapias sistêmicas preferenciais incluem ipilimumabe, vemurafenibe para

os pacientes com mutação BRAF documentada e interleucina-2 (IL-2) em altas doses. Regimes alternativos incluem dacarbazina, temozolomida, imatinibe para pacientes com mutação no c-KIT, combinação de quimioterapia baseada na dacarbazina ou temozolomida ou bioquimioterapia (incluindo cisplatina e vimblastina com ou sem IL-2, alfainterferona), paclitaxel como monoterapia ou em combinação com carboplatina. É necessário cautela na administração de IL-2 em altas doses ou bioquimioterapia devido ao alto grau de toxicidade relatada.⁹ No estudo clínico controlado de fase III, utilizado como base para a aprovação do medicamento, ipilimumabe demonstrou melhora na SG dos pacientes com melanoma metastático.¹⁰

Reações adversas relacionadas ao sistema imunológico, potencialmente letais, foram relatadas no tratamento com ipilimumabe. Portanto, o monitoramento e a educação destes pacientes em relação à nova modalidade terapêutica e às possíveis reações adversas devem ser realizados, bem como o conhecimento das mesmas por toda a equipe multiprofissional.¹¹

Esta revisão tem como objetivos oferecer uma visão global do ipilimumabe no tratamento de melanoma metastático, posologia, cuidados relacionados ao preparo, administração, o manejo de reações adversas, educação do paciente e papel da equipe multiprofissional na educação e monitoramento do paciente em tratamento.

CTLA-4 E O SISTEMA IMUNOLÓGICO

O objetivo da imunoterapia em oncologia é ativar o sistema imunológico contra o câncer, a partir do reconhecimento de antígenos na superfície do tumor, com consequente ativação de linfócitos T, o que resulta em proliferação e liberação de citocinas.¹² Por sua vez, as citocinas estimulam a geração de linfócitos T efetores, que se infiltram e iniciam a destruição do tumor.¹³

A ativação de células T requer sinais coestimulatórios. Os antígenos do melanoma ligados ao complexo de histocompatibilidade maior (MHC) nas células apresentadoras de antígeno (APC) requerem a coestimulação do receptor CD28 nas células T pelos ligantes B7-1 e B7-2 (CD80 ou CD86) nas APCs.¹⁴ Em resposta à estimulação antigênica endógena de células T, o antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4 ou CD152) inicia um mecanismo homeostático com

■ ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Bruna Novaes Neto

Instituto Nacional de Câncer. Hospital do Câncer II/Pesquisa Clínica

Rua Equador nº 831, 3º andar. Santo Cristo. CEP 20220-410

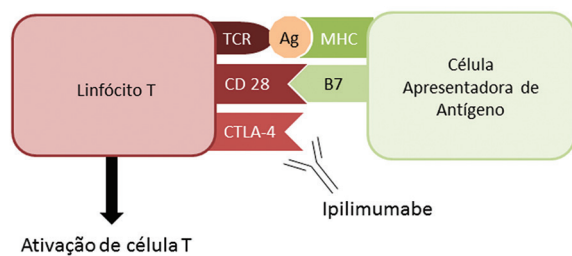
Telefones: (21) 3207-2985 / (21)3207-2988 / Celular: (21) 9206-4914

/ Fax: (21) 3207-2964

a pretensão de limitar a resposta imune mediada por célula, o que mantém a tolerância imune periférica e evita dano tecidual não específico. O CTLA-4 induz tolerância imunológica através da ligação competitiva com CD80 e CD86 nas APCs. Em geral, esta função inibitória regulatória do CTLA-4 controla a duração e a intensidade da resposta imunológica corporal.^{12,15} Foi demonstrado que o bloqueio da sinalização do CTLA-4 prolonga a ativação de células T e amplifica a imunidade mediada por célula T.¹²

Ipilimumabe (Yervoy™) é um anticorpo monoclonal recombinante, humanizado, produzido em cultura de células de ovário de hamster chinês. Ipilimumabe se liga ao CTLA-4, com conseqüente bloqueio da interação deste com os seus ligantes CD80 ou CD86 nas APCs.^{14,16,17} Como resultado, a ativação e proliferação das células T é prolongada, aumentando a resposta imune antitumoral (Figura 1).¹⁸

Figura 1. Mecanismo de ação do ipilimumabe



Ipilimumabe e B7 competem pela ligação ao CTLA-4, o que permite que B7 continue se ligando ao CD28, de forma a manter a ativação das células T e a atividade anti-tumor potencializada.

Ag-antígeno; CTLA-4-antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico; MHC-complexo de histocompatibilidade maior; TCR-receptor de célula T.

PREPARO, ADMINISTRAÇÃO DE IPILIMUMABE E RESPOSTA AO TRATAMENTO

O regime de indução recomendado para ipilimumabe é de 3 mg/kg administrados por via intravenosa durante um período de 90 minutos a cada 3 semanas em um total de 4 doses conforme tolerado independentemente do aparecimento de novas lesões ou do crescimento daquelas já existentes. A avaliação da resposta tumoral ao ipilimumabe deve ser realizada somente após a conclusão da terapia de indução, na 12ª semana, sendo recomendado que as avaliações de seguimento sejam feitas, pelo menos, a cada 12 semanas.¹⁶ A profilaxia medicamentosa para evitar reações anafiláticas não é indicada, uma vez que ipilimumabe é um anticorpo totalmente humanizado.¹³ A fase de indução tem como objetivo bloquear a supressão mediada por CTLA-4 e permitir, assim, que o sistema imunológico aumente a

resposta contra o tumor.¹³ A re-indução é permitida em pacientes com evidências de progressão de doença após benefício clínico com ipilimumabe sustentado por pelo menos 90 dias, a ser avaliado pela equipe médica de acordo com critérios clínicos e radiológicos, sem quadro de toxicidade inaceitável prévia.

