

Comparação de segurança e efetividade dos protocolos nacional e internacional para o tratamento de melanoma metastático

Comparison of safety and effectiveness of national and international protocols for the treatment of metastatic melanoma

DOI:10.34117/bjdv7n6-315

Recebimento dos originais: 15/05/2021

Aceitação para publicação: 15/06/2021

Gabriela Silva Aguiar

Pós graduação em Farmácia Clínica e Hospitalar – Senac

Instituição: Hospital Santa Marcelina – Itaquera

Endereço: Rua Agrimensor Sugaya, 551, apto 123 H, Itaquera, São Paulo - SP

E-mail: gabriela_perico@hotmail.com

Diogo Fernandes de Andrade

Pós graduação em Farmácia Clínica e Hospitalar – Senac Instituição: Hospital Bartira – Rede D’or São Luiz

Endereço: Rua dois de outubro, 150 ap 62 – Santa Terezinha, São Bernardo do Campo – SP

E-mail: diogo.andradex@hotmail.com

Viviane Teixeira

Formação Acadêmica: Pós graduação em Farmácia Clínica e Hospitalar – Senac

Instituição: Unidade Recomeço Helvétia, SPMD

Associação Paulista para o desenvolvimento da Medicina

Endereço: Rua Engenheiro Cestaria, 535 – Bela Vista, São Paulo – SP.

E-mail: vivianetxa@gmail.com

Claudinei Alves Santana

Mestre em Ciências Médicas - USP. Farmacêutico Bioquímico.

Instituição: Centro Universitário Senac – Unidade Tiradentes

Endereço: Avenida Tiradentes, 822, Centro, São Paulo – SP.

E-mail: claudinei.asantana@sp.senac.br

RESUMO

O melanoma é um tumor produzido pela transformação maligna de melanócitos que são derivados da crista neural, conseqüentemente, os melanomas, geralmente ocorram na pele, podem surgir em outros locais como o trato gastro intestinal e o cérebro. Embora a exposição solar seja um fator de risco, os melanomas cutâneos, podem surgir com frequência em áreas do corpo não expostas ao sol, e na infância, queimadura solar não estão associadas a um risco de melanoma na fase adulta. A incidência de melanoma aumentou drasticamente nos últimos anos dos quais tumores sólidos e hematológicos não acompanharam este crescimento. O melanoma representa 5,5% de todos os novos casos de câncer nos EUA, sendo que em 2019, estima-se que haverá 96.480 novos casos de melanoma de pele e estima-se que 7.230 pessoas morrerão desta doença. No Brasil a estimativa de novos casos de melanoma para 2020 são de 8.450 casos sendo 4.200 homens e 4250 mulheres. Sendo sua letalidade elevada, porém com baixa

incidência.

O tratamento pode ser feito através de cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Em alguns casos é necessário combinar mais de uma modalidade. Nosso objetivo foi comparar a segurança e efetividade dos protocolos de tratamento de pacientes oncológicos para melanoma metastático estadiamento IV adotados no Brasil e EUA.

Observamos que as terapias combinadas produziram maior benefício em relação as terapias isoladas. Entretanto, o custo do tratamento com as imunoterapias combinadas é substancialmente elevado com efeitos adversos importante. No Brasil, a terapia alvo, quando comparada ao uso de Dacarbazina em pacientes com melanoma metastático, implica um aumento significativo de despesas desfavoráveis à sua incorporação.

Palavras-Chave: Melanoma, Metastático, Protocolos e Segurança.

ABSTRACT

Melanoma is a tumor produced by the malignant transformation of melanocytes that are derived from the neural crest, consequently, melanomas, usually occurring on the skin, can appear in other places such as the gastrointestinal tract and the brain. Although sun exposure is a risk factor, cutaneous melanomas can often appear in areas of the body not, exposed to the sun, and in childhood, sunburn are not associated with a risk of melanoma in adulthood. The incidence of melanoma has increased dramatically in recent years, in which solid and hematological tumors have not kept up with this growth. Melanoma accounts for 5,5% of all new cancer cases in the USA, and in 2019, it is estimated that there will be 96,480 new cases of skin melanoma and it is estimated that 7,230 people will die from this disease. In Brazil, the estimate of new cases of melanoma for 2020 is 8,450 cases, 4,200 men and 4,250 women. Its lethality is high, but with low incidence. Treatment can be done through surgery, chemotherapy and radiation therapy. In some cases it is necessary to combine more than one modality. Our objective was to compare the safety and effectiveness of the treatment protocols for cancer patients for metastatic melanoma stage IV adopted in Brazil and the USA. We observed that the combined therapies produced greater benefit than the isolated therapies. However, the cost treatment with combined immunotherapies is substantially high with significant adverse effects. In Brazil, the target therapy, when compared to the use of Dacarbazine in patients with metastatic melanoma, implies a significant increase in expenses unfavorable to its incorporation.

