

# PERFIL DOS PACIENTES EM USO DE NIVOLUMABE EM HOSPITAL PÚBLICO

*Data de aceite: 01/03/2024*

**Caroline Stephane Salviano Pereira**

Universidade Federal de Minas Gerais  
<http://lattes.cnpq.br/4987931469243302>

**Maria Auxiliadora Parreiras Martins**

Universidade Federal de Minas Gerais  
<http://lattes.cnpq.br/4405925489665474>

**Cássia Rodrigues Lima Ferreira**

Universidade Federal de Minas Gerais  
<http://lattes.cnpq.br/6487961802911062>

**Marcus Fernando da Silva Praxedes**

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
<http://lattes.cnpq.br/5235446913906852>

**RESUMO:** O câncer é caracterizado pelo crescimento e multiplicação anormal e descontrolado de células e a quimioterapia é o principal esquema terapêutico adotado. No entanto, a imunoterapia está em evidência nas pesquisas como alternativa de tratamento, pois estimula o organismo a identificar as células cancerosas e atacá-las, modificando a resposta imunológica. O nivolumabe é um imunoterápico da classe dos inibidores de *checkpoint* imunológico, que se liga ao receptor de morte programada 1 (PD-1) bloqueando sua interação com seus ligantes. Apresenta

potencial para tratamento preciso, efetivo e com menos reações adversas, promovendo melhor qualidade de vida aos pacientes. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi identificar as características demográficas e clínicas dos pacientes que fizeram uso do nivolumabe em hospital público. Foi realizado um estudo transversal retrospectivo por meio de coleta de dados de prontuário eletrônico no período de março de 2018 a outubro de 2020. Foram incluídos 39 pacientes, com mediana de idade de 66 anos (intervalo interquartilico de 20 a 78 anos), em sua maioria do sexo masculino (25/39; 64,1%), não residentes em Belo Horizonte (28/39; 71,8%), com diagnóstico de melanoma (20/39; 51,3%), que tiveram o tratamento suspenso devido a progressão da doença (12/19; 63,2%) e que apresentaram reações adversas de grau 1 (32/53; 60,4%) durante o tratamento. Concluiu-se que a determinação do perfil dos pacientes poderá ser utilizada pela equipe multiprofissional como direcionamento à terapêutica e novos estudos são necessários para avaliar o efeito das intervenções farmacêuticas sobre os desfechos clínicos com o uso do nivolumabe.

**PALAVRAS-CHAVE:** Câncer. Nivolumabe. Prática clínica. Efeitos colaterais/reações adversas ao medicamento. Farmacêuticos.

## CHARACTERISTICS OF PATIENTS TAKING NIVOLUMAB IN A PUBLIC HOSPITAL

**ABSTRACT:** Cancer is characterized by abnormal and uncontrolled growth, and multiplication of cells and chemotherapy is the main therapeutic scheme adopted. However, immunotherapy is in evidence in research as a treatment alternative, because it stimulates the body to identify cancer cells and attack them, changing the immune response. Nivolumab is an immunotherapeutic from the class of immune checkpoint inhibitors, which binds to programmed death receptor 1 (PD-1) blocking its interaction with its ligands. It presents potential for precise, effective treatment with fewer adverse reactions, promoting better quality of life for patients. Thus, the objective of this study was to identify the demographic and clinical characteristics of patients who used nivolumab in a public hospital. A retrospective cross-sectional study was conducted through electronic medical record data collection from March 2018 to October 2020. Were included 39 patients, with a median age of 66 years (interquartile range from 20 to 78 years), mostly male (25/39; 64.1%), non-residents of Belo Horizonte (28/39; 71.8%), diagnosed with melanoma (20/39; 51.3%), who had their treatment suspended because of disease progression (12/19; 63.2%) and who had grade 1 adverse reactions (32/53; 60.4%) during treatment. We concluded that patient profiling can be used by the multidisciplinary team to guide therapy, and further studies are needed to evaluate the effect of pharmaceutical interventions on clinical outcomes with the use of nivolumab.

**KEYWORDS:** Cancer. Nivolumab. Clinical practice. Side effects / adverse reactions to the drug. Pharmacists.

### INTRODUÇÃO

Câncer é o nome dado para um grupo de mais de 100 doenças que iniciam devido ao crescimento e multiplicação de forma anormal e descontrolada de células, sendo também conhecido como neoplasia (INCA, 2020). Essas células podem invadir partes adjacentes do corpo e espalhar-se para outros órgãos, no processo denominado como metástase (OPAS, 2018). Atualmente, é uma doença que vem crescendo e estima-se que mundialmente, em 2018, ocorreram 18 milhões de novos casos de câncer e 9,6 milhões de mortes, sendo a segunda principal causa de óbitos (OPAS, 2018; INCA, 2019). No Brasil, para o triênio 2020-2022, estima-se que para cada ano ocorrerão 625 mil novos casos de câncer (INCA, 2019).

A quimioterapia é uma das principais alternativas de tratamento utilizada para melhorar a qualidade de vida do paciente e, em estágios iniciais da doença, o prognóstico é melhor e a possibilidade de cura é maior (ACS, 2019). No entanto, o mecanismo de ação dos medicamentos quimioterápicos consiste na inibição da divisão celular, que pode atingir células saudáveis dos indivíduos, levando às reações adversas ao medicamento (RAM), o que torna o tratamento mais difícil para os pacientes (PÉREZ-HERRERO e FERNÁNDEZ-MEDARDE, 2015).

Desse modo, pesquisas começaram a ser desenvolvidas com foco na terapia-alvo molecular, com o objetivo de combater moléculas específicas, direcionando a ação dos medicamentos às células tumorais, assim, reduzindo suas atividades sobre as células saudáveis e as reações adversas (EINSTEIN, 2020).

Nos últimos anos, a imunoterapia proporcionou um grande avanço nas terapias direcionadas para o tratamento de câncer, consistindo-se em um método de bioterapia, terapia biológica ou terapia modificadora de resposta biológica, que utiliza organismos vivos, substâncias derivadas desses organismos ou versões sintéticas de tais substâncias produzidas em laboratório para tratar diferentes doenças (SOLÉ *et al*, 2019). Alguns tratamentos empregam a engenharia genética, como tecnologia de DNA recombinante e expressão controlada de genes, e são utilizados para aumentar a capacidade das células imunológicas de combater o câncer, que é denominado como terapia genética (COHEN, 2020). Essas ferramentas terapêuticas modernas, têm a capacidade de agir na resposta imunológica, modulando-a para reconhecer e atacar células cancerosas específicas e ligar-se às substâncias e receptores no próprio tumor, aumentando a resposta imunológica (WAINSTEIN *et al*, 2017).

Vários imunoterápicos já estão disponíveis no Brasil, contudo, o elevado custo desses medicamentos limita o acesso dos pacientes a essa linha de tratamento (WAILOO *et al*, 2008), dessa forma, muitos oncologistas os prescrevem como alternativa, principalmente para pacientes que já foram submetidos a outros protocolos terapêuticos e que não alcançaram a regressão do tumor ou melhora dos sintomas.

Dentre as opções medicamentosas, o nivolumabe se destaca nas imunoterapias promissoras para o tratamento de alguns tipos de câncer, como melanoma avançado (irressecável ou metastático), tratamento adjuvante de melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas, carcinoma de células renais avançado, linfoma de Hodgkin clássico, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, carcinoma urotelial, carcinoma de células escamosas do esôfago, carcinoma hepatocelular e mesotelioma pleural maligno (ANVISA, 2020).

Recentemente, o medicamento está disponibilizado no mercado farmacêutico brasileiro com um alto custo, no entanto, há poucos estudos sobre seu uso na prática clínica. O nivolumabe tem maior potencial quando comparado às terapias convencionais. Propôs-se neste trabalho, a descrição do perfil demográfico e clínico dos pacientes atendidos pela clínica oncológica do Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP) que utilizaram este imunoterápico. Os resultados encontrados poderão contribuir para o direcionamento de ações que visam garantir a eficácia e qualidade do atendimento multiprofissional aos pacientes.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O termo neoplasias é caracterizado pelo crescimento anormal e descontrolado de células e câncer, é o nome dado especificamente aos tumores malignos. Os fatores de risco podem ser hereditários e internos, como hormônios, condições imunológicas e mutações genéticas, e cerca de 80% dos casos são relacionados ao meio ambiente, tais como as condições ambientais gerais (terra, água e ar), ambiente ocupacional (insalubre), fatores sociais e culturais, como comportamentos, estilo e hábitos de vida, consumo de alimentos e medicamentos, dentre outros (ALMEIDA *et al.*, 2005).

Alguns fatores comportamentais e ambientais são diretamente relacionados às ocorrências de cânceres, tais como o uso de cigarro, que em 90% dos casos pode causar câncer de pulmão; o consumo de bebidas alcoólicas, que pode causar câncer de boca, orofaringe, laringe (principalmente quando associado ao fumo), esôfago e fígado; a exposição excessiva ao sol, que pode causar câncer de pele; e a exposição ao amianto, que pode levar ao mesotelioma pleural. Contudo, a ocorrência não se limita somente a esses fatores (INCA, 2020).

Segundo Bray *et al.* (2018), espera-se que o câncer seja a principal causa de morte e uma das barreiras mais importantes para o aumento da expectativa de vida em todos os países do mundo no século 21. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2017-2020), o câncer vem apresentando uma crescente taxa de incidência (**Tabela 1**) e mortalidade (**Tabela 2**), tanto no Brasil quanto no mundo.

Com o aumento da incidência e da mortalidade dessas neoplasias, diversas pesquisas e tecnologias estão sendo empregadas para o diagnóstico precoce e a busca de medicamentos que melhorem a qualidade de vida dos pacientes oncológicos e aumentem a chance de cura.

| Localização Primária<br>Neoplasia Maligna              | Homens |            |               | Mulheres |            |               |
|--|--------|------------|---------------|----------|------------|---------------|
|  | Casos  | Taxa Bruta | Taxa ajustada | Casos    | Taxa Bruta | Taxa ajustada |
| CID C43 - Melanoma maligno da pele                     | 4.181  | 4,0        | 3,3           | 4.443    | 4,1        | 2,8           |
| CID C34 - Neoplasia maligna dos brônquios e do pulmão  | 23.162 | 22,2       | 18,4          | 17.247   | 16,0       | 11,1          |
| CID C64 - Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal | 7.165  | 6,9        | 5,8           | 4.806    | 4,4        | 3,3           |
| CID C81 - Linfoma de Hodgkin                           | 1.951  | 1,9        | 1,7           | 1.303    | 1,2        | 1,1           |
| CID C76 - Neoplasia maligna da cabeça, face e pescoço* | ...    | ...        | ...           | ...      | ...        | ...           |
| CID C67 - Neoplasia maligna da bexiga                  | 11.313 | 10,8       | 8,8           | 4.541    | 4,2        | 2,8           |
| CID C15 – Neoplasia maligna de esôfago                 | 8.112  | 7,8        | 6,5           | 2.251    | 2,1        | 1,4           |
| CID C22 – Carcinoma hepatocelular                      | 7.542  | 7,2        | 6,0           | 5.132    | 4,7        | 3,2           |
| CID C45 – Mesotelioma pleural maligno                  | 85     | 0,08       | 0,07          | 65       | 0,06       | 0,04          |

Notas: (1) População padrão mundial (1966); \*São tumores raros e apresentam baixa incidência, originários em locais incomuns ou em locais comuns, mas de tipos celulares raros – Oncoguia 2015.

Tabela 1 - Estimativas das taxas brutas e ajustadas<sup>(1)</sup> de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer tratados com nivolumabe, segundo sexo e localização primária, do ano de 2020, no Brasil.