Ipilimumabe é apresentado na forma farmacêutica de solução injetável, em frascos de uso único de 10 ml (50 mg) e 40 ml (200 mg) para infusão intravenosa (EV) na concentração de 5 mg/ml sem diluição ou diluído em solução injetável de cloreto de sódio 0,9% ou de glicose 5% para concentrações entre 1 e 4 mg/ml. A estabilidade da solução diluída é de 24 horas, sob refrigeração (2° a 8° C) ou sob temperatura ambiente. Qualquer resíduo de medicamento não utilizado deve ser descartado conforme a legislação aplicável.¹⁶

O modo de administração do ipilimumabe deve ser através de um equipo de infusão e um filtro estéril, não pirogênico, de baixa ligação proteica (tamanho dos poros de 0,2 µm a 1,2 µm) por 90 minutos. O equipo deve ser lavado com solução injetável de cloreto de sódio 0,9% ou de glicose 5% ao final de cada infusão. Não é permitida a infusão conjunta de outro medicamento, nem a utilização do mesmo acesso venoso. Não é recomendada a redução da dose, nem a reposição de doses suspensas devido a uma reação adversa.¹⁶

O tempo para resposta da atividade antitumoral dos agentes imunoterapêuticos (citocinas, vacinas ou anticorpos imunomoduladores) pode ser bem diferente daquele obtido em resposta ao tratamento com quimioterápicos convencionais. Como a quimioterapia possui uma ação citotóxica direta, a redução do tumor pode ocorrer nas primeiras semanas de tratamento ou ocorrerá progressão de doença (PD). Em contrapartida, a detecção da resposta com o uso de agentes imunoterápicos leva mais tempo devido ao tempo necessário para se atingir uma resposta imune antitumoral, período no qual o câncer pode progredir ou sugerir progressão (pseudoprogressão). Além disso, por razões desconhecidas até o momento, é provável que a variabilidade na resposta imune inter-paciente contribua para algumas diferenças no tempo das respostas. Portanto, o tempo para observação da resposta à imunoterapia deve ser medido em meses e, para a quimioterapia, em semanas.¹⁹

Adicionalmente, os padrões de resposta com ipilimumabe podem variar em relação àquelas observadas com terapia citotóxica clássica. A estabilização da doença ou regressão lenta do tumor são esperadas; já foram demonstradas respostas após aumento de tamanho e processo inflamatório tumoral inicial, o que configura pseudoprogressão. Igualmente, o desenvolvimento de novas lesões, considerado tradicionalmente, em outros tratamentos, como critério de interrupção permanente do antineoplásico, nem sempre impossibilita uma redu-

Tabela 1. Sumário de reações adversas imunorrelacionadas relatadas na literatura.*

Reação adversa	Hodi et al., 2010 ¹ (n=131)			Wilgenhof et al., 2013 (n=50)		
	Número de casos (%)			Número de casos (%)		
	Total	Grau 3	Grau 4	Total	Grau 3	Grau 4
<i>Gastrointestinal</i>	38 (29,0)	10 (7,6)	0	15 (30)	3 (6)	0
Diarreia	36 (27,5)	6 (4,6)	0	13 (26)	1 (2)	0
Colite	10 (7,6)	7 (5,3)	0	1 (2)	1 (2)	0
Pancreatite	NR	NR	NR	1 (2)	1 (2)	0
<i>Hepático</i>	5 (3,8)	0	0	1 (2)	1 (2)	0
Aumento na alanina aminotransferase	2 (1,5)	0	0	NR	NR	NR
Aumento na aspartato aminotransferase	1 (0,8)	0	0	NR	NR	NR
Hepatite	1 (0,8)	0	0	1 (2)	1 (2)	0
<i>Dermatológico</i>	57 (43,5)	2 (1,5)	0	19 (38)	0	0
Prurido	32 (24,4)	0	0	12 (24)	0	0
Rash	25 (19,1)	1 (0,8)	0	5 (10)	0	0
Vitiligo	3 (2,3)	0	0	2 (4)	0	0
<i>Endócrino</i>	10 (7,6)	3 (2,3)	2(1,5)	1 (2)	1 (2)	0
Hipotireoidismo	2 (1,5)	0	0	NR	NR	NR
Hipopituitarismo	3 (2,3)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (2)	1 (2)	0
Hipofisite	2 (1,5)	2 (1,5)	0	NR	NR	NR
Insuficiência adrenal	2 (1,5)	0	0	NR	NR	NR

* Pacientes em ambos os estudos receberam apenas ipilimumabe, na dose de 3mg/kg.

¹ Os pacientes poderiam apresentar mais de uma reação adversa. NR: não relatado.

ção da carga tumoral global em pacientes tratados com ipilimumabe. Como tal, critérios de resposta tradicionais (Organização Mundial da Saúde [OMS] ou Critério de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos [RECIST]), baseados na experiência dos tratamentos com antineoplásicos citotóxicos, podem subestimar a eficácia de ipilimumabe e de outras imunoterapias, levando à interrupção prematura do tratamento em respondedores potenciais.^{14,20}

Estudos clínicos com ipilimumabe em melanoma avançado demonstraram padrões temporais heterogêneos de resposta, relatados durante as 12 semanas de indução ou além deste período.²¹ Quanto à natureza, as respostas padrão incluem: (1) resposta em lesões de base (index), portanto, “semelhante à quimioterapia”; e (2) declínio lento e contínuo da carga tumoral. Os padrões atípicos são: (3) resposta após aumento da carga tumoral, portanto, após aparente PD, de acordo com o critério de resposta normal; e (4) resposta em lesões index ou novas, acompanhadas de aparecimento de novas lesões.²² Notavelmente, todos os 4 tipos foram associados à sobrevida favorável.¹⁹