Keywords: Melanoma, Metastatic, Protocols and Security.

1 INTRODUÇÃO

O Câncer se caracteriza pelo crescimento, rápido e invasivo de células com alteração em seu material genético.(GONÇALVES, 2015) O desenvolvimento do câncer, chamado de carcinogênese, pode ser modelado e caracterizado de várias maneiras e da interação entre fatores endógenos, resultantes de eventos que geram mutações sucessivas no material genético.(NAHOUM, 2006; GONÇALVES, 2015) Além disso, alterações

hormonais, história familiar de câncer e fatores ambientais são outros possíveis desencadeadores da neoplasia. (GONÇALVES, 2015)

O melanoma é um tumor produzido pela transformação maligna de melanócitos que são derivados da crista neural, conseqüentemente, os melanomas, geralmente ocorram na pele, podem surgir em outros locais onde as células da crista neural migram, como o trato gastrointestinal e o cérebro. (HEISTEN, 2019)

Embora a exposição solar seja um fator de risco, os melanomas cutâneos, podem surgir com frequência em áreas do corpo não expostas ao sol, e na infância, queimadura solar não estão associadas a um risco de melanoma na fase adulta. (EVANS, 2013).

A incidência de melanoma aumentou drasticamente nos últimos anos dos quais tumores sólidos e hematológicos não acompanharam este crescimento. (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2018)

O melanoma representa 5,5% de todos os novos casos de câncer nos EUA, sendo que em 2019, estima-se que haverá 96.480 novos casos de melanoma de pele e estima-se que 7.230 pessoas morrerão desta doença. (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2018)

No Brasil a estimativa de novos casos de melanoma para 2020 são de 8.450 casos sendo 4.200 homens e 4250 mulheres. Sendo sua letalidade elevada, porém com baixa incidência: (INSTITUTO NACIONAL DE CANCER, 2018)

O SUS (Sistema Único de Saúde) oferece a todo cidadão brasileiro acesso integral, universal e gratuito a serviços de saúde (BRASIL,1990). Em um estudo realizado pelo Instituto OncoGuia, encontrou-se dados relativo ao ano de 2015-2017 com 4.338 pacientes com melanoma metastático em tratamento, que originaram 13.187 APACs (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade), comando 34.842 aplicações de tratamentos. (INSTITUTO ONCOGUIA, 2018)

O sistema de saúde dos EUA é composto por dois perfis de atendimento; o Medicare, é um programa de seguro de saúde financiado pelo governo para pessoas com 65 anos ou mais ou com certas deficiências e o Medicaid fornece cobertura de saúde para algumas pessoas de baixa renda, famílias e crianças, mulheres grávidas, idosos e pessoas com deficiência.(MEDICAID, 2015; MEDICARE, 2019)

Estima-se que cerca de 606.520 americanos morram de câncer em 2020, que se traduz em 1.660 mortes por dia. O câncer é a segunda causa de morte mais comum nos EUA, superados apenas por doenças cardíacas. A estimativa de novos casos de melanoma em 2020 é de 100.350 casos para ambos os sexos, sendo 60.190 em homens e 40.160 em mulheres. (AMERICAN, 2020)

O tratamento é definido após a confirmação histopatológica e o estadiamento patológico do tumor primário. O tratamento pode ser feito através de cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Em alguns casos é necessário combinar mais de uma modalidade.(CONSELHO FEREAL DE FARMÁCIA, 2016)

Os Protocolos Clínicos são documentos que estabelecem critérios para diagnóstico da doença ou do agravo à saúde, tratamento preconizado, medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber, posologias recomendadas(GONÇALVES, 2015), mecanismos de controle clínico e acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos profissionais de saúde.(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017)

Para que seja garantida a segurança e efetividade dos medicamentos, são realizados investigação em seres humanos com o intuito de descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ ou outros efeitos farmacodinâmicos de um produto (medicamento, instrumento ou equipamento), e/ou de identificar qualquer evento adverso a este (s), e ainda estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de produtos medicamentosos com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia.(CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA, 2019)

Os estudos clínicos de segurança e eficácia necessários para o registro de novos medicamentos oncológicos devem ser conduzidos, submetidos e avaliados de forma harmonizada e com todo o rigor científico. Parâmetros relativos à doença, como gravidade, raridade e prevalência e risco potencial à vida devem ser abordados de modo a embasar a escolha dos desfechos de eficácia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

O farmacêutico possui papel fundamental na atuação nos serviços de oncologia, desempenhando atividades clínicas e assistenciais (preparo dos medicamentos antineoplásicos, monitorização de resposta terapêutica, interações medicamentosas, adesão ao tratamento, avaliação de prescrição e adequação quanto ao protocolo do tratamento e ajuste de dose) que proporcionam melhoria na qualidade da assistência à saúde, segurança e efetividade. (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016)

Este trabalho tem por objetivo comparar a segurança e efetividade dos protocolos de tratamento de pacientes oncológicos para melanoma metastático estadiamento IV adotados no Brasil e EUA.