Fonte: Dados obtidos da *International Agency for Research on Cancer 2020*

| Localização Primária<br>Neoplasia Maligna              | Homens |            |               | Mulheres |            |               |
|--|--------|------------|---------------|----------|------------|---------------|
|  | Óbitos | Taxa Bruta | Taxa Ajustada | Óbitos   | Taxa Bruta | Taxa Ajustada |
| CID C43 - Melanoma maligno da pele                     | 1.159  | 1,15       | 1,21          | 819      | 0,79       | 0,68          |
| CID C34 - Neoplasia maligna dos brônquios e do pulmão  | 16.661 | 16,5       | 17,43         | 12.593   | 12,17      | 10,36         |
| CID C64 - Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal | 2.338  | 2,32       | 2,41          | 1.382    | 1,34       | 1,15          |
| CID C81 - Linfoma de Hodgkin                           | 307    | 0,30       | 0,31          | 225      | 0,22       | 0,20          |
| CID C76 - Neoplasia maligna da cabeça, face e pescoço  | 2.192  | 2,17       | 2,25          | 1.868    | 1,80       | 1,54          |
| CID C67 - Neoplasia maligna da bexiga                  | 3.115  | 3,09       | 3,42          | 1.402    | 1,35       | 1,13          |
| CID C15 – Neoplasia maligna de esôfago                 | 6.802  | 6,74       | 6,87          | 1.914    | 1,85       | 1,57          |
| CID C22 – Carcinoma hepatocelular                      | 6.317  | 6,26       | 6,49          | 4.584    | 4,43       | 3,78          |
| CID C45 – Mesotelioma pleural maligno                  | 89     | 0,09       | 0,09          | 48       | 0,05       | 0,04          |

Notas: <sup>(1)</sup> População brasileira de 2010

Tabela 2 – Número de óbitos e taxas de mortalidade dos cânceres tratados com nivolumabe, brutas e ajustadas por idade<sup>(1)</sup>, por 100 mil habitantes, segundo sexo e localização primária, do ano de 2019, no Brasil.

Fonte: Dados obtidos do INCA 2019

## DIAGNÓSTICO E ALTERNATIVAS PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER

A detecção precoce do câncer se baseia no rastreamento, que são exames comprovadamente efetivos oferecidos a população para identificar uma doença, condição ou risco e, também, para os sinais clínicos e sintomas, associados ou não, a exposição aos fatores de risco (INCA, 2020).

Um diagnóstico preciso é fundamentado na história clínica, no exame físico detalhado e na observação da área atingida. Geralmente, os exames de imagem solicitados são radiografias, ultrassonografias, tomografia computadorizada (TC), tomografia por emissão de pósitrons (PET), ressonância magnética (RM), dentre outros, que auxiliam na identificação de alterações, na qualificação do tumor e mensuração das dimensões e relação com as estruturas adjacentes. Esses recursos são importantes para o tratamento cirúrgico e a biópsia (GALE, 2018; INCA, 2020).

A biópsia é o procedimento que consiste na retirada de material de lesão suspeita para realização do exame anatomopatológico. Esse exame é utilizado para confirmação do diagnóstico e o local é determinado pela facilidade de acesso e grau de invasão do procedimento, partindo-se da análise de tecidos e células ao microscópio, para a determinação do tamanho, forma e disposição das células e classificação do câncer, conforme o tecido de origem e quanto a invasão (benigno ou maligno). A partir do material coletado, também são realizados os exames de histoquímica, imuno-histoquímica, dentre outros (ACS, 2015). Os exames laboratoriais, de marcadores tumorais séricos, moleculares e genéticos também podem ser solicitados para complementar o diagnóstico (GALE, 2018).

O gene BRAF, encontrado no cromossomo 7, codifica uma proteína (serina-treonina quinase) que participa da via de sinalização da MAPK/ERK (HUSSAIN *et al.*, 2015). A via é responsável por regular funções celulares importantes, incluindo o crescimento celular, diferenciação, proliferação, senescência e apoptose (DAVIES *et al.*, 2002). O BRAF é um proto-oncogene, na qual se torna um oncogene quando sofre uma mutação, resultando na produção de proteínas que estimulam a proliferação celular de forma descontrolada (DANKNER *et al.*, 2018). A pesquisa de mutações do BRAF é um teste genético que determina mutações adquiridas, podendo estar presentes em diferentes tipos de câncer, como quase 60% dos melanomas, 60% dos cânceres de tireoide, 15% dos cânceres colorretais e 5 a 8% dos cânceres de pulmão de células não pequenas (ZAMAN, WU e BIVONA, 2019). Dessa forma, a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC, 2020), recomenda que todos os pacientes com melanoma avançado/irressecável devem ser submetidos ao teste genético para pesquisa de mutações do BRAF.

Nesse contexto, o estadiamento da doença deve ser determinado a fim de designar a extensão do comprometimento do organismo, auxiliar na tomada de decisão e no planejamento terapêutico (GALE, 2018; INCA, 2020).

O tratamento do câncer é um aspecto complexo dos cuidados, que demanda uma equipe multiprofissional composta por diferentes especialidades médicas, enfermeiros, radioterapeutas, fisioterapeutas, assistentes sociais, farmacêuticos, dentre outros. Para a determinação do esquema terapêutico, são necessárias diversas informações que quando agrupadas beneficiam o tratamento, como o tipo de câncer, a localização do tumor, estágio da doença, características genéticas e do paciente. Também, outros fatores devem ser avaliados, como a probabilidade de cura, aumento de sobrevida, efeitos do tratamento sobre os sintomas e RAM, visando uma melhor resposta terapêutica e o aumento da qualidade de vida dos pacientes (GALE, 2018). Dessa forma, existem protocolos com abordagens específicas e alternativas para o tratamento do câncer, como cirurgia, radioterapia, quimioterapia e imunoterapia, realizadas de forma isolada ou em associação.

A cirurgia é indicada para doença local e locorregional (GALE, 2018), principalmente quando o tumor está em estágio inicial e em condições favoráveis para sua retirada (SBC, 2016), com o objetivo de remover o tumor ou tecido canceroso. As RAM são menores e incluem fadiga, dormência, dor, risco de infecção e inchaço (WEBER, 2019).

A radioterapia é mais utilizada para tumores localizados que não podem ser totalmente retirados por cirurgia (ressecados) ou para tumores que costumam retornar ao mesmo local após a cirurgia (SBC, 2016). A radiação usa partículas radioativas que destroem as células cancerosas em uma área localizada, com isso, o uso pode danificar células saudáveis da região, acarretando em RAM que podem estar associados à área de tratamento, incluindo dificuldade para respirar, quando direcionada para o tórax, ou náusea, quando direcionada para o estômago, além de ser comuns os problemas dermatológicos e a fadiga (WEBER, 2019).

A quimioterapia é uma forma de tratamento sistêmico que utiliza medicamentos denominados antineoplásicos no combate às células cancerosas, com objetivo de destruir, controlar ou inibir o crescimento de células doentes (SBC, 2016). Esses medicamentos agem nas células que sofrem rápida divisão, visando os tumores de crescimento rápido. Todavia, as células normais em crescimento também podem ser atingidas, como folículos capilares, papilas gustativas ou o revestimento do estômago e intestino, levando às RAM, como diarreia, fadiga, queda de cabelo, náusea e erupção cutânea (MCCLUSKEY; WEBER, 2019).

O tratamento quimioterápico pode ser: a) *neoadjuvante*, com finalidade de tornar os tumores ressecáveis ou melhorar o prognóstico do paciente; b) *adjuvante*, indicado após o tratamento cirúrgico curativo; c) *curativo*, com o objetivo de curar pacientes com neoplasias malignas e representa o principal tratamento; d) *para controle temporário da doença*, que permite aumento da sobrevida global do paciente, mas sem possibilidade de cura; e e) *paliativo*, indicado para redução dos sintomas e sinais que comprometem a capacidade funcional do paciente, mas sem impacto na sobrevida. A hormonioterapia é um tipo de tratamento quimioterápico, que consiste no uso de substâncias semelhantes ou inibidoras de hormônios para tratar as neoplasias que são hormônio-dependentes (INCA, 2020).

A imunoterapia estimula o organismo a identificar as células cancerosas e atacá-las com medicamentos que modificam a resposta imunológica (BUSSOLOTTI, 2019), impulsionando-as para eliminar o câncer, além de fornecer ao corpo componentes adicionais para elevar a resposta imune (COHEN, 2020). Os resultados da imunoterapia variam para cada paciente e podem estar associados aos efeitos potencialmente graves (COHEN, 2020), mas controláveis, geralmente com medicamentos imunossupressores, como esteroides (WEBER, 2019). Em contraste com a quimioterapia, esses efeitos resultam de uma resposta imune superestimada ou mal direcionada, que são menos frequentes, mas podem ser leves, moderadas, como tosse, constipação, náusea, ou mais graves, relacionadas à inflamação, como colite, hepatite, pancreatite, entre outros (MCCLUSKEY; WEBER, 2019).

Há uma variedade de métodos de realização da imunoterapia, direcionando o enfoque terapêutico para diversos tipos de neoplasias, pela transferência de células adotivas, vírus que infectam tumores, anticorpos direcionados, vacinas preventivas e inibidores de *checkpoint* imunológico, como o nivolumabe (JORGE, 2019; COHEN, 2020).

## CARACTERÍSTICAS DO NIVOLUMABE

O nivolumabe pertence à classe de imunoterápicos inibidores de *checkpoint* imunológico anti-PD1/PDL1. Pertencente à família do CD28/CTLA-4, a PD1 é expressa na superfície de linfócitos T ativados, células dendríticas e células NK, que exerce função imunorreguladora diretamente nos receptores de células T (TCR), ou seja, controla a ação dos linfócitos T nos tecidos periféricos quando há uma resposta inflamatória para evitar danos ao hospedeiro. No entanto, a expressão dessa via também ocorre em células tumorais, fazendo com que o tumor seja capaz de evitar a resposta antitumoral (SILVA, 2019). Os anticorpos que agem na interação PD1/PD-L1, mostraram resposta clínica positiva em diversos tipos de tumores (JORGE, 2019). É um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4 (IgG4) totalmente humano (HuMAb), que atua ativando linfócitos T, inibindo o receptor PD-1 nessas células, e bloqueando a interação deste com as proteínas PD-L1 e PD-L2 (SILVA, 2019). A PD-1 possui dois ligantes, o PD-L1, que é expresso nas células T, células apresentadoras de antígenos (APC) e outras células não hematopoiéticas, e o PD-L2, que está presente, principalmente, nas células dendríticas e nos macrófagos. Ambos podem ser expressos em alguns tecidos e linhagens de células cancerígenas (ANSELL *et al*, 2015).

Os linfócitos T reconhecem antígenos apresentados pelo complexo principal de histocompatibilidade (MHC) na superfície das células cancerosas por meio do TCR e, para sua ativação, é necessário um segundo sinal entregue pelas moléculas coestimulatórias B7 (CD80 ou CD86). O CTLA-4 é regulado positivamente logo após a ativação do linfócito T e inicia a sinalização de regulação negativa durante a ligação com as moléculas B7. Quando essas se ligam ao CD28, fornecem sinais de ativação, e quando se ligam ao CTLA-4, fornecem sinais inibitórios. A PD-1 é expressa pelos linfócitos T durante a exposição

ao antígeno de longo prazo, resultando na regulação negativa dos linfócitos T durante a ligação com PD-L1 e PD-L2, que são expressos principalmente nos tecidos inflamados e no microambiente tumoral, promovendo danos aos tecidos normais. A interação PD-1 ocorre na fase efetora de uma resposta de linfócitos T em tecidos periféricos. Seu bloqueio com anticorpos para PD-1 ou PD-L1, como o nivolumabe, resulta na ativação preferencial de linfócitos T com especificidade para o câncer, produzindo respostas clínicas prolongadas em diferentes tipos de neoplasias (PARDOLL *et al*, 2012; RIBAS, 2012) (Figura 1).