Ipilimumabe inibe o CTLA-4, levando ao aumento da ativação dos linfócitos T. Linfócitos T altamente ativados podem causar dano tecidual não específico no hospedeiro, resultando em reações adversas imunorrelacionadas (irRAs), muito características para essa

classe de medicamento e similares à autoimunidade.^{23,24} As irRAs associadas à terapia com ipilimumabe atingem principalmente as áreas que já contêm populações significativas de linfócitos T residentes, como o trato gastrointestinal (diarreia, enterocolite) ou pele (rash, dermatite). Reações menos frequentes incluem hepatite, hipofisite, uveíte e nefrite.²⁴⁻²⁶ A maioria destas reações se manifesta inicialmente durante o tratamento, contudo, uma minoria pode surgir semanas ou meses após a descontinuação de ipilimumabe.¹⁶

As irRAs são, em sua maioria, graus I ou II e resolvidas com tratamentos sintomáticos. Por exemplo, diarreia graus I ou II deve ser tratada com alterações na dieta, aumento de hidratação e uso de redutores de motilidade (ex.: difenoxilato, atropina, loperamida).²⁷ Contudo, diarreia graus III ou IV deve ser tratada com corticosteroides EV em altas doses, imediatamente, com ou sem adição de agente imunossupressor (ex.: prednisolona, metilprednisolona) para reduzir a resposta imune e prevenir o dano ao tecido normal causado pela terapia anti-CTLA-4.

No estudo randomizado, duplo-cego, de fase III, 676 pacientes HLA-A*0201 positivos com melanoma estágios III ou IV, irressecável, cuja doença progrediu após tratamento prévio com dacarbazina, temozolomida, fotemustina, carboplatina ou interleucina-2, receberam

aleatoriamente, em taxa de 3:1:1, ipilimumabe + vacina peptídica gp100 (n=403), ipilimumabe (n=137) ou gp100 (n=136). Ipilimumabe, na dose de 3mg/kg de peso corporal, foi administrado com ou sem gp100 a cada 3 semanas por até 4 ciclos (indução). As irRAs ocorreram em aproximadamente 60% dos pacientes tratados com ipilimumabe e 10-15% destes foram graus 3 ou 4 (Tabela 1). O tempo mediano para a resolução das reações graus 2, 3 ou 4 foi de 4,9 semanas (IC 95%: 3,1-6,4) para os tratados com ipilimumabe apenas. O surgimento das irRAs ocorreu durante as fases de indução e re-indução.¹⁰

Um estudo belga relatou o programa de acesso expandido de ipilimumabe em 50 pacientes com melanoma estágios III ou IV irressecável (não-uveal) que receberam ipilimumabe 3mg/kg a cada 3 semanas por um total de 4 ciclos. As irRAs após a indução foram leves ou moderadas. Não foram descritas reações grau 4 ou óbitos relacionadas ao tratamento. Os casos de reações adversas grau 3 incluíram colite, hepatite, pancreatite, sarcoidose e Síndrome de Guillain-Barré (Tabela 1).²⁸

MANEJO DAS REAÇÕES ADVERSAS MAIS COMUNS

Como descrito, ipilimumabe está associado a reações adversas imunorrelacionadas, que são de natureza inflamatória, resultantes da atividade elevada ou excessiva relacionada ao sistema imunológico, provavelmente devido ao seu mecanismo de ação.²⁹ As recomendações para o manejo destas reações adversas são baseadas nos graus de toxicidade, classificados de acordo com os Critérios de Terminologia Comum de Eventos Adversos do National Cancer Institute, versão 3.0 (NCI-CTCAE).^{16,30}

As irRAs moderadas são frequentemente tratadas com a suspensão da dose subsequente de ipilimumabe, com ou sem cuidados de suporte.¹⁴ Já as reações graves devem levar à descontinuação permanente do tratamento e ao início de terapia sistêmica com corticosteroides em altas doses.^{14,29} É muito importante que as reações adversas ao ipilimumabe sejam reconhecidas e tratadas precocemente, de forma a minimizar várias complicações, inclusive o risco de morte.¹⁷ Para tanto, foram desenvolvidas ferramentas de gerenciamento de risco: Guia de manejo de Reações Adversas Imunorrelacionadas, Perguntas Frequentes para Profissionais de Saúde, Check-List de Reações Adversas para Enfermeiros, Guia de Informações ao Paciente e o Cartão do Paciente (<http://www.bristol.com.br>). A Tabela 2 apresenta um guia para o manejo das irRAs.²⁹

REAÇÕES GASTROINTESTINAIS IMUNORRELACIONADAS

A toxicidade gastrointestinal normalmente é citada como uma irRA que necessita de manejo e se manifesta como diarreia e enterocolite, com risco potencial de desenvolver perfuração intestinal.^{14,29} No estudo de

fase III, 29% das irRAs foram gastrointestinais, sendo 7,6% de grau 3 e nenhuma de grau 4 (Tabela 1).¹⁰ No estudo de acesso expandido, as irRAs de origem gastrointestinal corresponderam a 30% do total, sendo 6% de grau 3 (Tabela 1).²⁸

HEPATOTOXICIDADE IMUNORRELACIONADA

Ipilimumabe está associado à hepatotoxicidade grave relacionada ao sistema imunológico. Esta se manifesta como um aumento assintomático de transaminases e bilirrubina, apesar de alguns pacientes terem apresentado febre e indisposição. Biópsias demonstraram um infiltrado difuso de células T, consistente com hepatite relacionada ao sistema imunológico. Nos pacientes que receberam ipilimumabe na dose de 3mg/kg, os eventos hepáticos ocorreram em 2-4% dos pacientes (Tabela 1).^{10,28}

Além de realizar uma verificação completa para descartar hepatite viral, progressão da doença ou outras causas relacionadas a medicamentos, o algoritmo para o manejo da hepatotoxicidade graus 3 a 4, relacionada ao tratamento com ipilimumabe indica a utilização de corticoide intravenoso em altas doses por 24 a 48 horas, seguidos de corticosteroide oral (dexametasona 4mg a cada 4 horas ou prednisona a 1-2mg/kg, com um período de redução da dose de no mínimo 30 dias).³¹

REAÇÕES ADVERSAS CUTÂNEAS IMUNORRELACIONADAS

No estudo de fase III, em 143 pacientes que receberam apenas ipilimumabe, 43,5% das irRAs foram dermatológicas, sendo apenas 1,5% grau 3 e nenhuma grau 4.¹⁰ No estudo de acesso expandido, as irRAs de origem dermatológica corresponderam a 38% do total, não sendo relatadas reações graus 3 ou 4.²⁸ As principais irRAs dermatológicas relatadas na literatura são listadas na Tabela 1.