2 DESENVOLVIMENTO

A pesquisa foi realizada entre junho de 2019 a fevereiro de 2020. As buscas dos artigos foram realizadas nas bases de dados Pubmed e Scielo (Scientific Electronic Library Online) utilizando as seguintes palavras-chave: immunotherapy, melanoma metastatic, security and effectiveness e clinical protocols. Foram pesquisados sites governamentais nacionais e internacionais em busca de diretrizes, bem como monografias dos medicamentos.

A partir da metodologia adotada foram encontrados 215 artigos científicos direcionados a área oncológica. Foram excluídos 182 artigos que não apresentaram informações relacionadas diretamente com a proposta da revisão, tais como: estadiamento diferente do proposto, tipos variados de melanoma e outros tipos de câncer não melanoma. Desta forma após a exclusão foram incorporados a esta revisão 33 artigos

Os protocolos de tratamento de melanoma metastático para pacientes em estágio IV tem como objetivo o tratamento paliativo da doença, sendo a quimioterapia demonstrando inefetividade para o aumento da sobrevida global. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

No protocolo brasileiro a terapia mais comumente estudada são os quimioterápicos que não diferenciam o tipo e local de metástase, já o protocolo americano existe uma variedade de terapias, que varia de acordo com o tipo de metástase, mutação de BRAF V600 ou sem mutação. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; MD ANDERSON, 2019).

PROTOCOLO NACIONAL

No protocolo brasileiro determinado pelo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC PARANÁ, 2015) as terapias disponíveis são apresentadas nas tabelas abaixo.

Tabela 1. Protocolo quimioterápico de 1ª opção para tratamento de melanoma estágio IV a cada 21 dias.

Medicamento	Dose	Dia
Dacarbazina	1000mg/m ² Ev	D1
Zofran	16 mg	D1
SF0,9%	2000ml	D1
Dexametasona	10mg	D1

Monitorar HMG, função hepática e renal
Ajuste para função hepática: recomenda-se monitorar função hepática
Ajuste para função renal: se ClCr 46 a 60 ml/min, administrar 80% da dose; se ClCr 31 a 45 ml/min: 75% da dose; se ClCr <30 ml/min: 70% da dose.

Tabela 2. Protocolo quimioterápico de 2ª opção para o tratamento de melanoma estágio IV a cada 21 dias.

Medicamento	Dose	Dia	Diluição
Paclitaxel	175 mg/m ²	D1	250 mg SF adm. em 60 min
Dexametasona	20mg	D1	
Ranitidina	1 amp	D1	
Nausebron	8 mg		
Benadryl	1 ampola		

Tabela 3. Protocolo quimioterápico para pacientes sintomáticos com melanoma metastático extenso e necessidade de resposta.

Medicamento	Dose	Dia
Cisplatina	20mg/m ² EV	D1 - D4
Vimblastina	2mg/m ² EV	D1 - D4
Dacarbazina	800mg/m ² EV	D1
Zofran	16 mg	D1 - D4
SF0,9%	2000 ml	D1 - D4
Dexametasona	10mg	D1 - D4

No Brasil também está disponível a partir de exames específicos e disponibilidade, o fármaco Vemurafenibe presente na mutação de BRAF na apresentação de 960mg (4 comprimidos de 249mg) VO 12/12 horas contínuo. (HC PARANÁ, 2015)

Também deve considerar a possibilidade de utilização de Ipilimumabe 3mg/kg EV por 4 doses, a cada 21 dias, para pacientes EC IV, com baixo volume de doença, sem envolvimento, de SNC e sem mutação do BRAF. (HC PARANÁ, 2015)

DACARBAZINA

A Dacarbazina tornou-se o primeiro quimioterápico aprovado pela FDA para tratamentos do melanoma metastático, é um derivado do triazeno que atua através da alquilação do DNA formando ligações cruzadas dentro e entre hélice que levam a desnaturação local da fita de DNA, interferindo na sua forma e função e destruindo as células cancerígenas. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014)

PACLITAXEL

O paclitaxel é um agente antimicrotúbulo que promove a agregação dos microtúbulos a partir dos dímeros de tubulina. Ele estabiliza os microtúbulos prevenindo a despolimerização, resultando na inibição da dinâmica normal de reorganização da rede de microtúbulos essencial para as funções celulares. O paclitaxel também induz a

formação anormal ou feixe de microtúbulos durante o ciclo celular e múltiplos ásteres de microtúbulos durante a mitose. (BRYSTOL-MYERS, 2020)