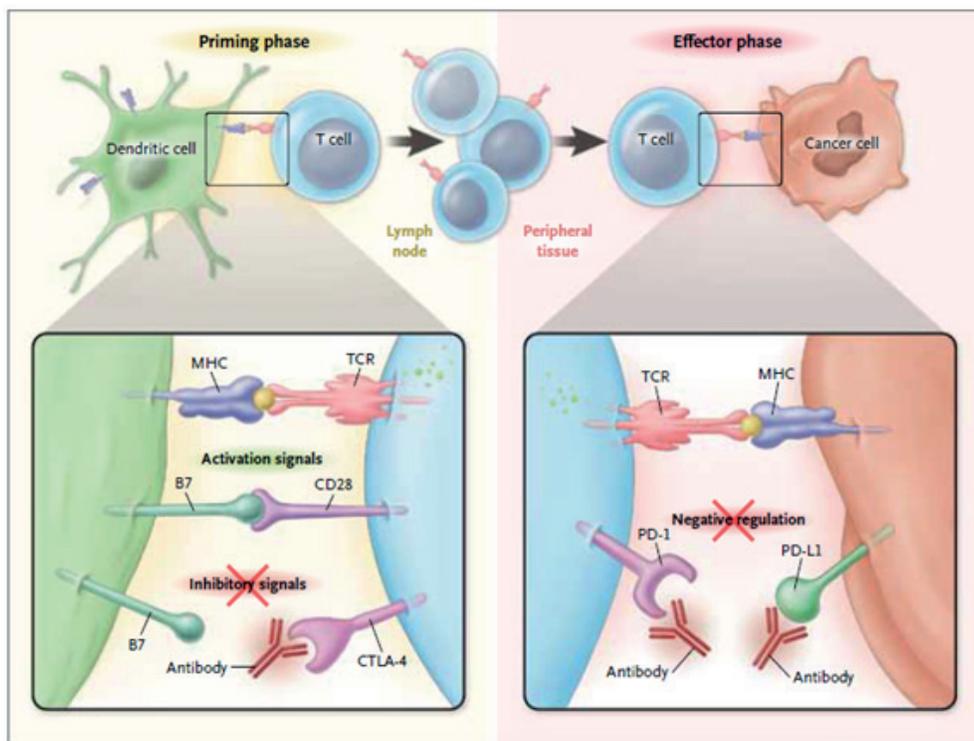


Figura 1 - Bloqueio da sinalização PD-1 ou CTLA-4 na imunoterapia tumoral.

Fonte: RIBAS, 2012.

Dentre as neoplasias tratadas com nivolumabe, destacam-se o melanoma (HAZARIKA *et al.*, 2017), carcinoma de células renais (XU *et al.*, 2017), urotelial (HSU, HUANG e SU, 2017) e hepatocelular (FINKELMEIER *et al.*, 2018), câncer de pulmão (KAZANDJIAN *et al.*, 2016), linfoma de Hodgkin (KASAMON *et al.*, 2017), carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (FARINA *et al.*, 2017) e do esôfago (KATO *et al.*, 2019). O uso em combinação com ipilimumabe (anticorpo anti-CTLA-4) foi aprovado para melanoma (FARINA *et al.*, 2017), carcinoma de células renais (MOTZER *et al.*, 2018) e hepatocelular (EL-KHOUEIRY *et al.*, 2017), bem como o mesotelioma pleural (BAAS *et al.*, 2021) (Tabela 3).

| Indicação  | Estadiamento   | Linha de tratamento   | Posologia e duração do tratamento   |
|--|--|---|---|
| Melanoma avançado                                  | Metastático/irressecável   | Monoterapia ou em combinação com ipilimumabe**  |   |
| Melanoma*  | Envolvimento de linfonodos ou doença metastática completamente ressecada | Adjuvante   |   |
| Carcinoma de pulmão de células não pequenas        | Localmente avançado/metastático  | Após terapia com platina e anti-EGFR/ALK  |   |
| Carcinoma de células renais                        | Carcinoma avançado ou metastático  | Após terapia antiangiogênica prévia ou em combinação com ipilimumabe (1ª linha) **                            | 240 miligramas a cada duas semanas (Endovenoso de 30 minutos)                                   |
| Linfoma de Hodgkin                                 | Recidiva/refratário  | Após transplante autólogo de células tronco (TACT) e brentuximabe vedotina                                    | Ou<br>480 miligramas a cada quatro semanas (Endovenoso de 30 minutos) para todas as indicações. |
| Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço | Recorrente/Metastático   | Durante ou após terapia com platina   |   |
| Carcinoma urotelial                                | Localmente avançado irressecável/metastático                             | Após terapia com platina  | Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.   |
| Carcinoma de células escamosas do esôfago          | Irressecável avançado/metastático  | Após terapia com fluoropirimidina e platina   |   |
| Carcinoma Hepatocelular                            | -  | Em combinação com ipilimumabe, após terapia com sorafenibe e não elegíveis com regorafenibe ou ramucirumabe** |   |
| Mesotelioma pleural Maligno                        | Irressecável   | Em combinação com ipilimumabe (1ª linha) **   |   |

\*Toxicidade inaceitável por até 1 ano.

\*\*A posologia recomendada de nivolumabe + ipilimumabe varia de acordo com cada indicação de tratamento.

Tabela 3 - Uso do nivolumabe para tratamento de diferentes tipos de câncer.

Fonte: ZHAO *et al.*, 2017, 2020; JORGE, 2019.

O nivolumabe foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 2014 e registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 04 de abril de 2016. Em agosto de 2020, o nivolumabe foi incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS) para tratamento do câncer de pele do tipo melanoma, em estágio avançado não-cirúrgico e metastático, seguindo a recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), que concluiu seu perfil de alta eficácia e segurança após as análises de evidências (CONITEC, 2020).

A primeira solicitação para uso no HGIP como medicamento não padronizado foi realizada em 01 de março de 2018 e em 24 de abril de 2018 foi solicitada a inclusão do nivolumabe como padronizado no Manual Farmacoterapêutico do HGIP. A justificativa foi para uso em pacientes oncológicos do hospital e a indicação inicial foi para segunda linha de tratamento para adenocarcinoma e carcinoma escamocelular de pulmão de células não pequenas metastático. Todas as solicitações feitas eram analisadas pelo presidente da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) para liberação do uso.

A inclusão no Manual Farmacoterapêutico ocorreu em agosto de 2019, conforme as indicações solicitadas nas diretrizes de medicamentos de prescrição especial, com avaliação inicial realizada pelo farmacêutico da farmácia da quimioterapia e autorizada pelo presidente da CFT. A partir de maio de 2020, a avaliação passou a ser feita apenas pelo farmacêutico e, também, foi incluída a indicação no tratamento de primeira linha de melanoma. No entanto, exceções às diretrizes podem ser solicitadas e as mesmas são analisadas e autorizadas pelo presidente da CFT.

## REAÇÕES ADVERSAS

O nivolumabe é um medicamento recente no mercado e tem sido avaliado após sua liberação para uso em instituições de saúde. Embora estudos indiquem sua eficácia e segurança, alguns pacientes podem apresentar reações adversas (FRIEDMAN, PROVERBS-SINGH e POSTOW, 2016), estas que podem ser caracterizadas pelo seu mecanismo de produção, previsibilidade (ou expectativa), gravidade, frequência ou causalidade (POUYANNE, 2000).

A RAM é qualquer resposta a um fármaco que seja prejudicial, não intencional, e que ocorra nas doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doenças ou para a modificação de uma função fisiológica (ANVISA, 2011). São definidas como:

**GRAU 1:** leve, assintomático ou leve sintoma, na qual se recomenda apenas observações clínicas ou de diagnóstico, sem indicação de intervenção (ANVISA, 2011).

**GRAU 2:** moderado, na qual há a indicada intervenção mínima, local ou não invasiva, caracterizada pela limitação das atividades apropriadas para a idade relacionadas ao cotidiano, tais como: preparar as refeições, sair para compras em supermercado, usar o telefone, gerenciar suas contas etc. (ANVISA, 2011).

**GRAU 3:** grave ou, do ponto de vista médico, algo significativo que não representa risco à vida. Nesse caso, são indicadas a hospitalização ou o seu prolongamento, devido à incapacidade e limitação do autocuidado nas atividades cotidianas, tais como: tomar banho, vestir-se e despir-se, alimentar-se, usar o sanitário, tomar medicamentos (ANVISA, 2011).

**GRAU 4:** são consequências que representam risco de morte, na qual há a indicação de intervenção urgente (ANVISA, 2011).

**GRAU 5:** refere-se a morte relacionada ao evento adverso (ANVISA, 2011).

## **CUIDADO FARMACÊUTICO NA ONCOLOGIA**

O cuidado farmacêutico é um tipo de prática que direciona os serviços farmacêuticos ao paciente, família ou comunidade, por meio da ação conjunta entre o farmacêutico e a equipe multiprofissional de saúde. Esse modelo é centrado no paciente e visa a promoção, proteção, recuperação da saúde, prevenção de agravos, resolução de problemas da farmacoterapia e uso racional e adequado de medicamentos (SES, 2016).

O farmacêutico que atua na área da oncologia está presente desde a aquisição dos medicamentos até a manipulação dos antineoplásicos, que são funções profissionais privativas, de acordo com a Resolução 288/96 do Conselho Federal de Farmácia (CFF), garantindo a qualidade dos procedimentos, das orientações sobre os medicamentos e, conseqüentemente, a segurança para o paciente (SAÚDE BRASIL, 2017). Esse profissional pode realizar atividades como: avaliar a prescrição, fazer intervenção junto a equipe médica (se necessário), orientar na dispensação de antineoplásicos orais e auxiliar na resolução de problemas relacionados com os medicamentos, devido ao mecanismo de ação dos antineoplásicos, como as RAM. Em geral, o tratamento do câncer é longo e requer atenção quanto à presença de comorbidades e ao uso de outros medicamentos, assim, o farmacêutico pode realizar o acompanhamento farmacoterapêutico do paciente (LEONARDI, 2016).

Os farmacêuticos que assumem o cuidado como seu modelo de prática profissional têm a responsabilidade de atuar para atender a todas as necessidades de saúde do paciente no seu âmbito profissional (SES, 2016). Destaca-se a educação do paciente e sua família quanto ao tratamento, que pode promover resultados positivos, devido à conscientização sobre a importância da adesão ao tratamento para alcance de resposta terapêutica e, também, sobre as possíveis ocorrências de RAM. As informações podem ser feitas por esclarecimento direto ao paciente/família ou também por materiais escritos delineados para facilitar a compreensão do assunto (SAÚDE BRASIL, 2017).

## METODOLOGIA

### Delineamento e local do estudo

Trata-se de estudo com delineamento transversal com coleta de dados retrospectiva de pacientes adultos admitidos no HGIP, localizado em Belo Horizonte, no estado de Minas Gerais, Brasil. O HGIP é um centro hospitalar, de nível de atenção terciária, que realiza cerca de 16 mil internações anuais em 364 leitos hospitalares. É uma unidade própria do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG), um plano público de autogestão que presta atendimento aos funcionários públicos contribuintes do Estado de Minas Gerais e seus dependentes. Aproximadamente, 340 sessões de quimioterapia são realizadas mensalmente, que compreende o processo em que paciente comparece para administração de medicamentos de acordo com o esquema proposto, para tratamento do câncer. Também, cerca de 621 manipulações farmacêuticas de medicamentos quimioterápicos/imunoterápicos são realizadas mensalmente no Setor de Quimioterapia do HGIP (IPSEMG, 2019).