Reações adversas cutâneas imunorrelacionadas de grau 1 são atenuadas utilizando-se apenas loções hidratantes hipoalergênicas, principalmente à base de ureia e anti-histamínicos. Já para as de graus 3 e 4, ipilimumabe deve ser permanentemente descontinuado e corticosteroides sistêmicos devem ser administrados.¹⁴

Sugere-se que o vitiligo poderia ser um indicador visual da eficácia terapêutica do ipilimumabe. Foi observada uma correlação entre despigmentação (tanto espontânea como após o tratamento) e bom prognóstico em pacientes com melanoma maligno. Contudo, até o momento, não foram publicados dados concretos sobre esse tema, o que explicita a necessidade de estudos adicionais. Vale ressaltar a importância dos profissionais de saúde informarem os seus pacientes de que o vitiligo é uma reação adversa conhecida no tratamento com ipilimumabe e provavelmente está relacionada ao modo de ação do medicamento.³²

Tabela 2. Algoritmo para o manejo das reações adversas imunorrelacionadas.

Sítio	Severidade	Condução	Resolução dos sintomas	Se os sintomas persistirem
<i>Trato Gastrointestinal</i>	<i>Leve a Moderado (Grau 1 ou 2)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Permanecer com ipilimumabe; • Tratamento sintomático (ex. loperamida, reposição de líquido); • Monitoramento cuidadoso 	<ul style="list-style-type: none"> • Acompanhar o paciente normalmente. 	<ul style="list-style-type: none"> • Não aplicável
	• 4-6 evacuações/dia	• Suspender a dose programada do ipilimumabe;	<ul style="list-style-type: none"> • Se os sintomas regressarem para Grau 0-1 ou retornarem ao basal, ipilimumabe pode ser reiniciado na próxima dose programada. 	<ul style="list-style-type: none"> • Não aplicável
	• Dor abdominal	• Iniciar terapia com corticosteroide via oral (ex. prednisona 1mg/kg uma vez ao dia ou equivalente)		
	• Hematoquezia			
	<i>Leve a Moderado Persistente por 5-7 dias</i>			
	• 4-6 evacuações/dia			
	• Dor abdominal			
	• Hematoquezia			
	<i>Grave ou com Ameaça à Vida (Grau 3 ou 4)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar ipilimumabe permanentemente; • Descartar perfuração intestinal; se presente, não administrar corticosteroides; • Considerar avaliação endoscópica; 	<ul style="list-style-type: none"> • Doses suspensas não devem ser repostas • Continuar com corticosteroides até melhora leve e reduzir corticosteroide ao longo de pelo menos um mês. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se os sintomas não respondem dentro de 5-7 dias, avaliar continuamente quanto a evidência de perfuração gastrointestinal ou peritonite; • Considerar repetir endoscopia; • Considerar adição de agente imunossupressor alternativo se enterocolite refratária a esteroide, a menos que contraindicado ou suspeita de perfuração gastrointestinal ou sepse (ex. dose única de infliximabe 5mg/kg).
	• ≥7 evacuações/dia			
	• Sinais de inflamação peritoneal consistente com perfuração intestinal			
	• Íleo paralítico	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar terapia com corticosteroide EV em altas doses imediatamente (Ex. metilprednisolona 2mg/kg/dia). 		
<i>Fígado</i>	• Febre			
	<i>Moderada (Grau 2)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender a dose programada do ipilimumabe; 	<ul style="list-style-type: none"> • Se houver melhora de TFH (AST e ALT ≤ 5 x LSN e bilirrubina ≤ 3 x LSN), ipilimumabe pode ser reiniciado na próxima dose programada; 	<ul style="list-style-type: none"> • Não aplicável

<ul style="list-style-type: none"> • AST ou ALT >5 a ≤ 8 x LSN ou bilirrubina total >3 a ≤ 5 x LSN suspeitas de estarem relacionadas a ipilimumabe 	<ul style="list-style-type: none"> • Descartar possibilidade de infecções, progressão de doença ou medicamentos concomitantes; 	<ul style="list-style-type: none"> • Doses suspensas não devem ser repostas.
<ul style="list-style-type: none"> • Monitorar TFH até resolução. 	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar ipilimumabe permanentemente; 	<ul style="list-style-type: none"> • Se elevação significativa de TFH, refratária a corticosteroíde. Considerar adição de agente imunossupressor alternativo, exceto se contraindicado (ex. micofenolato mofetil);
<ul style="list-style-type: none"> • AST ou ALT > 8 x LSN e/ou Bilirrubina total > 5 x LSN suspeitas de estarem relacionadas a ipilimumabe 	<ul style="list-style-type: none"> • Descartar possibilidade de infecções, progressão de doença ou medicamentos concomitantes; • Iniciar terapia com corticosteroide EV em altas doses imediatamente (Ex. metilprednisolona 2mg/kg/dia); • Monitorar TFH até resolução 	<ul style="list-style-type: none"> • Elevações nos TFH durante a redução podem ser manejadas com aumento na dose de corticosteroide e uma redução mais lenta
Pele		
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Leve a Moderada (Grau 1 ou 2)</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Permanecer com ipilimumabe; 	<ul style="list-style-type: none"> • Acompanhar o paciente normalmente.
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Rash</i> não localizado (difuso, inferior a 50% da superfície corporal) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento sintomático (ex. anti-histamínico). 	<ul style="list-style-type: none"> • Se houver erupção cutânea ou prurido leve a moderado persistente por 1-2 semanas sem melhora com corticosteroides tópicos, iniciar terapia com corticosteroide via oral (ex. prednisona 1mg/kg uma vez ao dia ou equivalente).
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Grave (Grau 3)</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender a dose programada do ipilimumabe; 	<ul style="list-style-type: none"> • Se os sintomas regredirem para leve (Grau 1) ou retornarem ao basal, ipilimumabe pode ser reiniciado na próxima dose programada.
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Reação cutânea</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar terapia com corticosteroide via oral (ex. prednisona 1mg/kg uma vez ao dia ou equivalente) 	<ul style="list-style-type: none"> • Doses suspensas não devem ser repostas