CISPLATINA + VIMBLASTINA

A vimblastina ou vinblastina pertence ao grupo farmacoterapêutico dos alcaloides da vinca, liga-se à tubulina e interrompe a função dos microtúbulos tanto pela prevenção da polimerização como pela indução da despolimerização dos microtúbulos formados. Isto perturba a reorganização da rede normal do microtúbulo, necessária para a interfase e mitose. (LIBBS, 2020). Além disso, para impedir a mitose alcaloides da vinca também parecem ser citotóxicos para as células que não proliferativas que se encontram na fase G1e fase S. (LIBBS FAULBLASTINA, 2020)

Cisplatina é complexo de metal pesado que contém um átomo central de platina. Após hidrólise na célula, o metabólito produz ligações cruzadas intrafilamento e interfilamento no DNA, interferindo com sua síntese e função, e também inibindo a transcrição. Apresenta propriedades semelhantes aos agentes alquilantes. Agente não específico de fase do ciclo celular. (LIBBS FAUDCISPLA, 2020)

PROTOCOLO INTERNACIONAL

Segundo o Hospital MD Anderson Cancer Center da Universidade do Texas (MD ANDERSON, 2019) o tratamento para melanoma metastático, varia de acordo com o tipo e local de metástase e se há ou não a mutação de BRAF V600.

Tabela 4. Protocolo quimioterápico de 1ª opção para pacientes com mutação e sem mutação de BRAF V600 sem metástase no SNC.

Medicamento	dose	Observações de uso
Nivolumabe	480mg a cada 4 semanas Infusão IV 30 minutos	Até piora do melanoma ou efeitos colaterais inaceitáveis
Pembrolizumabe	200 mg a cada 3 semanas Infusão IV 30 minutos.	Até piora do melanoma ou efeitos colaterais inaceitáveis

Tabela 5. Protocolo quimioterápico de 2ª opção para pacientes com mutação de BRAF V600 e metástase no SNC em associação

Medicamento	Dose	Observações de uso
Ipilimumabe	3mg/kg Infusão IV 90 minutos	A cada 3 semanas totalizando 4 doses
Nivolumabe	1mg/kg Infusão IV 60 minutos	A cada 3 semanas totalizando 4 doses

Segunda fase: Nivolumabe	3mg/kg Infusão IV 60 minutos	A cada 2 semanas até piora ou efeitos colaterais inaceitáveis
-------------------------------------	------------------------------	---

Ou injeção intralesional (no tumor) com talimogene laherparipvec (T-VEC), 4 ml a uma concentração de 10^6 (1 milhão) de PFU/ml (unidades formadoras de placas), dose subsequente administrada 4ml a uma concentração de 10^8 (100 milhões) PFU/ml E considera a cirurgia para metástase distante. (MD ANDERSON, 2019)

Tabela 6. Protocolo quimioterápico de 1ª opção para pacientes com mutação de BRAF V600 e metástase no SNC em associação.

Medicamento	Dose	Observações de uso
Ipilimumabe	3mg/kg Infusão IV 90 minutos	A cada 3 semanas totalizando 4 doses
Nivolumabe	1mg/kg Infusão IV 60 minutos	A cada 3 semanas totalizando 4 doses
Segunda fase: Nivolumabe	3mg/kg Infusão IV 60 minutos	A cada 2 semanas até piora ou efeitos colaterais inaceitáveis

A menos que contraindicado. (MD ANDERSON,2019; BRISTOL-MYERS OPDIBVO,2020)

Tabela 7. Protocolo quimioterápico de 2ª opção para pacientes com mutação de BRAF V600 e metástase no SNC com inibidor de BRAF associado a inibidor de MEK2

Medicamento	Dose	Observações de uso
Dabrafenibe	150 mg 12/12 horas	Até piora do melanoma ou efeitos colaterais inaceitáveis.
Trametinibe	2 mg ao dia	Até piora do melanoma ou efeitos colaterais inaceitáveis.
Vemurafenibe	960 mg de 12/12 horas	Até piora do melanoma ou efeitos colaterais inaceitáveis.
Cobimetinibe	60 mg ao dia por 21 dias pausa de 7 dias.	Até piora do melanoma ou efeitos colaterais inaceitáveis.
Encorafenibe	450 mg ao dia	Até piora do melanoma ou efeitos colaterais inaceitáveis.
Binimetinibe	45 mg 12/12 horas	Até piora do melanoma ou efeitos colaterais inaceitáveis.

Tabela 8. Protocolo quimioterápico de 1ª opção para pacientes sem mutação de BRAF V600 e com metástase no SNC em associação

Medicamento	Dose	Observações de uso
Ipilimumabe	3mg/kg Infusão IV 90 minutos	A cada 3 semanas totalizando 4 doses
Nivolumabe	1mg/kg Infusão IV 60 minutos	A cada 3 semanas totalizando 4 doses
Segunda fase: Nivolumabe	3mg/kg Infusão IV 60 minutos	A cada 2 semanas até piora ou efeitos colaterais inaceitáveis

A menos que contraindicado. (MD ANDERSON, 2019; BRISTOL-MYERS OPDIBVO, 2020)

Tabela 9. Protocolo quimioterápico de 2ª opção para pacientes sem mutação de BRAF V600 e com metástase no SNC com monoterapia com Anti PD-1.