### Participantes do estudo e critérios de inclusão e exclusão

Foram selecionados 51 pacientes por meio da planilha de aprovação da CFT para utilização do nivolumabe e do relatório de rastreabilidade extraído do *software* de dispensação de medicamentos do HGIP. Foram inclusos pacientes maiores de 18 anos, de ambos os sexos, em uso de nivolumabe em atendimento ambulatorial na Clínica Oncológica, que iniciaram o tratamento de março de 2018 a outubro de 2020. Foram excluídos os pacientes que tiveram a solicitação enviada à CFT, mas não fizeram uso do medicamento. Ao final da seleção, foram acompanhados 39 pacientes (**Figura 2**).

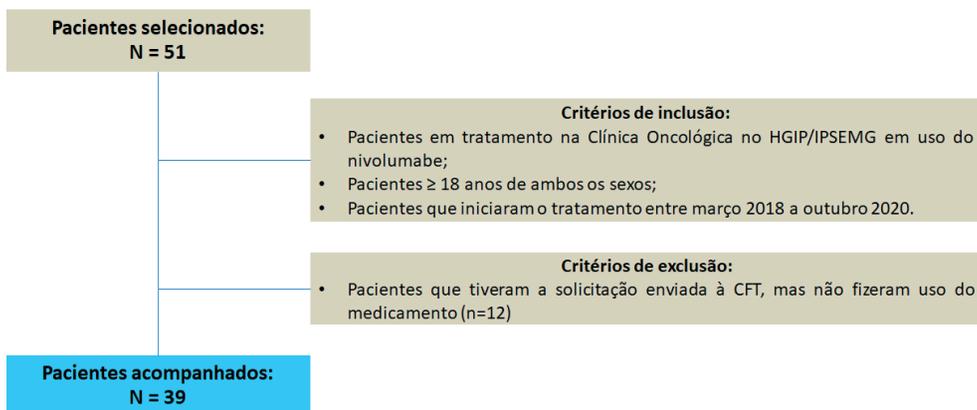


Figura 2 - Fluxograma de seleção dos pacientes do estudo.

Fonte: Elaborado pela autora.

## COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada por meio da consulta com o número de matrícula referente a cada paciente no *software* de prontuário eletrônico do HGIP, com análises dos registros de enfermagem, prescrição eletrônica, resultados de exames laboratoriais e de imagem, com compromisso da manutenção da confidencialidade e anonimato após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), sob código CAAE 38290720.7.0000.5136. Foi criado um código identificador para cada paciente (P001-P039) e preenchidas as características demográficas, clínicas, antropométricas e laboratoriais estabelecidas no instrumento de coleta (APÊNDICE A), a fim de elaborar um banco de dados com todas essas informações do paciente.

## VARIÁVEIS

As variáveis do estudo retiradas do prontuário eletrônico, incluíram as características demográficas e clínicas dos pacientes (**Figura 3**), sendo elas:

| Demográfica   | Clínicas   |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Iniciais do nome do paciente</li><li>• Sexo</li><li>• Idade</li><li>• Município de residência</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Diagnóstico primário do tratamento oncológico (CID)</li><li>• Solicitação do exame anatomopatológico e do teste genético BRAF e seus respectivos resultados</li><li>• Data da solicitação de uso do nivolumabe e de início do tratamento</li><li>• Posologia prescrita</li><li>• Reações adversas</li><li>• Status do tratamento (em uso, suspenso, finalizado ou óbito)</li><li>• Motivo da suspensão do tratamento</li></ul> |

Figura 3 - Características demográficas e clínicas analisadas no estudo.

Fonte: Elaborado pela autora.

- I. Iniciais do paciente: iniciais do nome e sobrenome do paciente para identificação.
- II. Sexo: variável categórica sendo feminino para mulheres e masculino para homens.
- III. Idade: variável contínua sendo idade em anos completos na data da coleta.
- IV. Município de residência: variável categórica que se refere a cidade onde o paciente reside. Foi dividido em: a) Belo Horizonte, que é a capital e sede do HGIP; b) região metropolitana de Belo Horizonte (RMBH), que são cidades limítrofes influenciadas econômica, social e politicamente pela metrópole (BH); c) colar metropolitano, que é a área formada por municípios do entorno da RMBH atingidos pelo processo de metropolização; d) interior de MG, que abrange todas as outras cidades de MG (IBGE, 2010).

- V. Diagnóstico primário do tratamento oncológico (CID): diagnóstico clínico definido pela Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, versão 10 (CID-10). A identificação das doenças é formada por uma letra, seguida por dois ou três números e o seu descritivo (OPAS, 2018).
- VI. Solicitação do exame anatomopatológico: indica se o paciente realizou o exame e qual classificação do câncer apresentada: a) adenocarcinoma; b) carcinoma; c) linfoma; e d) melanoma.
- VII. Solicitação do teste genético BRAF: indica se o paciente realizou o teste e qual resultado apresentado: a) positivo, significa que foi encontrado alguma alteração genética específica (mutação); b) negativo, significa que não foi encontrado nenhuma alteração genética.
- VIII. Data da solicitação de uso do nivolumabe e de início do tratamento: refere-se ao dia em que o médico fez o pedido para liberação do tratamento do paciente com o nivolumabe e ao dia em que o paciente iniciou o tratamento.
- IX. Posologia prescrita: quantidade determinada do nivolumabe que o paciente irá fazer uso e sua periodicidade.
- X. Reações adversas: descrição do tipo de RAM que o paciente teve ao fazer uso do nivolumabe.
- XI. *Status* do tratamento: situação em que o tratamento do paciente se encontra. a) em uso, quando o paciente ainda está fazendo o tratamento com o medicamento; b) suspenso, quando o médico e o paciente, em comum acordo, por questões pessoais ou de saúde, interrompem o tratamento; c) finalizado, quando o paciente terminou o tratamento com o medicamento; d) óbito, quando é determinado o desaparecimento de todos os sinais de vida ou cessação das funções vitais, sem a possibilidade de ressuscitar.
- XII. Motivo da suspensão do tratamento: a) progressão da doença, que diz respeito ao avanço (piora) da doença durante tratamento; b) reação adversa, referente presença de RAM que impedem a continuação do tratamento; c) alterou o tratamento para sua cidade, quando o paciente transfere seu tratamento para unidade de saúde situada na cidade onde reside; d) paciente optou em não continuar o tratamento, quando o paciente decide interromper o tratamento por motivos pessoais.

## CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Esse estudo foi enviado para anuência do Departamento de Assistência Farmacêutica (DEAFAR), Clínica Oncológica e Gerência de Ensino e Pesquisa (GEP) (APÊNDICE B). A pesquisa seguiu as recomendações da Resolução nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovada pelo CEP do HGIP/IPSEMG, CAAE 38290720.7.0000.5136, em 29/10/2020, com autorização da dispensa de TCLE para utilização dos dados de prontuário dos pacientes elegíveis a pesquisa (APÊNDICE C). As informações relativas à história clínica dos pacientes, obtidas por meio da análise dos prontuários, foram sigilosamente consultadas.

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

O banco de dados foi feito por digitação no *software* Excel 2016 e os dados foram analisados utilizando *software* estatístico Minitab versão 14.1. Na metodologia de análise, foram utilizados métodos de estatística descritiva com cálculo de proporções, medidas de tendência central e de variabilidade.

## RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 39 pacientes, sendo 35,9% (n=14) do sexo feminino, com idade variando de 20 a 73 anos, com média de 62,8±13,2 anos e mediana de 67,5 anos. Já do sexo masculino, foram 64,1% (n=25), com idade variando de 22 a 78 anos, com média de 61,8±12,4 anos e mediana de 65 anos (**Tabela 4**).

Dentre os municípios de residência dos pacientes, 25,6% (n=10) residiam em Belo Horizonte, 12,8% (n=5) moravam na região metropolitana e no colar metropolitano de Belo Horizonte e 46,2% (n=18) em cidades do interior do estado de Minas Gerais (**Tabela 4**).

| Características                       | Feminino         | Masculino        |
|---------------------------------------|------------------|------------------|
| <b>Idade em anos, n (%)</b>           |                  |                  |
| 18-47                                 | 1 (7,1)          | 2 (8,0)          |
| 48-57                                 | 1 (7,1)          | 5 (20,0)         |
| 58-67                                 | 5 (35,8)         | 10 (40,0)        |
| 68 ou mais                            | 7 (50,0)         | 8 (32,0)         |
| <b>Município de residência, n (%)</b> |                  |                  |
| Belo Horizonte                        | 5 (35,8)         | 5 (20,0)         |
| Região Metropolitana <sup>1</sup>     | 1 (7,1)          | 4 (16,0)         |
| Colar Metropolitano <sup>2</sup>      | 1 (7,1)          | 4 (16,0)         |
| Cidades do interior <sup>3</sup>      | 7 (50,0)         | 11 (44,0)        |
| NI                                    | 0 (0,0)          | 1 (4,0)          |
| <b>Total (n=39)</b>                   | <b>14 (35,9)</b> | <b>25 (64,1)</b> |

n=nº de pacientes; %=porcentagem de pacientes; NI=não informado.

1-Betim, Contagem, Nova Lima e Rio Manso; 2-Itaúna, Moeda, Pará de Minas e Sete Lagoas; 3-Caratinga, Cipotânea, Cláudio, Congonhas, Itaobim, João Monlevade, Lambari, Lavras, Malacacheta, Manhuaçu, Monte Alegre de Minas, Montes Claros, São Sebastião do Maranhão, Senhora dos Remédios, Teófilo Otoni, Uberlândia e Varginha.

Tabela 4 - Características demográficas dos pacientes em uso de nivolumabe.

O principal diagnóstico para indicação do nivolumabe foi para C43 - Melanoma maligno da pele (51,3%, n=20), seguido para C34 - Neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões (17,9%, n=7), C64 - Neoplasia maligna no rim, exceto pelve renal (10,3%, n=4) e C81 - Doença de Hodgkin (7,7%, n=3). As outras neoplasias, representaram 12,8% (n=5) (Tabela 5).

| <b>Diagnóstico</b>   | <b>n (%)</b> |
|--|--------------|
| C01 - Neoplasia maligna da base da língua  | 1 (2,6)      |
| C02 - Neoplasia maligna de outras partes e de partes não especificadas da língua | 1 (2,6)      |
| C10 - Neoplasia maligna da orofaringe  | 1 (2,6)      |
| C13 - Neoplasia maligna da hipofaringe   | 1 (2,6)      |
| C34 - Neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões                              | 7 (17,8)     |
| C43 - Melanoma maligno da pele   | 20 (51,3)    |
| C64 - Neoplasia maligna no rim, exceto pelve renal                               | 4 (10,3)     |
| C77 - Neoplasia maligna secundária e não especificada dos gânglios linfáticos    | 1 (2,6)      |
| C81 - Doença de Hodgkin  | 3 (7,6)      |

n=nº de pacientes; %=porcentagem de pacientes.

Tabela 5 - Principais diagnósticos para indicação de nivolumabe.

Para complementar o diagnóstico, foi analisado o exame anatomopatológico realizado por todos os 39 pacientes, observando-se melanoma, carcinoma, adenocarcinoma e linfoma. Dos 43,6% (n=17) pacientes que fizeram a pesquisa de mutação do BRAF, 88,2% (n=15) possuem diagnóstico de melanoma e 11,8% (n= 2) de adenocarcinoma e carcinoma. Dos 56,4% (n=22) pacientes que não fizeram o teste, 18,2% (n=4) tinham diagnóstico de melanoma (Tabela 6).

| <b>Exame (n=39)</b>                | <b>n (%)</b> | <b>Resultado (n=39)</b> | <b>n (%)</b> |
|------------------------------------|--------------|-------------------------|--------------|
| <b>Anatomopatológico</b>           |              | Adenocarcinoma          | 5 (12,8)     |
| Sim                                | 39 (100,0)   | Carcinoma               | 11 (28,2)    |
|                                    |              | Linfoma                 | 3 (7,7)      |
|                                    |              | Melanoma                | 19 (48,7)    |
|                                    |              | NI                      | 1 (2,6)      |
| <b>Pesquisa de mutação do BRAF</b> |              | <b>Resultado (n=17)</b> |              |
| Sim                                | 17 (43,6)    | Positivo                | 6 (35,3)     |
| Não                                | 22 (56,4)    | Negativo                | 9 (52,9)     |
|                                    |              | NI                      | 2 (11,8)     |

n=nº de pacientes; %=porcentagem de pacientes; NI=não informado.