<p><i>Prurido Grave (Grau 3) ou Erupção Cutânea com ameaça à vida (Grau 4)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ex: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, rash com ulceração profunda de derme, manifestações hemorrágicas, necróticas ou bolhosas, ou prurido disseminado interferindo nas atividades da vida diária 	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar ipilimumabe permanentemente; • Iniciar terapia com corticosteroide EV em altas doses imediatamente (Ex. metilprednisolona 2mg/kg/dia). 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduzir corticosteroide ao longo de pelo menos um mês; • Não aplicável
<p><i>Moderada ou ameaça à vida (Grau 2 a 4)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sinal de crise adrenal, como desidratação grave, hipotensão ou choque <p><i>Moderada ou ameaça à vida (Grau 2 a 4)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sinal de insuficiência renal, sem crise adrenal 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender a dose programada do ipilimumabe; • Iniciar terapia EV imediatamente com corticosteroides com atividade mineralocorticoide; • Avaliar o paciente quanto à presença de sepse ou infecções. • Suspender a dose programada do ipilimumabe; • Considerar investigações adicionais, incluindo avaliação laboratorial e por imagem; • Se a imagem da hipófise ou testes laboratoriais de função endócrina estiverem anormais, recomenda-se iniciar curso de terapia com corticosteroides em altas doses (ex. dexametasona 4 mg a cada 6h ou equivalente). 	<ul style="list-style-type: none"> • Se os sintomas ou testes laboratoriais resolverem e a melhora do paciente for evidente, ipilimumabe pode ser reiniciado; • Iniciar redução de corticosteroide ao longo de pelo menos um mês. <ul style="list-style-type: none"> • Se os sintomas ou testes laboratoriais resolverem e a melhora do paciente for evidente, ipilimumabe pode ser reiniciado; • Iniciar redução de corticosteroide ao longo de pelo menos um mês. <ul style="list-style-type: none"> • Se os sintomas ou testes laboratoriais resolverem e a melhora do paciente for evidente, ipilimumabe pode ser reiniciado; • Iniciar redução de corticosteroide ao longo de pelo menos um mês.
<p><i>Endócrino</i></p>		<ul style="list-style-type: none"> • Não aplicável

<p>Neurológico</p>	<p><i>Neuropatia motora Moderada (Grau 2)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Deve-se omitir a dose programada de ipilimumabe e iniciar reposição hormonal apropriada. • Suspender a dose programada do ipilimumabe; • Iniciar a intervenção médica adequada. <p>• Com ou sem comprometimento sensorial;</p> <p>• Ex: sintomas moderados e clinicamente detectáveis, sem impacto nas atividades na vida diária.</p> <p><i>Neuropatia motora Grave ou com ameaça à vida (Grau 3 ou 4)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar ipilimumabe permanentemente; • Iniciar terapia com corticosteroide EV em altas doses imediatamente (Ex. metilprednisolona 2mg/kg/dia); • Tratar conforme diretrizes institucionais para manejo de neuropatia. <p><i>Neuropatia sensorial Grave ou com ameaça à vida (Grau 3 ou 4)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar ipilimumabe permanentemente; • Iniciar terapia com corticosteroide EV em altas doses imediatamente (Ex. metilprednisolona 2mg/kg/dia); • Tratar conforme diretrizes institucionais para manejo de neuropatia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se resolução dos sintomas a níveis basais, ipilimumabe pode ser reiniciado na próxima dose programada. • Doses suspensas não devem ser repostas <ul style="list-style-type: none"> • Não aplicável <ul style="list-style-type: none"> • Não aplicável <ul style="list-style-type: none"> • Não aplicável <ul style="list-style-type: none"> • Continuar corticosteroide ao longo de pelo menos um mês <ul style="list-style-type: none"> • Não aplicável
---------------------------	--	--

AST-aspartato transaminase; ALT-alanina transaminase; EV-endovenoso; LSN-limite superior da normalidade; TFH-teste de função hepática.

ENDOCRINOPATIA IMUNORRELACIONADA

Ipilimumabe pode causar reação inflamatória nos órgãos do sistema endócrino, manifestada como hipofisite, hipopituitarismo, insuficiência adrenal e hipotireoidismo, e os pacientes podem apresentar sintomas não específicos, semelhantes a outras causas, como metástase cerebral ou doença subjacente. A apresentação clínica mais comum cursa com cefaleia e fadiga. Os sintomas também podem incluir alterações no campo visual, mudanças de comportamento, distúrbios eletrolíticos e hipotensão. Crise adrenal como causa do quadro clínico deve ser excluída.¹⁶

No estudo de fase III, 7,6% das irRAs naqueles em uso de ipilimumabe foram de origem endócrina, sendo 2,3% grau 3 e 1,5% grau 4.¹⁰ No estudo de acesso expandido, um único paciente apresentou irRA endócrina (hipopituitarismo), de grau 3.²⁸ A Tabela 1 lista as principais irRAs endócrinas relatadas na literatura.