Medicamento	Dose	Observações de uso
Nivolumabe	480mg a cada 4 semanas Infusão IV 30 minutos	Até piora do melanoma ou efeitos colaterais inaceitáveis
Pembrolizumabe	200 mg a cada 3 semanas Infusão IV 30 minutos.	Até piora do melanoma ou efeitos colaterais inaceitáveis

Tabela 10. Protocolo quimioterápico de 1ª opção para pacientes com mutação de BRAF V600 metástases no SNC e evidencia de doença leptomenígea em associação.

Medicamento	Dose	Observações de uso
Ipilimumabe	3mg/kg Infusão IV 90 minutos	A cada 3 semanas totalizando 4 doses
Nivolumabe	1mg/kg Infusão IV 60 minutos	A cada 3 semanas totalizando 4 doses
Segunda fase: Nivolumabe	3mg/kg Infusão IV 60 minutos	A cada 2 semanas até piora ou efeitos colaterais inaceitáveis

A menos que contraindicado. (MD ANDERSON, 2019; BRISTOL-MYERS OPDIBVO, 2020)

Tabela 11. Protocolo quimioterápico de 2ª opção para pacientes com mutação de BRAF V600 metástase no SNC e evidencia de doença leptomenígea com inibidor de BRAF associado a inibidor de MEK2

Medicamento	Dose	Observações de uso
Dabrafenibe	150 mg 12/12 horas	Até piora do melanoma ou efeitos colaterais inaceitáveis.
Trametinibe	2 mg ao dia	Até piora do melanoma ou efeitos colaterais inaceitáveis.
Vemurafenibe	960 mg de 12/12 horas	Até piora do melanoma ou efeitos colaterais inaceitáveis.
Cobimetinibe	60 mg ao dia por 21 dias pausa de 7 dias.	Até piora do melanoma ou efeitos colaterais inaceitáveis.

Encorafenibe	450 mg ao dia	Até piora do melanoma ou efeitos colaterais inaceitáveis.
Binimetinibe	45 mg 12/12 horas	Até piora do melanoma ou efeitos colaterais inaceitáveis.

Tabela 12. Protocolo quimioterápico de 1ª opção para pacientes sem mutação de BRAF V600 com metástase no SNC e evidencia de doença leptomenigea

Medicamento	Dose	Observações de uso
Ipilimumabe	3mg/kg Infusão IV 90 minutos	A cada 3 semanas totalizando 4 doses
Nivolumabe	1mg/kg Infusão IV 60 minutos	A cada 3 semanas totalizando 4 doses
Segunda fase: Nivolumabe	3mg/kg Infusão IV 60 minutos	A cada 2 semanas até piora ou efeitos colaterais inaceitáveis

A menos que contraindicado. (MD ANDERSON, 2019; BRISTOL-MYERS OPDIBVO, 2020)

Nivolumabe é um segundo anticorpo monoclonal anti-PD-1, desenvolvido para inibir os pontos de verificação imunes. O nivolumabe bloqueia a atividade de uma molécula chamada PD-1, uma proteína que impede as células T de reconhecer e atacar tecidos inflamados e células cancerígenas. PD-1 pode induzir o sistema imunológico a negligenciar as células de melanoma como células normais (LINCK, 2017).

O nivolumabe desencadeia a resposta do sistema imunológico ao melanoma, bloqueando a proteína PD-1 nas células T. O fármaco ativa as células T para que elas possam atacar as células de melanoma em qualquer parte do corpo. (BRISTOL-MYERS OPDIBVO, 2020)

Pembrolizumabe é um dos anticorpos monoclonais anti-PD-1. O receptor PD-1 é expresso por celular T ativadas e se liga a seus ligantes PD-L1 e PD-L2, resultando na revogação das respostas mediadas por células T e impedindo o reconhecimento e morte por células citotóxicas. Ao bloquear o PD-1, o pembrolizumab aumenta a capacidade do seu sistema imunológico de atacar células e tumores de melanoma. O fármaco trabalha para liberar as células T para que elas possam invadir o melanoma em qualquer parte do corpo. (LINCK, 2017)