Tabela 6 - Exames complementares para diagnóstico dos pacientes em uso de nivolumabe.

A quantidade de dias entre a data da solicitação de aprovação para uso do nivolumabe e a data do início do tratamento também foram analisadas. As faixas de zero a 15 dias e 16 a 30 dias representaram 60,0% (n=24) do tempo de espera (**Tabela 7**). O período variou entre cinco a 210 dias de espera, com média de 46,1±52,6 dias. O tempo mais prevalente para iniciar o tratamento foi de 14, 21 e 35 dias, representando 10,0% (n=4) cada.

| Dias         | n (%)              |
|--------------|--------------------|
| 0 a 15       | 12 (30,0)          |
| 16 a 30      | 12 (30,0)          |
| 31 a 45      | 5 (12,5)           |
| acima de 46  | 11 (27,5)          |
| <b>Total</b> | <b>40 (100,0)*</b> |

n=n° de pacientes; %=porcentagem de pacientes.

\* Foram contabilizadas 40 solicitações, devido à realização de dois tratamentos, em diferentes períodos, por um paciente.

Tabela 7 - Dias entre a solicitação de aprovação e a data do início do tratamento dos pacientes em uso do nivolumabe.

A posologia mais prescrita foi a de 480mg a cada quatro semanas (50,0%, n=20), seguida por 240mg a cada duas semanas (15,0%, n=6). As outras variações constituíram 27,5% (n=11) nas doses de 160, 180, 200, 240, 300mg e 480mg a cada duas ou três semanas. A posologia de três pacientes (7,5%) não foi informada (**Tabela 8**).

| Posologia   | n (%)              |
|---|--------------------|
| 160mg a cada duas semanas/480mg a cada quatro semanas | 1 (2,5)            |
| 160mg a cada três semanas                             | 2 (5,0)            |
| 180mg a cada duas semanas                             | 1 (2,5)            |
| 200mg a cada duas semanas                             | 2 (5,0)            |
| 240mg a cada duas semanas                             | 6 (15,0)           |
| 240mg a cada duas semanas/480mg a cada quatro semanas | 3 (7,5)            |
| 300mg a cada duas semanas                             | 1 (2,5)            |
| 480mg a cada três semanas                             | 1 (2,5)            |
| 480mg a cada quatro semanas                           | 20 (50,0)          |
| NI  | 3 (7,5)            |
| <b>Total</b>  | <b>40 (100,0)*</b> |

n=n° de pacientes; %=porcentagem de pacientes; NI=não informado.

\* Foram contabilizadas 40 posologias prescritas, devido à realização de dois tratamentos, em diferentes períodos, por um paciente

Tabela 8 - Posologia mais prescrita para os pacientes em uso de nivolumabe.

Em relação ao *status* do tratamento, em 47,5% (n=19) dos pacientes o tratamento foi suspenso, 27,5% (n=11) estão em tratamento, 15,0% (n=6) o tratamento foi finalizado e 10,0% (n=4) tiveram óbito declarado/constatado devido ao estágio avançado da doença e não relacionado ao tratamento. Os principais motivos para suspensão do tratamento são a progressão da doença (63,2%, n=12), reações adversas (15,8%, n=3) ou opção pessoal em não continuar o tratamento (15,8%, n=3) (**Tabela 9**).

| <b>Tratamento (n=40*)</b>                    | <b>n (%)</b> |
|--|--------------|
| Em uso                                       | 11 (27,5)    |
| Suspenso                                     | 19 (47,5)    |
| Finalizado                                   | 6 (15,0)     |
| Óbito  | 4 (10,0)     |
| <b>Motivo da suspensão (n=19)</b>            |              |
| Progressão da doença                         | 12 (63,2)    |
| Reação adversa                               | 3 (15,8)     |
| Alterou o tratamento para sua cidade         | 1 (5,3)      |
| Paciente optou em não continuar o tratamento | 3 (15,8)     |

n=n° de pacientes; %=porcentagem de pacientes.

\* Foram contabilizados 40 pacientes, devido à realização de dois tratamentos, em diferentes períodos, por um paciente.

Tabela 9 - Status do tratamento e motivo da suspensão do tratamento.

Também, foram avaliadas as RAM, sendo que 23 pacientes (59,0%) apresentaram sintomas e/ou sinais após a administração de nivolumabe. Estas foram classificadas conforme os sistemas do corpo humano e as mais frequentes foram: distúrbios de pele e do tecido subcutâneo (18,8%, n=10), musculoesquelético e tecido conjuntivo (15,1%, n=8), endócrino (11,3%, n=6), respiratório (11,3%, n=6) e metabolismo e nutrição (11,3%, n=6). As outras RAM totalizaram 32,2% (n=17) e foram detalhadas na **Tabela 10**. O grau de intensidade das RAM foi observado, destacando-se 60,4% (n=32) de RAM com grau 1 (**Tabela 10**).

| <b>Distúrbios (RAM), n (%)</b>             | <b>Grau 1</b>    | <b>Grau 2</b>    | <b>Grau 3</b>  | <b>Grau 4</b>  | <b>n (%)</b>      |
|--|------------------|------------------|----------------|----------------|-------------------|
| Pele e do tecido subcutâneo                | 5 (9,4)          | 5 (9,4)          | -              | -              | 10 (18,8)         |
| Musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo | 6 (11,3)         | 2 (3,8)          | -              | -              | 8 (15,1)          |
| Endócrinos                                 | -                | 6 (11,3)         | -              | -              | 6 (11,3)          |
| Metabolismo e de nutrição                  | 6 (11,3)         | -                | -              | -              | 6 (11,3)          |
| Respiratórios, torácicos e mediastinais    | 3 (5,7)          | 1 (1,9)          | 2 (3,8)        | -              | 6 (11,3)          |
| Gerais                                     | 5 (9,4)          | -                | -              | -              | 5 (9,4)           |
| Gastrointestinais                          | 1 (1,9)          | 2 (3,8)          | -              | 1 (1,9)        | 4 (7,7)           |
| Sistema nervoso                            | 2 (3,8)          | -                | 1 (1,9)        | -              | 3 (5,7)           |
| Renais                                     | 2 (3,8)          | -                | -              | -              | 2 (3,8)           |
| Do sistema linfático e do sangue           | 1 (1,9)          | -                | -              | -              | 1 (1,9)           |
| Hepáticos                                  | 1 (1,9)          | -                | -              | -              | 1 (1,9)           |
| Do sistema imunológico                     | -                | 1 (1,9)          | -              | -              | 1 (1,9)           |
| <b>Total</b>                               | <b>32 (60,4)</b> | <b>17 (32,1)</b> | <b>3 (5,7)</b> | <b>1 (1,9)</b> | <b>53 (100,0)</b> |

n=nº de pacientes; %=porcentagem de pacientes; RAM=Reações adversas ao medicamento.

Tabela 10 - Reações adversas (RAM) analisadas em pacientes em uso do nivolumabe.

## DISCUSSÃO

A partir dos resultados, foi possível descrever o perfil demográfico e clínico dos pacientes em uso do nivolumabe. As características obtidas, embora não apresentem representatividade, devido à quantidade pequena de participantes, são semelhantes às descritas na literatura quanto à distribuição da idade e sexo.

As evidências sobre tendências epidemiológicas diferenciadas entre homens e mulheres são uma das questões em destaque na área da saúde (HEIDELBAUGH, 2016). A descrição sobre sexo demonstrou que 64,1% (n=25) dos pacientes em uso de nivolumabe são do sexo masculino. As estatísticas das neoplasias em estudo, mostraram que o câncer é mais incidente em homens do que em mulheres, exceto para melanoma maligno da pele (IARC, 2020), e que a mortalidade em homens é maior em todos os casos (INCA, 2019). Isso pode ser justificado por questões relacionadas aos fatores comportamentais, nutricionais e estilo de vida que contribuem para a maior ocorrência de neoplasias em homens, tais como, a maior exposição às substâncias químicas potencialmente carcinogênicas e o consumo de tabaco e álcool, que são os principais fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis (ETIENNE, 2018). Também, há a subutilização de serviços de atenção primária por homens, que se constitui um problema em muitos países no mundo, inclusive no Brasil (THORPE *et al.*, 2013). Questões biológicas também são observadas e, até o momento, diferenças entre sexo foram demonstradas nas taxas e padrões de metástases, expressão de biomarcadores prognósticos e resposta aos diferentes tipos de terapias em vários tipos de câncer, além de mecanismos genéticos e epigenéticos (RUBIN *et al.*, 2020).

Também, há a associação do câncer e envelhecimento (PAL e HURRIA, 2010), na qual a maioria dos diagnósticos e mortes ocorrem em pessoas com mais de 50 anos (INCA, 2020). Nesse estudo, observou-se essa tendência, visto que a maioria dos pacientes diagnosticados com câncer apresentava idade superior a 58 anos, 85,7% (n=12) para mulheres e 72,0% (n=18) para homens. Vale ressaltar que, o Linfoma de Hodgkin é mais comum entre os adolescentes e adultos de 15 a 39 anos (INCA, 2018), o que pode ser ilustrado nos três pacientes do estudo, que tinham 20, 22 e 34 anos. No entanto, a associação entre câncer e envelhecimento é complexa e envolvem numerosas explicações quanto à conexão biológica, incluindo a exposição prolongada a carcinógenos (KAISER *et al.*, 2004), aumento da instabilidade do DNA, resultando em um maior potencial de mutação (SLEBOS *et al.*, 2008), encurtamento do telômero (CAMPISI *et al.*, 2001) e maior suscetibilidade ao estresse oxidativo (SONG *et al.*, 2005).

Além do acúmulo de fatores de risco e aumento de comorbidades, há o comprometimento do sistema imunológico com a idade (BRAZ *et al.*, 2018). É importante ressaltar que, nessa faixa etária ocorre uma diminuição de células T em detrimento da variedade clonal que se observa na juventude, o que leva à redução da capacidade de responder às neoplasias. As células T senescentes não expressam moléculas coestimulatórias, como CD27 e CD28, importantes para a interação com linfócitos B e outras células apresentadoras de antígeno para a produção de anticorpos, manutenção de longo prazo e ativação de células T (XU e LARBI, 2017). Isso pode implicar na resposta dos idosos aos imunoterápicos e tal fator deve ser levado em consideração nos estudos (LUSTGARTEN, 2009).

O bem-estar do paciente oncológico é fundamental para adesão e melhor resposta ao tratamento (SINGH e CHATURVEDI, 2015). Nesse estudo, 71,8% (n=28) dos pacientes não residem em Belo Horizonte, cidade sede do HGIP que é o centro de referência do IPSEMG, sendo necessário um deslocamento da sua cidade para realizar o tratamento, gerando custos, falta nas sessões de imunoterapia e desgaste físico e psicológico aos pacientes. A conveniência de passar o tratamento para hospitais credenciados ao IPSEMG, que possuem infraestrutura para um suporte oncológico e sejam mais próximos da residência dos pacientes, poderia melhorar esses aspectos do tratamento.