A hipofisite relacionada ao sistema imunológico ocorre em 1 a 6% dos pacientes tratados com ipilimumabe em dose de 3 ou 10 mg/kg.^{22,33,34} Os sintomas clínicos incluem cefaleia, náusea, vertigem, alteração comportamental, distúrbios visuais como diplopia e fraqueza, podendo ocorrer, em média, 6 semanas após o início do tratamento. O diagnóstico diferencial mais importante é a ocorrência de metástase cerebral.³¹ Estudos de imagem são cruciais, pois avaliam precisamente a região ao redor da hipófise. Idealmente, uma ressonância nuclear magnética do crânio deve ser realizada.³⁵ Antes do tratamento, exames de sangue devem ser coletados para determinar a função da hipófise, tireoide, adrenais e gônadas (cortisol sérico matinal, hormônio adrenocorticotrópico [ACTH], triiodotironina livre [T3], tiroxina livre [T4], hormônio tireoestimulante [TSH] e, se possível, um teste de estímulo de cosintropina; além disso, testosterona em homens e hormônio foliculo-estimulante, hormônio luteinizante e prolactina nas mulheres). As recomendações de bula de ipilimumabe indicam que os testes de função tireoidiana (T4 livre e TSH) e perfil bioquímico, incluindo funções minerais, eletrolíticas e hepáticas, devem ser verificados no início do tratamento e antes de cada ciclo.³¹

Doenças hipofisárias centrais resultarão em baixos níveis de ACTH e cortisol; contudo, a doença de Addison periférica, que também pode ser observada com anticorpos anti-CTLA-4, causará baixo nível de cortisol, mas um nível normal de ACTH. Similarmente, disfunção central da hipófise causará baixa captação de T3 e de T4 livre, assim como de TSH, mas, com a tireoidite periférica levando ao hipotireoidismo, o nível de TSH estará aumentado e os de T3 e de T4 livre estarão baixos.³¹

REAÇÕES ADVERSAS NEUROLÓGICAS IMUNORRELACIONADAS

Neuropatias periféricas transitórias sensoriais ou motoras foram relatadas em menos de 1% dos pacientes.⁷ Em alguns casos, são leves e se resolvem espontanea-

mente.³¹ Apenas um caso de síndrome de Guillain-Barré foi descrito.²⁸ Esta irRA grau 3 foi tratada com corticoterapia em altas doses (40mg de metilprednisolona EV, duas vezes ao dia), com início de recuperação clínica após 48 horas e praticamente completa depois de 4 semanas; as doses de esteroides foram reduzidas progressivamente até a sua descontinuação após 18 semanas. Ipilimumabe foi descontinuado permanentemente.³⁶ Adicionalmente, alguns casos de síndrome semelhante à miastenia gravis foram observados com paralisia motora ascendente, que envolveu as extremidades inferiores e o diafragma, resultando em pneumonia e necessidade de hospitalização, antibióticos, esteroides intravenosos, medicamento anti-miastenia (imunoglobulinas intravenosas) e tratamento prolongado com corticoide oral, com recuperação total.³¹

ABORDAGENS PARA EDUCAÇÃO DO PACIENTE

Devido à importância do reconhecimento precoce das irRAs para a minimização de sua severidade, o paciente deve ser um parceiro neste processo. A orientação antecipada das reações adversas e educação em todos os aspectos da terapia com ipilimumabe devem ser parte integral de cada plano de tratamento do paciente (Figura 2).¹¹

Figura 2. Pontos chaves para a educação de pacientes em tratamento com ipilimumabe.

- **Modo de ação do ipilimumabe:**
 - Explicação breve de como o sistema imunológico do paciente pode combater o tumor.
 - Mecanismo de ação do ipilimumabe (estímulo ao sistema imunológico).
 - Diferenciação entre as terapias anti-CTLA-4, incluindo ipilimumabe e as quimioterapias convencionais.
- **Reações adversas imunorrelacionadas (irRAs):**
 - As irRAs estão conectadas com o mecanismo de ação do medicamento.
 - Uma irRA pode significar que o tratamento está funcionando, mas a sua ausência não significa necessariamente uma falha terapêutica.
 - As irRAs do ipilimumabe são tratáveis e a maioria dos pacientes pode continuar na terapia, mesmo se houver a necessidade de suspendê-la para a resolução da irRA.
 - Corticosteroides não interferem na ação de ipilimumabe.
 - Os desfechos do tratamento dependem de quão precocemente as irRAs são reconhecidas, relatadas e tratadas.
 - Os pacientes devem relatar a um membro da equipe multiprofissional se apresentarem qualquer sintoma indicativo de aparecimento de irRA (ex.: indigestão, inchaço, evacuações mais frequentes, prurido).
 - Se os sintomas piorarem, os pacientes devem informar à equipe multiprofissional ou comparecer a uma clínica médica especializada.
 - A cada visita clínica, a ocorrência de náusea, rash, coceira, diarreia (ou qualquer alteração nos movimentos intestinais), cefaleia, fadiga excessiva, dor abdominal ou alterações visuais deve ser verificada.

A equipe multiprofissional deve ensinar aos pacientes sobre o tratamento com ipilimumabe, de forma que eles entendam as decisões clínicas tomadas pelos profissionais de saúde e como isso pode afetá-los. Ferramentas podem ser desenvolvidas para auxiliar na comunicação adequada entre os pacientes e a equipe clínica (um exemplo de check-list para enfermeiros está demonstrado na Tabela 3). Os pacientes geralmente ficam ansiosos quando notam crescimento do tumor ou desconforto aumentado. A equipe médica

Tabela 3. Check-list para identificação das principais reações adversas relacionados ao tratamento com ipilimumabe.