Ipilimumabe é um anticorpo monoclonal direcionado ao receptor de linfócitos CTLA-4, uma proteína que impede as células T de atacar as células normais do corpo e as células cancerígenas. A função normal do CTLA-4 é atuar como um ponto de verificação no sistema imunológico e impedir que ele ataque o corpo em doenças

autoimunes, como artrite reumatóide e colite ulcerosaque. O Ipilimumabe ajuda a fortalecer o sistema imunológico, promovendo a função e o crescimento de células T, permitindo o sistema imunológico reconhecer e atacar celular malignas. Também é aprovado para terapias adjuvantes. (LINCK, 2017; FOLETTTO, 2014)

DABRAFENIBE + TRAMETINIBE

O dabrafenibe é um inibidor do BRAF e o trametinibe é um inibidor da MEK. Ambos os medicamentos são um tipo de terapia direcionada conhecida como inibidores da transdução de sinal e ajudam a retardar ou parar o crescimento e a disseminação das células de melanoma (MELANOMA RESEARCH DABRAFENIB, 2016). A combinação de dabrafenibe e trametinibe bloqueia a via de sinalização das moléculas BRAF anormais. Essa ação retarda ou interrompe o crescimento celular fora de controle. (MELANOMA RESEARCH DABRAFENIB, 2016; NOVARTIS TANFILAR, 2020; NOVARTIS MEKINIST, 2020)

VEMURAFENIBE + COBIMETINIBE

O vemurafenibe e o cobimetinibe são uma terapia combinada que bloqueia a atividade de diferentes moléculas nas células cancerígenas. O vemurafenibe é um inibidor do BRAF e o cobimetinibe é um inibidor da MEK. Cada medicamento: É um tipo de terapia direcionada conhecida como inibidores da transdução de sinal que ajuda a retardar ou parar o crescimento e a propagação de células de melanoma. (MELANOMA RESEARCH VERMURAFENIB, 2016; ROCHE, ZELBORAF, 2020). O vemurafenibe bloqueia a atividade de uma forma mutada da molécula chamada BRAF. O cobimetinibe bloqueia a atividade da molécula chamada MEK. BRAF e MEK são moléculas de proteína que são importantes na regulação do crescimento celular. (MELANOMA RESEARCH, 2016)

ENCORAFENIBE + BINIMETINIBE

O encorafenibe e o binimetinibe são uma terapia combinada que bloqueiam a atividade de diferentes moléculas nas células cancerígenas. O encorafenibe é um inibidor do BRAF e o binimetinibe é um inibidor da MEK. Cada medicamento é um tipo de terapia direcionada conhecida como inibidor da transdução de sinal que ajuda a retardar ou parar o crescimento e a propagação de células de melanoma.

O encorafenibe bloqueia a via de sinalização da molécula BRAF com mutação no V600E e o binimetinibe bloqueia a sinalização da molécula BRAF com mutação V600E ou V600K através da molécula MEK. (MELANOMA RESEARCH ENCORAFENIB, 2016)

T-VEC .

Imlygic (talimogene laherparepvec, ou T-VEC) é um tratamento local de imunoterapia que destrói células de melanoma na pele e nos linfonodos.³¹ O T-VEC é uma terapia de vírus oncolíticos, um tratamento que usa um vírus para infectar e matar células cancerígenas, evitando células normais e saudáveis. A terapia é projetada para se replicar dentro das células de melanoma para matar essas células. Também pode melhorar a capacidade do sistema imunológico de combater o câncer. (MELANOMA RESEARCH, 2016)

SEGURANÇA E EFICÁCIA

No Brasil, a terapia alvo, quando comparada ao uso de Dacarbazina em pacientes com melanoma metastático, implica um aumento significativo de despesas desfavoráveis à sua incorporação. (CORREA, 2019)

As novas imunoterapias trouxeram avanços importantes no tratamento de pacientes com melanoma ou outras neoplasias em estágio avançados. No entanto, esses tratamentos foram associados a efeitos colaterais potencialmente graves, com alto custo financeiro e não são todos os pacientes que apresentam resposta antitumoral com benefícios clínicos. (LINCK, 2017)

Comparando a eficácia entre a terapia alvo e Dacarbazina, a taxa de sobrevida global no período de um ano a Dacarbazina se mostrou menos efetiva, sua taxa de sobrevida é de 36,4-42,1%, em relação a terapia alvo isolada que é de até 68%, e a terapia alvo combinada que é de até 74,5%. (CORREA, 2019). Porém, para o período de cinco anos, a taxa de sobrevida da Dacarbazina é de 8%, a terapia isolada não há taxa de sobrevida nesse período para Pembrolizumabe, sendo assim a Dacarbazina mais efetiva, e Nivolumabe a taxa de sobrevida no período de cinco anos é de 44%, sendo a Dacarbazina menos efetiva. (MINISTÉRIO DA SAUDE, 2019)

Na terapia alvo combinada a taxa de sobrevida no período de cinco anos é de até 52% com Nivolumabe + Ipilimumabe, se mostrando mais efetivo em relação a Dacarbazina.