O diagnóstico inicial dado aos pacientes corresponde aos indicados para uso do nivolumabe (ANVISA, 2020), como neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões (C34), melanoma maligno da pele (C43), neoplasia maligna no rim, exceto pelve renal (C64) e doença de Hodgkin (C81). As outras neoplasias foram caracterizadas como carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (C01, C02, C10, C13 e C77) para aprovação do tratamento. Ressalta-se que o melanoma e o câncer de pulmão estão previstos nas diretrizes do HGIP, justificando o maior uso do nivolumabe nesses casos (51,3% e 17,8%, respectivamente). As neoplasias de esôfago, hepatocelular e mesotelioma pleural, foram aprovadas pela Anvisa ao final do ano de 2020 e, por isso, não há pacientes no estudo com esse diagnóstico.

O exame anatomopatológico, a partir da biópsia, é um procedimento fundamental para estabelecer o diagnóstico de malignidade, identificar a histologia do tumor e confirmar a presença de metástases para estadiamento (KWAN *et al.*, 2010). A biópsia é utilizada para realização de testes moleculares e de biomarcadores a fim de determinar o prognóstico, prever a resposta ao tratamento, detectar a progressão da doença ou resistência ao tratamento (ZIV *et al.*, 2017). Por exemplo, a superexpressão de PD-L1 em células tumorais está associada à resposta objetiva em pacientes tratados com anticorpo anti-PD-1, sugerindo um papel para a biópsia para selecionar os pacientes mais adequados para imunoterapia (TOPALIAN *et al.*, 2012). Nesse contexto, 100% dos pacientes analisados realizaram o exame, tendo um melhor direcionamento para o tratamento.

Atualmente, o *status* de mutação BRAF é o único biomarcador que prediz uma resposta terapêutica no melanoma avançado (DUMMER *et al.*, 2015) e tornou-se padrão para determinar o curso da terapia. O teste genético é recomendado para todos os pacientes pelas diretrizes atuais da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *European Society for Medical Oncology* (GARBE *et al.*, 2016) e pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC, 2020). No presente estudo, dos 19 pacientes que tiveram resultados confirmados para melanoma na biópsia, 15 realizaram a pesquisa de mutação genética BRAF, quatro não realizaram e quatro não tinham a informação no prontuário sobre a realização do mesmo, não seguindo o preconizado pelas diretrizes. Destaca-se que no paciente em que a biópsia pleural identificou carcinoma, o exame de imuno-histoquímica demonstrou um melanoma metastático, efetivando a necessidade da pesquisa de mutação BRAF.

A imunoterapia com nivolumabe é uma das opções de tratamento sistêmico de primeira linha para pacientes com melanoma metastático e irresssecável (LARKIN *et al.*, 2019; ROBERT *et al.*, 2020). Há estudos combinando inibidores de BRAF e MEK com inibidores de *checkpoint* imunológico, sugerindo um resultado de maior benefício clínico quando comparado ao que pode ser alcançado usando qualquer um dos agentes isoladamente (LONG *et al.*, 2016).

O diagnóstico molecular em neoplasias malignas de células não pequenas se expandiu rapidamente, com diretrizes que recomendam a análise de vários biomarcadores, incluindo mutações nos genes BRAF (O'KANE *et al.*, 2019). Um dos pacientes do estudo, com classificação de adenocarcinoma, realizou o teste que indicou a presença de BRAF com fração alélica de 26%, ou seja, a fração de células tumorais que possuem a mutação. Essa determinação é importante para revelar a estrutura genômica de tumores e influenciar a resposta a terapias direcionadas (DIENSTMANN *et al.*, 2017).

O número de dias em que o paciente ficou aguardando desde a solicitação para uso até início do tratamento foi em sua maioria um mês (60,0%), prevalecendo o tempo de 14, 21 e 35 dias. Os períodos acima de 45 dias foram observados e representaram situações esporádicas. Para aprovação do uso, alguns critérios são adotados como a previsão/

presença nas diretrizes do HGIP, o tempo da terapia para cálculo estimado da quantidade e realização de outra linha de tratamento. Por se tratar de um medicamento de alto custo, são necessários métodos gerenciais e logísticos que garantem o acesso ao medicamento durante todo o tratamento, no entanto, fatores externos podem impedir o gerenciamento. Durante o período analisado, o medicamento ficou em falta na instituição por três meses no ano de 2019, devido a uma pendência financeira da Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais junto aos fornecedores, o que pode ter prolongado o tempo de espera dessa liberação.

Ressalta-se que ao receber o diagnóstico de câncer, os pacientes ficam ansiosos e com dúvidas, principalmente devido à espera pelo tratamento, o que também contribui com preocupações subjacentes relacionadas ao tempo de espera longos, como a disseminação do tumor, a necessidade de terapia mais extensa e, em última instância, uma menor sobrevida (ELIT, 2015). Assim, é necessário garantir que o paciente não espere muito tempo pelo tratamento.

A dose inicialmente aprovada de nivolumabe, demonstrada em ensaios clínicos sobre o tratamento padrão, foi de 3mg/kg a cada duas semanas para vários tipos de câncer, incluindo melanoma avançado (WEBER *et al.*, 2015), câncer de pulmão de células não pequenas (BRAHMER *et al.*, 2015), carcinoma de células renais (MOTZER *et al.*, 2018), carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (FERRIS *et al.*, 2016), linfoma de Hodgkin (ARMAND *et al.*, 2018), carcinoma urotelial (SHARMA *et al.* 2017) e mesotelioma pleural (BAAS *et al.*, 2021). Para carcinoma hepatocelular, foram estabelecidas doses variadas entre 0,1 a 10mg/kg (EL-KHOUEIRY *et al.*, 2017). Para carcinoma de células escamosas do esôfago, o estudo foi realizado com a dose fixa de 240mg a cada duas semanas (KATO *et al.*, 2019). No entanto, Zhao *et al.* (2017 e 2020) e Long *et al.* (2018) concluíram que a exposição, segurança e eficácia da dosagem fixa de nivolumabe foram semelhantes às observadas com a dosagem inicialmente aprovada. A partir disso, desde novembro de 2019, a Anvisa autorizou a dose fixa de 240mg a cada duas semanas ou 480mg a cada quatro semanas, além de reduzir o tempo de infusão de 60 para 30 minutos (ANVISA, 2020). Essa dose fixa melhora as condições de uso de nivolumabe para atender às necessidades dos pacientes e profissionais de saúde, garantindo maior facilidade de uso e administração, reduzindo erros de prescrição e o tempo de preparação pela equipe da farmácia, melhorando a adesão ao tratamento e diminuindo o tempo de permanência do paciente em ambiente hospitalar, além de reduzir custos para os pacientes e para as instituições de tratamento oncológico (ZHAO *et al.*, 2017, 2020; LONG *et al.*, 2018). A variação da dose identificada no presente estudo, como 160, 180, 200, 300 mg e da periodicidade de três semanas, foi oriunda de prescrições que ainda tinham como base o tratamento padrão de 3 mg/kg. Após a aprovação pela Anvisa, a dose fixa foi padronizada para os pacientes em uso de nivolumabe no HGIP e inserida no sistema de prescrição eletrônica para evitar erros de prescrição e garantir a posologia adequada do tratamento do paciente.

A associação entre posologia, quantidade de sessões e RAM foi analisada. Dos quatro pacientes que tiveram alteração da dose durante o tratamento, apenas um apresentou RAM após três sessões. A média de sessões de imunoterapia dos vinte e três pacientes que apresentaram RAM foi de  $10,4 \pm 11,4$  sessões ou mediana de sete sessões e essas foram relatadas a partir da sétima sessão (média) ou quinta sessão (mediana).

Também, o *status* do tratamento foi avaliado. Dos onze pacientes (11/39) que ainda estavam realizando tratamento com nivolumabe, três (3/11) não apresentavam progressão da doença, porém um novo estudo é necessário para avaliação desses desfechos. Os seis pacientes em que o tratamento foi finalizado, quatro tinham diagnóstico de melanoma maligno da pele e dois de doença de Hodgkin, mas estavam com a doença estável no momento de término da terapia. Um dos pacientes com melanoma apresentou recidiva após cinco meses e reiniciou a terapêutica com o nivolumabe, porém teve progressão da doença e precisou suspendê-lo. Esses pacientes podem ser acompanhados em um novo estudo para avaliação dos resultados clínicos. Os quatro óbitos de pacientes durante o tratamento não foram associados ao uso do nivolumabe, pois os mesmos iniciaram a terapia em estágio avançado da doença, apresentando metástase óssea, pulmonar e em linfonodos. Além disso, dois pacientes estavam em cuidados paliativos.

Dentre os motivos para suspensão do tratamento, em 47,5% dos pacientes, estão: i) progressão da doença, que pode estar relacionada ao estágio avançado da enfermidade no início do tratamento e alguns desses pacientes estavam em cuidados paliativos, no entanto, um novo estudo é necessário para avaliação desse desfecho; ii) embora com orientações, os pacientes que optaram em não continuar o tratamento, foram por motivos financeiros e por não haver mais relato de consultas ou dificuldade de se deslocar para o HGIP devido à residência em outra cidade, contudo, um dos pacientes conseguiu alterar o tratamento para o município de residência; e iii) RAM em três casos específicos. As RAM relacionadas aos motivos de suspensão são especificadas nos casos a seguir:

**Caso 1:** paciente diagnosticado com neoplasia maligna da orofaringe com lesão invasiva (C108) apresentou distúrbios da pele e do tecido subcutâneo, como erupção cutânea, prurido e psoríase (grau 2), na qual foi indicado o uso de corticoides, e a tireoidite (grau 2), onde foi prescrita a levotiroxina como tratamento. O mesmo também teve alterações renais (grau 1), no entanto, esses quadros não foram revertidos e foi necessário a interrupção do tratamento. Essas RAM também foram relatadas no estudo de Ferris *et al.* (2016) sobre neoplasias de cabeça e pescoço.

**Caso 2:** paciente diagnosticado com melanoma maligno do membro inferior, incluindo quadril (C437), teve o tratamento suspenso devido a uma pneumonite imunorrelacionada (grau 3) e foi tratado com corticosteroides em altas doses, porém, sem resolução do quadro. Nos estudos relacionados a esse câncer, essa RAM não foi relatada. Entretanto, foi descrita para outras neoplasias, como carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (FERRIS *et al.*, 2016), hepatocelular (YAU *et al.*, 2019), de pulmão (BRAHMER *et al.*, 2015; TOI *et al.*, 2018), urotelial (SHARMA *et al.*, 2017) e linfoma de Hodgkin (ANSELL, 2017). Além desses estudos, Helber *et al.* (2018) publicou um relato de casos com cinco pacientes que desenvolveram pneumonite e um deles teve diagnóstico de melanoma.

**Caso 3:** paciente com diagnóstico de neoplasia maligna no rim, exceto pelve renal (C64), teve o tratamento descontinuado devido a uma encefalite imunorrelacionada (grau 3). Também, apresentou diminuição/perda do apetite, dor musculoesquelética e fadiga (grau 1). O único estudo que observou essa RAM, foi relacionada ao tratamento de Linfoma de Hodgkin (ANSELL, 2017).

Outras RAM que não levaram à suspensão do tratamento foram analisadas, como mucosite (grau 4), que ocorreu após o término do tratamento da doença de Hodgkin, relatada na revisão de Friedman, Proverbs-Singh e Postow (2016) e no relato de caso de adenocarcinoma de pulmão (REICHOW *et al.*, 2017), e a infecção do trato aéreo superior (grau 3), na qual o paciente teve o tratamento suspenso devido à progressão da doença. Dentre as RAM de grau 2 (32,1%), foram encontradas: constipação, dor musculoesquelética, erupção cutânea, infecção do trato aéreo superior, hipotireoidismo, mucosite, prurido, psoríase, reações infusionais, tireoidite e vitiligo. Em todas RAM, foram realizadas intervenções medicamentosas com a continuação do tratamento. Dentre as RAM de grau 1 (60,4%), destacam-se adinamia, alopecia, anemia, artralgia, diminuição/perda do apetite, dor epigástrica, dor musculoesquelética, fadiga, febre, hepatite imunorrelacionada, prurido, redução da diurese, redução de peso, sonolência, tosse seca e vertigem.