Sítio	Sinais ou sintomas
Geral	<ul style="list-style-type: none"> - Sente-se apto a realizar as atividades diárias? - Apresenta alguma dificuldade para dormir? - Apresenta ou apresentou febre? - Apresenta ou apresentou cefaleia? - Apresentou tontura? - Observou alteração visual? Qual? - Observou alteração em relação aos olhos? - Observou alteração do apetite? Qual? - Observou alteração da libido? - Percebe dificuldade em respirar? - Iniciou algum outro medicamento? Qual?
Trato gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> - Apresentou náuseas ou vômitos? - Quantas evacuações apresenta ao dia? - Observou diferença em relação ao normal? Qual? - As fezes estão pastosas ou aquosas? Apresentam odor? - Observou presença de sangue ou muco nas fezes? - Está fazendo algo em relação a isso? O quê? - Apresentou cólica? - Apresentou dor abdominal? Qual região?
Pele	<ul style="list-style-type: none"> - Apresenta coceira? - A coceira impede ou interfere em seu sono? - Apresenta irritação na pele? Qual região? - Está utilizando algo? O quê? - Observou se a sua pele está amarelada?
Neurológico	<ul style="list-style-type: none"> - Observou fraqueza em mãos e/ou pés? - Observou dificuldade em apertar/agarrar objetos? - Observou estar deixando cair objetos? - Observou dificuldade ao andar ou falta de equilíbrio? - Observou dificuldade ao levantar-se de cadeiras, sofás? - Observou adormecimento/formigamento de mãos/pés? - Observou dificuldade para abotoar camisas e/ou calças? - Observou dificuldade em apanhar objetos?

Nota: Adaptado do chek-list para enfermeiros, disponível em www.bristol.com.br.

deve informar aos pacientes que os sintomas podem ser resultado da resposta eficaz ao tratamento com ipilimumabe, já que este pode iniciar uma resposta inflamatória ao redor do tumor, e assim causar dor e o seu aparente crescimento. Os pacientes que recebem narcóticos para controle da dor devem ser avaliados e monitorados para garantir que complicações graves não ocorram, devido à possibilidade deste tipo de medicamento mascarar reações adversas graves (ex.: perfuração gastrointestinal, peritonite). Os pacientes são normalmente confortados quando escutam histórias de pacientes prévios que responderam ao ipilimumabe e têm a sua ansiedade reduzida quando o programa de educação é repetido e revisado durante as consultas ou ao telefone.¹³

■ DISCUSSÃO

Pacientes com melanoma metastático apresentam prognóstico reservado. A quimioterapia não demonstra uma resposta satisfatória neste grupo de pacientes, sem eficácia relevante comprovada através do aumento na SG. A combinação de cisplatina, vinbastina, dacarbazina, alfainterferona e IL-2 mostrou melhora nas taxas de resposta global, mas com toxicidade significativa e sem benefícios na SG.⁹

A inibição do CTLA-4 com o uso do ipilimumabe tem se mostrado a forma mais promissora de tratamento do melanoma metastático. O estudo randomizado de fase III demonstrou ganho significativo na SG.¹⁰ Nos pacientes com melanoma metastático tratados previamente, a SG mediana do grupo tratado com ipilimumabe 3mg/kg foi 10,1 meses contra 6,4 meses naqueles que receberam apenas vacina gp100 (p=0,003). Temporalmente, as taxas de SG no grupo tratado apenas com ipilimumabe foram de 45,6%, 33,2% e 23,5% em 12, 18 e 24 meses, respectivamente.¹⁰ Corroborando estes dados, um estudo de acesso expandido demonstrou uma SG mediana de 7 meses, com taxas de 45,2% e 28,8% no primeiro e segundo ano, respectivamente.²⁸

Contudo, a ativação do sistema imunológico característica do tratamento com ipilimumabe pode levar à ocorrência de irRAs. Foram relatados em 60% dos pacientes tratados no estudo randomizado, dos quais 10-15% apresentaram reações graves (grau 3 ou 4). Foram descritos 7 óbitos relacionados às reações adversas.¹⁰ Já no estudo de acesso expandido, não foram relatados óbitos relacionados às irRAs.²⁸

As reações adversas relacionadas ao tratamento com ipilimumabe apresentam um padrão previsível, geralmente leve, contornável e reversível com a adoção necessária das medidas corretas de cuidado pré-estabelecidas.³¹ Os algoritmos para manejo das irRAs incluem a administração de corticoides sistêmicos e outros agentes imunossuppressores, além de

um acompanhamento próximo do paciente.¹⁰ Porém, alguns eventos potencialmente letais foram relatados, revelando a importância do rápido diagnóstico e condução adequada destes.¹³ Desta forma, o monitoramento rígido destes pacientes por uma equipe multiprofissional de profissionais de saúde qualificados deve ser realizado, sendo fortemente recomendada a utilização das ferramentas de gerenciamento de risco estabelecidas durante o curso de tratamento.⁹

Esse rigoroso monitoramento tem como objetivo acompanhar a eficácia da intervenção, prever riscos, prevenir complicações e identificar precocemente possíveis reações relacionadas ao tratamento. Para isso, foram estabelecidas estratégias de comunicação adequada entre os profissionais de saúde, pacientes e cuidadores e assim acompanhar toda a trajetória de tratamento de cada paciente até o desfecho final do evento apresentado.

Além disso, tais profissionais possuem um papel fundamental na educação dos pacientes e cuidadores, para que estes estejam bem informados e consigam identificar os sintomas iniciais das irRAS, de forma a entrar em contato com a equipe médica o mais rápido possível. Assim, a intervenção precoce para o manejo das reações adversas aumentará a possibilidade de continuação e o sucesso do tratamento com ipilimumabe.