Em relação à Dacarbazina, as terapias-alvo e as imunoterapias foram capazes de aumentar a sobrevida mediana dos pacientes, em aproximadamente 1,5 a 2 vezes (terapia-alvo isolada e combinada, respectivamente). (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019)

Em comparação de segurança a Dacarbazina se mostrou mais segura em relação a terapia-alvo, onde foi verificado um aumento significativo do risco de eventos adversos graus 3 a 4 para imunoterapia combinada com Nivolumabe + Ipilimumabe e para imunoterapia isolada com Ipilimumabe. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019)

Sendo assim a terapia-alvo mais efetiva Nivolumabe + Ipilimumabe é também a que tem um maior risco de eventos adversos, comparado a Dacarbazina.

3 CONCLUSÃO

O tratamento de melanoma estágio IV continua um desafio para a equipe médica e fundamentalmente para o paciente.

O tratamento com as terapias-alvo e imunoterapias combinadas, demonstraram superioridade em relação a Dacarbazina, aumentando significativamente a sobrevida dos pacientes.

As terapias combinadas produziram maior benefício em relação as terapias isoladas dentro das respectivas classes. Entretanto, o custo do tratamento com as imunoterapias combinadas é substancialmente elevado com efeitos adversos importante.

O farmacêutico clínico com seus conhecimentos específicos sobre farmacologia pode contribuir tecnicamente para divulgação de segurança e eficácia dos tratamentos oncológicos.

REFERÊNCIAS

1. AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer Facts & Figures 2020. “Disponível em:” <<https://www.cancer.org/latest-news/facts-and-figures-2020.html>> “Acesso em:” 02 de jan. de 2020.
2. BRAZIL. Decreto-lei n° 8.080 de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União 20 de setembro de 1990.
3. BRISTOL-MYERS SQUIBB. Bula do medicamento Opdivo®. “Disponível em:” <https://www.bms.com/assets/bms/brazil/documents/Opdivo_SOL_INJ_VPS_Rev_0418.pdf> “Acesso em:” 16 de fev. de 2020.
4. BRISTOL-MYERS SQUIBB. Bula do Medicamento Taxol®. “Disponível em:” <https://www.bms.com/assets/bms/brazil/documents/hcp/bulas-profissionais-otimizadas/TAXOL_SOL_INJ_VPS_Rev0916.pdf> “Acesso em:” 16 de fev. de 2020.
5. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Resolução n° 623 – Ementa: Dá nova redação ao artigo 1° da Resolução/CFF n° 565/12, estabelece titulação mínima para a atuação do farmacêutico na oncologia. Publicada no DOU em 03 de maio de 2016. “Disponível em:” <http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/22789847/do1-2016-05-03-resolucao-n-623-de-29-de-abril-de-2016-22789791> “Acesso em:” 28 de jul. de 2019.
6. CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA. Cartilha Farmácia Clínica. [2019] “Disponível em:” <https://www.crfsp.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=8253-cartilha-de-farmacia-clinica.html> São Paulo, 2019. “Acesso em:” 28 de jul. de 2019.
7. CORREA, F.M., GUERRA, R. L., FERNANDES, R. R. A., Souza, M. C., Zimmermann, I. R. Target therapy versus dacarbazine in first-line treatment of advanced non-surgical and metastatic melanoma: budget impact analysis from the perspective of the Brazilian National Health System, 2018-2020*. Brasília, DF. Epidemiol. Serv. Saude, 2019.
8. EVANS, M.S., Madhunapantula, S.R., ROBERTSON, G.P., Drabick, J.J. Current and Future Trials of Targeted Therapies in Cutaneous Melanoma, New York, Springer Science+Business Media, 2013.
9. FOLLETO, M. C., HASS, S.E., Cutaneous melanoma: new advances in treatment. Uruguiana, RS. An Bras Dermatol, 2014.
10. GONÇALVES, S.G., VALE, I.A.V., BERBMANN, R.B., PRETTO, A.D.B., Abib, R.T. Consumo de Ácidos graxos por pacientes oncológicos com câncer de mama em tratamento quimioterápico., São Paulo, SBOC, 2015.
11. HEISTEN, Jonathan B. Melanoma. Emedicine, Mar 08, 2019.