As RAM encontradas nesse estudo condizem com as mais comuns associadas à utilização de inibidores de *checkpoint*, segundo a revisão elaborada por Friedman, Proverbs-Singh e Postow (2016) e Tattersall e Leventhale (2020). Também, foram relacionadas aos estudos de Topalian *et al.* (2014), Brahmer *et al.* (2015), Ferris *et al.* (2016), Ansell (2017), Elkhoueiry *et al.* (2017), Sharma *et al.* (2017), Xu *et al.* (2017), Toi *et al.* (2018), Matsuo *et al.* (2020) e Nakano *et al.* (2020).

Foram encontrados estudos semelhantes ao realizado no presente trabalho, na prática clínica para neoplasia de pulmão de células não pequenas em pacientes que apresentaram progressão após a terapia de primeira linha. Nos estudos de Almazán *et al.* (2018), Casabán *et al.* (2018), Krefting *et al.* (2019), Montana *et al.* (2019), Saura *et al.* (2020), a maioria dos participantes era do sexo masculino (83,7%, 59%, 71,4%, 75% e 85,4%, respectivamente), com idade mediana de 64,5, 67, 65, 65,5 e 65,5 anos, respectivamente, e a dose utilizada pelos pacientes era de 3 mg/kg de peso corporal uma vez a cada duas semanas. As RAM relatadas foram as mesmas observadas no presente estudo, para essa neoplasia e demais em análise. Também, relataram a descontinuação do tratamento por RAM, o que não foi encontrado nesse estudo para a neoplasia de pulmão de células não pequenas.

Kokkali *et al.* (2019) coletaram dados retrospectivamente de seis pacientes com carcinomas raros de cabeça e pescoço que realizaram terapia anterior ao nivolumabe, sendo três do sexo masculino, idade mediana de 47 anos e a dose utilizada de 3mg/kg a cada duas semanas. Os autores relatam a ocorrência de duas RAM, que foi hiperglicemia e hipotireoidismo, o que levou a interrupção do tratamento. Matsuo *et al.*, (2020) relataram mais casos em homens, com idade mediana de 66 anos e RAM semelhantes.

Nos estudos citados, além do perfil dos pacientes, também foram analisados os desfechos, como a sobrevida global, sobrevida livre de progressão, custo por ano de vida ganho, taxa de resposta objetiva, duração e tempo para resposta, confirmando a eficácia e segurança do tratamento com nivolumabe em uma população real, com resultados que são comparáveis aos obtidos em ensaios clínicos.

O profissional farmacêutico que atua na área de oncologia está ganhando importância no tratamento de câncer, pois não se limita apenas a manipulação de medicamentos antineoplásicos, mas participa ativamente do ciclo da assistência farmacêutica, garantindo desde a seleção adequada, para não ter falta do fármaco na instituição, até a dispensação ao paciente. Além de promover a qualidade de todos esses procedimentos, o mesmo pode orientar sobre os antineoplásicos e, por isso, é necessário a atualização constante embasada em evidências científicas.

A atuação junto à equipe multidisciplinar, contribui para a conscientização dos profissionais de saúde sobre a importância da adequação das prescrições e da necessidade de alterações em rotinas e procedimentos, com foco na qualidade do serviço prestado e na segurança do paciente (NETO *et al.*, 2018). As intervenções farmacêuticas realizadas permitem prevenir e minimizar danos ao paciente, além de certificar a eficácia do tratamento. A educação do paciente e seus familiares leva a uma maior compreensão sobre a terapêutica, promovendo uma melhor adesão e resposta, além de orientar sobre possíveis reações adversas que podem ocorrer, reforçando a necessidade de comunicar sempre aos profissionais de saúde a fim de realizar a intervenção adequada. Ademais, ressaltou-se a relevância do farmacêutico na área oncológica e a importância da implementação do acompanhamento farmacoterapêutico no hospital, podendo ser o objetivo de um trabalho posterior.

Em suma, os resultados encontrados nesse trabalho são de grande valia para a equipe multiprofissional da área da saúde, para um melhor atendimento e informação em relação à utilização do nivolumabe. Dessa forma, será possível beneficiar o tratamento dos pacientes com atuação mais ativa do farmacêutico na oncologia. No entanto, são necessários outros estudos para descrição dos desfechos clínicos dos pacientes e farmacoeconômico do tratamento.

## CONCLUSÃO

A imunoterapia é um tratamento promissor contra o câncer, tendo o nivolumabe como representante dessa terapia, um medicamento recente no mercado, que necessita de estudos que comprovem sua eficácia e segurança na prática clínica comparado aos ensaios clínicos.

A partir disso, foi possível descrever o perfil demográfico e clínico de 39 pacientes em tratamento ambulatorial em uso do nivolumabe no HGIP, juntamente com as reações

adversas relatadas por eles. Tais dados poderão ser utilizados pela equipe multiprofissional para adequar o tratamento dos pacientes que estão utilizando o imunoterápico ou como direcionamento terapêutico aos futuros pacientes, visando sempre a sua qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

- ACS. American Cancer Society. **How is chemotherapy used to treat Cancer?** Disponível em: <<https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/how-is-chemotherapy-used-to-treat-cancer.html>>. Acesso em: 18 jan. 2020.
- ALMAZÁN, M. M., *et al.* A multicentre observational study of the effectiveness, safety and economic impact of nivolumab on non-small-cell lung cancer in real clinical practice. **International Journal of Clinical Pharmacy**. v. 41, p. 272-279, 2018.
- ALMEIDA, V, L., *et al.* Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química nova**. v. 28, n. 1, p. 118-129, 2005.
- ANSELL, S. M., *et al.* PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. **N Engl J Med**. v. 372, n. 4, p. 311–319, 2015.
- ANSELL, Stephen M. Nivolumab in the treatment of Hodgkin lymphoma. **Clinical Cancer Research**. v. 23, n. 7, p. 1623-1626, 2017.
- ANVISA. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. **Consultas - Opdivo**. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351308360201510/?substancia=25853&situacaoRegistro=V>>. Acesso em: 02 fev. 2021.
- ANVISA. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. **Guia para Notificação de Reações Adversas em Oncologia**. São Paulo, 2ªed, 2011.
- ARMAND, P., *et al.* Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 trial. **Journal of Clinical Oncology**. v. 36, n. 14, p. 1428-1439, 2018.
- BAAS, P., *et al.* First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. **The Lancet**. v. 397, n. 10272, p. 375-386, 2021.
- BRAHMER, J., *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non–small-cell lung cancer. **N Engl J Med**, v. 373, n. 2, p. 123-135, 2015.
- BRAY, F., *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**. v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.
- BRAZ, I. F. L., *et al.* Análise da percepção do câncer por idosos. **Einstein (São Paulo)**. v. 16, n. 2, p. 1-7, 2018.
- BUSSOLOTI, Raquel M. **Imunoterapia**. Disponível em: <<https://www.accamargo.org.br/sobre-o-cancer/tratamento-oncologico/imunoterapia>>. Acesso em: 28 out. 2020.

CAMPISI, J., *et al.* Cellular senescence, cancer and aging: The telomere connection. **Exp Gerontol.** v. 36, p. 1619-1637, 2001.

CASABÁN, C. M., *et al.* Resultados en práctica clínica real de nivolumabe en cáncer de pulmón no microcítico. **Rev. ILAPHAR.** v. 29, n. 2, p. 132-138, 2018.

COHEN, Ezra. **What Is Cancer Immunotherapy?** Disponível em: <<https://www.cancerresearch.org/immunotherapy/what-is-immunotherapy>>. Acesso em: 28 out. 2020.

CONITEC. **Ministério da Saúde incorpora imunoterapia para tratamento do melanoma.** Disponível em: <<http://conitec.gov.br/ministerio-da-saude-incorpora-imunoterapia-para-tratamento-do-melanoma>>. Acesso em: 28 out. 2020.

DANKNER, M., *et al.* Classifying BRAF alterations in cancer: new rational therapeutic strategies for actionable mutations. **Oncogene.** v. 37, p. 3183-3199, 2018.

DAVIES, H., *et al.* Mutations of the BRAF gene in human cancer. **Nature.** v. 417, n. 6892 p. 949-54, 2002.

DIENSTMANN, R., *et al.* Analysis of mutant allele fractions in driver genes in colorectal cancer – biological and clinical insights. **Molecular Oncology.** v. 11, p. 1263-1272, 2017.

DUMMER, R., *et al.* Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology.** v. 126, n. 5, p. 126-132, 2015.

ELIT, Laurie. Wait times from diagnosis to treatment in cancer. **J Gynecol Oncol.** v. 26, n. 4, p. 246-248, 2015).

EL-KHOUEIRY, A. B., *et al.* Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. **The Lancet.** v. 389, n.10088, p. 2492-2502, 2017.

ETIENNE, Carissa F. Addressing masculinity and men's health to advance universal health and gender equality. **Rev Panam Salud Publica.** v. 42, n. 196, 2018.

FARINA, Matthew S., LUNDGREN, Kevin T., BELLMUNT, Joaquim. Immunotherapy in urothelial cancer: recent results and future perspectives. **Drugs.** v. 77, n.10, p. 1077-1089, 2017.

FERRIS, R. L., *et al.* Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. **N Engl J Med.** v. 375, n. 19, p. 1856-1867, 2016.

FINKELMEIER, Fabian; WAIDMANN, Oliver; TROJAN, Joerg. Nivolumab for the treatment of hepatocellular carcinoma. **Expert review of anticancer therapy.** v.18, n. 12, p. 1169-1175, 2018.

FRIEDMAN, C. F., PROVERBS-SINGH, T. A., POSTOW, M. A. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review. **JAMA oncology.** v. 2, n. 10, p. 1346-1353, 2016.

GALE, Robert Peter. **Princípios do tratamento do câncer.** Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt/casa/c%3%A2ncer/preven%3%A7%C3%A3o-e-tratamento-do-c%3%A2ncer/princ%3ADpios-do-tratamento-do-c%3%A2ncer>>. Acesso em: 28 out. 2020.

GARBE, C., *et al.* Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline e Update 2016. **European Journal of Cancer**. v. 63, p. 201-217, 2016.

HAZARIKA, M., *et al.* US FDA approval summary: nivolumab for treatment of unresectable or metastatic melanoma following progression on ipilimumab. **Clinical Cancer Research**. v. 23, n. 14, p. 3484-3488, 2017.

HEIDELBAUGH, Joel J. Men's health in primary care. Current Clinical Practice. **Basel: Springer International Switzerland**. 2016.

HELBER, H. A., *et al.* Pneumonite induzida por imunoterapia antineoplásica: relato de casos. **Einstein (São Paulo)**. v. 16, n. 2, p. 1-5, 2018.

Hospital Israelita Albert Einstein. **Terapia-alvo**. Disponível em: <<https://www.einstein.br/especialidades/oncologia/exames-tratamentos/terapia-alvo>>. Acesso em: 01 fev. 2021.

HSU, Fu-Shun; SU, Chun-Hung; HUANG, Kou-How. A comprehensive review of US FDA-approved immune checkpoint inhibitors in urothelial carcinoma. **Journal of immunology research**. p. 1-9, 2017.

HUSSAIN, M. R. M., *et al.* BRAF gene: From human cancers to developmental syndromes. **Saudi Journal of Biological Sciences**. v. 22, n. 4, p. 359-73, 2015.