■ CONCLUSÃO

A inibição do CTLA-4 com o uso do ipilimumabe tem se mostrado a forma mais promissora de tratar melanoma metastático, porém cursa com reações adversas características da ativação do sistema imunológico. É fundamental que a equipe multiprofissional envolvida no manejo de pacientes com melanoma avançado, em tratamento com ipilimumabe, tenha pleno conhecimento de seu mecanismo de ação e padrão único de resposta, para que os riscos sejam minimizados e o tratamento não seja interrompido precocemente, sem a obtenção de seus benefícios.

■ AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer à redação médica profissional na assistência à preparação desse manuscrito.

■ CONFLITO DE INTERESSES

A redação médica profissional e assistência editorial foram fornecidas pela ANOVA Consultoria em Saúde, Brasil e foi financiada pela Bristol Myers Squibb/SA, Brasil.

■ REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Faries M B. Evaluation of immunotherapy in the treatment of melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; (15): 399-418.

2. Houghton AN, Gold JS & Blachere N E. Immunity against cancer: lessons learned from melanoma. *Curr Opin Immunol* 2001; (13): 134-40.
3. Anichini A, Vegetti C & Mortarini R. The paradox of T-cell-mediated antitumor immunity in spite of poor clinical outcome in human melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 2004; (53): 855-64.
4. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2008; 2008. Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>>
5. Instituto Nacional do Câncer; Ministério da Saúde. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2011. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/>
6. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; (27): 6199-206.
7. Bhatia S, Tykodi SS & Thompson JA. Treatment of metastatic melanoma: an overview. *Oncology* 2009; (23): 488-96.
8. Barth A, Wanek LA & Morton DL. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg* 1995; (181): 193-201.
9. National Comprehensive Cancer Network. Melanoma: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN; 2013. Disponível em: <http://www.nccn.org/patients/patient_guidelines/melanoma/index.html>
10. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; (363): 711-23.
11. Rubin KM. Managing immune-related adverse events to ipilimumab: a nurse's guide. *Clinical journal of oncology nursing* 2012; (16): 69-75.
12. Peggs KS, Quezada SA, Korman AJ & Allison JP. Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2006; (18): 206-13.
13. Ledezma B. Ipilimumab for advanced melanoma: a nursing perspective. *Oncol Nurs Forum* 2009; (36): 97-104.
14. Patel SP & Woodman SE. Profile of ipilimumab and its role in the treatment of metastatic melanoma. *Drug Des Devel Ther* 2011; (5): 489-495.
15. Greenfield EA, Nguyen KA & Kuchroo VK. CD28/B7 costimulation: a review. *Crit Rev Immunol* 1998; (18): 389-418.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Yervoy ipilimumabe [bula]. ANVISA; 2013. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3964082013&tIdAnexo=1616775
17. Hanaizi Z, van Zwieten-Boot, B, Calvo, G, et al. The European Medicines Agency review of ipilimumab (Yervoy) for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults who have received prior therapy: summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Hum. *Eur J Cancer* 2012; (48): 237-42.
18. Fong L & Small EJ. Anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 antibody: the first in an emerging class of immunomodulatory antibodies for cancer treatment. *J Clin Oncol* 2008; (26): 5275-83.
19. Pennock GK, Waterfield W & Wolchok JD. Patient responses to ipilimumab, a novel immunopotentiator for metastatic melanoma: how different are these from conventional treatment responses? *Am J Clin Oncol* 2012; (35): 606-611.
20. Wolchok JD, Hoos A, Day SO, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009; (15): 7412-7420.
21. Lawrence DP, Hamid O, McDermott DF, et al. Phase II trial of ipilimumab monotherapy in melanoma patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2010; (28): S15.

22. Weber J, Thompson JA, Hamid O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Clin Cancer Res* 2009; (15): 5591-8.
23. Weber JS, O'Day S, Urba W, et al. Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2008; (26): 5950-6.
24. Maker AV, Yang JC, Sherry RM, Topalian SL, Kammula US, Royal RE, et al. Inpatient dose escalation of anti-CTLA-4 antibody in patients with metastatic melanoma. *J Immunother* 2006; (29): 455-463.
25. Attia P, Phan GQ, Maker AV, Robinson MR, Quezada MM, Yang JC, et al. Inpatient dose escalation of anti-CTLA-4 antibody in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2005; (25): 6043-53.
26. Maker AV, Phan GQ, Attia P, et al. Tumor regression and autoimmunity in patients treated with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade and interleukin 2: a phase I/II study. *Ann Surg Oncol* 2005; (12): 1005-16.
27. Weber J. Anti-CTLA-4 antibody ipilimumab: case studies of clinical response and immune-related adverse events. *Oncologist* 2007; (12): 864-872.
28. Wilgenhof S, Du Four S, Vandenbroucke F, et al. Single-center experience with ipilimumab in an expanded access program for patients with pretreated advanced melanoma. *J Immunother* 2013; (36): 215-222.
29. Bristol-Myers Squibb. Ipilimumabe. Guia de manejo de reações adversas imunorrelacionadas. 2013.
30. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). CTEP; 2006. Disponível em: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
31. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012; (30): 2691-7.
32. Ledezma B, Binder S & Hamid O. Atypical clinical response patterns to ipilimumab. *Clinical journal of oncology nursing* 2011; (15): 393-403.
33. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010; (11): 155-64.
34. Day SJO, Maio M, Gajewski TF, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol* 2010; (21): 1712-1717.
35. Kähler KC & Hauschild A. Treatment and side effect management of CTLA-4 antibody therapy in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; (9): 277-86.
36. Wilgenhof S & Neyns B. Anti-CTLA-4 antibody-induced Guillain-Barré syndrome in a melanoma patient. *Ann Oncol* 2011; (22): 991-993.