12. HOSPITAL DE CLINICAS UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. Protocolos de Tratamento da Oncologia Clínica [2015]. “Disponível em:” <http://www.consultaesic.cgu.gov.br/busca/dados/Lists/Pedido/Attachments/504610/RESPOSTA_PEDIDO_PROTOCOLOS%20ONCO%20HC.pdf> Paraná, 2015. “Acesso em:” 19 de dez. de 2019.
13. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Câncer de pele melanoma. 2019. “Disponível em:” <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-melanoma>> “Acesso em:” 19 de dez. de 2019.
14. INSTITUTO ONCOGUIA. 98% das medicações usadas no tratamento do melanoma no SUS são pouco eficazes. [2018] “Disponível em:” <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/98-das-medicacoes-usadas-no-tratamento-do-melanoma-no-sus-sao-pouco-eficazes/12465/166/>> “Acesso em:” 25 de out. de 2019.
15. LIBBS. Bula do Medicamento Faulblastina®. “Disponível em:” <<https://remediobarato.com/faulblastina-bula-completa--libbs-farmaceutica-ltda--para-o-profissional.html#verpdf>> “Acesso em:” 16 de fev. de 2020.
16. LIBBS. Bula do Medicamento Fauldcispla®. “Disponível em:” <<http://cdn.remediobarato.com/pdf/4ea7b905f59a58798a065cb35fd2d7ae.pdf>> “Acesso em:” 16 de fev. de 2020.
17. Linck, R.D.M., GARICOCHEA, B., COSTA, R.L.P. Cancer immunology and melanoma immunotherapy.; São Paulo, SP. An Bras Dermatol, 2017.
18. MD ANDERSON CANCER CENTER. Cutaneous Melanoma [2019]. “Disponível em:” <<https://www.mdanderson.org/content/dam/mdanderson/documents/for-physicians/algorithms/cancer-treatment/ca-treatment-melanoma-web-algorithm.pdf>> Texas, EUA 2019. “Acesso em:” 25 de out. de 2019.
19. MEDICAID.GOV. Basic Health Program. [2015?] “Disponível em:” <<https://www.medicaid.gov/basic-health-program/index.html>> “Acesso em:” 28 de jul. de 2019.
20. MEDICARE.GOV. What Medicare health plans cover. “Disponível em:” <<https://www.medicare.gov/what-medicare-covers/what-medicare-health-plans-cover>> “Acesso em:” 28 de jul. de 2019.
21. MELANOMA RESEARCH ALLIANCE. Encorafenib (Braftovi TM) + Binimetinib [2016?]. “Disponível em:” <<https://www.curemelanoma.org/patient-eng/melanoma-treatment/combination-therapy-for-melanoma/encorafenib-braftovi-binimetinib-mektovi/>> “Acesso em:” 30 de jan. de 2020.
22. MELANOMA RESEARCH ALLIANCE. Dabrafenib (Tafinlar) + Trametinib [2016]. “Disponível em:” <<https://www.curemelanoma.org/patient-eng/melanoma-treatment/combination-therapy-for-melanoma/dabrafenib-tafinlar-trametinib-mekinist/>> “Acesso em:” 30 de jan. de 2020.

23. MELANOMA RESEARCH ALLIANCE. T-VEC (Imlygic TM) [2016?]. “Disponível em: <<https://www.curemelanoma.org/patient-eng/melanoma-treatment/immunotherapy/t-vec-imlygic/>> “Acesso em:” 30 de jan. de 2020.
24. MELANOMA RESEARCH ALLIANCE. Vemurafenib (Zelboraf) + Cobimetinib [2016]. “Disponível em:”<<https://www.curemelanoma.org/patient-eng/melanoma-treatment/combination-therapy-for-melanoma/vemurafenib-zelboraf-cobimetinib-cotellic/>> “Acesso em:” 30 de jan. de 2020.
25. MINISTÉRIO DA SAUDE. Portaria n° 357, de 08 de abril de 2013 – Aprova as Diretrizes e Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo. “Disponível em:” http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0357_08_04_2013.html. “Acesso em:” 03 de ago. de 2019.
26. MINISTÉRIO DA SAUDE. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT. [2017?] “Disponível em:” <<https://www.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>> “Acesso em:” 03 de ago. de 2019.
27. MINISTÉRIO DA SAUDE. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. [2014]. “Disponível em:” <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf> Brasília, DF 2014. “Acesso em:” 03 de ago. de 2019.
28. MINISTÉRIO DA SAUDE. Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. [2019] “Disponível em:” <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvoImunoterapia_CP_85_2019.pdf> “Acesso em:” 11 de mar. de 2020.
29. Nahoum, S.R. Why Cancer and Inflammation?, Rockville Pike, USA, Yale J Biol Med., 2006.
30. NATIONAL CANCER INSTITUTE. Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin. 2018 “Disponível em:” <<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>> “Acesso em:” 3 de jun. de 2019.
31. NOVARTIS. Bula do Medicamento Mekinist ® “Disponível em:” <<https://portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/3790.pdf>> “Acesso em:” 20 de fev. de 2020.
32. NOVARTIS. Bula do Medicamento Tafinlar™. “Disponível em:” <<https://portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/3786.pdf>> “Acesso em:” 20 de fev. de 2020.
33. ROCHE. Bula do Medicamento Zelboraf ®. “Disponível em:” <<https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/z/zelboraf/Bula-Zelboraf-Profissional.pdf>> “Acesso em:” 20 de fev. de 2020
- 34.