IARC. International Agency for Research on Cancer. **Cancer today: table**. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today/home>>. Acesso em: 08 fev. 2021.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Glossário do Atlas do Censo Demográfico 2010**. Rio de Janeiro, 2013.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. Rio de Janeiro, 6ed., p. 1-112, 2020.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Atlas On-line de Mortalidade**. Disponível em: <<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo05/consultar.xhtml#panelResultado>>. Acesso em: 08 fev. 2021.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, p. 1-122, 2019.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **O que é câncer?** Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>>. Acesso em: 29 abr. 2020.

INSTITUTO ONCOGUA. **Câncer Raro: Um Panorama Brasileiro**. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/entrevista-cancer-raro-um-panorama-brasileiro/2830/8/>>. Acesso em: 29 abr. 2020.

IPSEMG. Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais. **Cadernos de gestão – Evolução na Assistência Previdenciária e de Saúde 2015-2018**. Minas Gerais, 6ªed, 2019.

JORGE, Juliano José. Imunoterapia no tratamento do câncer. **Arq Asma Alerg Imunol**. v. 3, n. 2, p. 133-138, 2019.

KAISER, J. C., *et al.* Lung tumour risk in radon-exposed rats from different experiments: comparative analysis with biologically based models. **Radiat Environ Biophys.** v. 43, p. 189-201, 2004.

KASAMON, Y. L., *et al.* FDA approval summary: nivolumab for the treatment of relapsed or progressive classical Hodgkin lymphoma. **The oncologist.** v. 22, n. 5, p. 585-591, 2017.

KATO, K., *et al.* Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. **The Lancet Oncol.** v. 20, n. 11, p. 1506-1517, 2019.

KAZANDJIAN, D., *et al.* FDA approval summary: nivolumab for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with progression on or after platinum-based chemotherapy. **The oncologist.** v. 21, n.5, p. 634-642, 2016.

KOKKALI, S., *et al.* Nivolumab in patients with rare head and neck carcinomas: A single center's experience. **Oral Oncology.** v. 101, 2020.

KREFTING, F., *et al.* Clinical Experience of Immunotherapy Treatment: Efficacy and Toxicity Analysis of the Compassionate Use Program of Nivolumab in Patients with Advanced Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer. **Oncol Res Treat.** v. 42, p. 243-254, 2019.

KWAN, S. W., *et al.* Effect of Advanced Imaging Technology on How Biopsies Are Done and Who Does Them. **Radiology.** v. 256, n. 3, p. 751-758, 2010.

LARKIN, J., *et al.* Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. **N Engl J Med.** v. 381, n.16, p. 1535-1546, 2019.

LEONARDI, Egle. **Atenção farmacêutica junto aos pacientes oncológicos.** Disponível em: <<https://www.ictq.com.br/varejo-farmaceutico/231-atencao-farmaceutica-junto-aos-pacientes-oncologicos#:~:text=Na%20oncologia%2C%20a%20integra%C3%A7%C3%A3o%20de,mais%20bem%20tolerados%20pelos%20pacientes>>. Acesso em: 03 nov. 2020.

LONG, G. V., *et al.* Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. **Annals of Oncology.** v. 29, p. 2208-2213, 2018.

LUSTGARTEN, Joseph. Cancer, aging and immunotherapy: lessons learned from animal models. **Cancer Immunol Immunother.** v. 58, p. 1979-1989, 2009.

MATSUO, M., *et al.* Relationship between immune-related adverse events and the long-term outcomes in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma treated with nivolumab. **Oral Oncology.** v. 101, p. 104525, 2020.

MCCLUSKEY, Katherine. **Immunotherapy vs. Chemotherapy: What's the Difference?** Disponível em: <<https://www.cancerresearch.org/blog/june-2016/difference-cancer-immunotherapy-and-chemotherapy>>. Acesso em: 28 out. 2020.

MONTANA, M., *et al.* Efficacy and safety of nivolumab in patients with non-small cell lung cancer: a retrospective study in clinical practice. **Journal of Chemotherapy.** v. 31, n. 2, p. 90-94, 2019.

MOTZER, R. J., *et al.* Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. **N Engl J Med.** v. 378, n.14, p. 1277-1290, 2018.

NAKANO, E., *et al.* Correlation between cutaneous adverse events and prognosis in patients with melanoma treated with nivolumab: A single institutional retrospective study. **The Journal of Dermatology**. v. 47, n. 6, p. 622-628, 2020.

NETO, L. F. M., *et al.* Adequação das Prescrições do Ambulatório de Quimioterapia de um Hospital de Ensino à RDC nº 10/2001. **Rev. Brasileira de Cancerologia**. v. 64, n. 2, p. 16, 2018.

O'KANE, G. M., *et al.* The presence and variant allele fraction of EGFR mutations in ctDNA and development of resistance. **Lung Cancer**. v. 131, p. 86-89, 2019.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. **Folha informativa – Câncer**. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094)>. Acesso em: 29 abr. 2020.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. **OMS divulga nova Classificação Internacional de Doenças (CID11)**. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5702:oms-divulga-nova-classificacao-internacional-de-doencas-cid-11&Itemid=875](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5702:oms-divulga-nova-classificacao-internacional-de-doencas-cid-11&Itemid=875)>. Acesso em: 15 fev. 2021.

OPDIVO: nivolumabe. Resp. Técnico: Dra. Elizabeth M. Oliveira. São Paulo: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica, 2020. Bula de medicamento.

PAL, S. K. e HURRIA, A. Impact of Age, Sex, and Comorbidity on Cancer Therapy and Disease Progression. **Journal of Clinical Oncology**. v. 28, n. 26, p. 4086-4093, 2010.

PARDOLL, Drew M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. **Nat Rev Cancer**. v. 12, n. 4, p. 252–264, 2012.

PÉREZ-HERRERO, Edgar; FERNÁNDEZ-MEDARDE, Alberto. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**. v. 93, p. 52-79, jun. 2015.

POUYANNE, P., *et al.* Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. **BMJ** (Clinical research ed.) v. 320, n. 7241, p. 1036, 2000.

REICHOW, S. L., DAGNONI, C., MAIESKI, A. Necrólise epidérmica tóxica associada ao uso de nivolumabe: um relato de caso. **Braz J Oncol**. v. 13, n. 46, p. 1-6, 2017.

Revista Saúde Brasil. **Farmácia e oncologia**. Disponível em: <<http://saudebrasilnet.com.br/sistema/Fotos/19122016101850.pdf>>. Acesso em: 03 nov. 2020.

RIBAS, Antoni. Tumor Immunotherapy Directed at PD-1. **N Engl J Med**. v. 366, n. 26, p. 2517-2519, 2012.

ROBERT, C., *et al.* Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma. **J Clin Oncol**. v. 38, n. 33, p. 3937-3948, 2020.

RUBIN, J. B., *et al.* Sex differences in cancer mechanisms. **Biology of Sex Differences**. v. 11, n. 17, p. 1-29, 2020.

SAURA, M. A. M., *et al.* Efectividad y seguridad en vida real de nivolumab en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico en segunda línea. **Rev. ILAPHAR**. 2020.

SBC. Sociedade Brasileira de Cancerologia. **Conheça os principais tipos de tratamentos de câncer**. Disponível em: <<http://www.sbcancer.org.br/conheca-os-principais-tipos-de-tratamentos-de-cancer/>>. Acesso em: 28 out. 2020.

SBOC. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. **Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica: Melanoma cutâneo**. São Paulo, p. 1-21, 2020.

SES. Secretaria de Estado de Saúde. **Cuidado farmacêutico**. Disponível em: <<https://saude.mg.gov.br/parceiro/cuidado-farmacaceutico>>. Acesso em: 03 nov. 2020.

SHARMA, P., *et al.* Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. **The Lancet Oncology**. v. 18, n. 3, p. 312-322, 2017.

SILVA, F. A., STROKA, A., FUSCO, V. Aspectos farmacológicos do anticorpo monoclonal (Nivolumab) utilizando a Via PD-1 no tratamento antitumoral do Linfoma de Hodgkin. **Infarma Ciências Farmacêuticas**. v. 31, n. 1, p. 13-10, 2019.

SINGH, Priyanka e CHATURVEDI, Aditi. Medicina complementar e alternativa no tratamento da dor do câncer: uma revisão sistemática. **Indian J Palliat Care**. v. 21, n. 1, p. 105-115, 2015.

SLEBOS R. J. C., *et al.* Microsatellite mutations in buccal cells are associated with aging and head and neck carcinoma. **Br J Cancer**. v. 98, p. 619-626, 2008

SOLÉ, D., *et al.* Medicamentos biológicos na asma, doenças alérgicas e imunodeficiências. **Arq Asma Alerg Immunol**. v. 3, n. 3, p. 207-258, 2019.

SONG, Y. S., *et al.* Distinct ROS and biochemical profiles in cells undergoing DNA damage-induced senescence and apoptosis. **Mech Ageing Dev**. v. 126, p. 580-590, 2005.

TATTERSALL, I. W. e LEVENTHAL, J. S. Cutaneous Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors: The Role of the Dermatologist. **Yale Journal of Biology and Medicine**. v. 93, 123-132, 2020.

THORPE Jr, R., *et al.* Health behaviors and all-cause mortality in African American men. **Am J Mens Health**. v. 7, n. 4, p. 8-18, 2013.

TOI, Y., *et al.* Association of immune-related adverse events with clinical benefit in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. **The oncologist**. v. 23, n.11, p. 1358-1365, 2018.

TOPALIAN, S. L., *et al.* Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. **N Engl J Med**. v. 366, n. 26, p. 2443-2454, 2012.

TOPALIAN, S. L., *et al.* Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. **Journal of clinical oncology**. v. 32, n. 10, p. 1020-1030, 2014.

WAILOO, A. J., *et al.* Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the Medicare program: a cost-effectiveness analysis. **Arthritis & Rheumatism**. v. 58, n. 4, p. 939-946, 2008.

WAINSTEN, A. J., *et al.* Diretrizes brasileiras de manejo de toxicidades imunomediadas associadas ao uso de bloqueadores de correceptores imunes. **Braz J Oncol**. v. 13, n. 43, p. 1-15, mar. 2017.

WEBER, Jeffrey S. **Immunotherapy Side Effects**. Disponível em: <<https://www.cancerresearch.org/immunotherapy-side-effects>>. Acesso em: 28 out. 2020.

WEBER, J. S. *et al.* Toxicities of immunotherapy for the practitioner. **Journal of Clinical Oncology**. v. 33, n. 18, p. 2092-2099, 2015.

WHITE, A.K., *et al.* Men's Health and the Excess Burden of Cancer in Men. **European Urology Supplements**. v. 9, p. 467-470, 2010.

YAU, T., *et al.* Nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma: Sorafenib-experienced Asian cohort analysis. **Journal of hepatology**. v. 71, n. 3, p. 543-552, 2019.

XU, J. X., *et al.* FDA approval summary: Nivolumab in advanced renal cell carcinoma after anti-angiogenic therapy and exploratory predictive biomarker analysis. **The oncologist**. v. 22, n.3, p. 311-317, 2017.

XU, Weili e LARBI, Anis. Markers of T Cell Senescence in Humans. **Int. J. Mol. Sci**. v. 18, p. 1742-1755, 2017.

ZAMAN, A., WU, W., BIVONA, G. T. Targeting Oncogenic BRAF: Past, Present, and Future. **Cancers Basel**. v. 11, n. 8, p. 1197-1216, 2019.

ZHAO, X., *et al.* Assessment of nivolumab benefit–risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. **Annals of Oncology**. v. 28, n.8, p. 2002-2008, 2017.

ZHAO, X., *et al.* Model-based evaluation of the efficacy and safety of nivolumabe once every 4 weeks across multiple tumor types. **Annals of Oncology**. v. 31, n. 2, p. 302-309, 2020.

ZIV, E., *et al.* The Importance of Biopsy in the Era of Molecular Medicine. **Cancer J**. v. 22, n, 6, p. 418-422, 2016.