

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Giselle Amorim Lira

Inibidores de *checkpoint* imunológico em pacientes oncológicos sob a perspectiva da atenção farmacêutica – uma revisão integrativa

Maceió
2024

Giselle Amorim Lira

Inibidores de *checkpoint* imunológico em pacientes oncológicos sob a perspectiva da atenção farmacêutica – uma revisão integrativa

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Ênio José Bassi

Maceió
2024

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

- L768i Lira, Giselle Amorim.
Inibidores de *checkpoint* imunológico em pacientes oncológicos sob a perspectiva da atenção farmacêutica : uma revisão integrativa / Giselle Amorim Lira. – 2024.
127 f. : il. color.
- Orientador: Ênio José Bassi.
Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2024.
- Bibliografia: f. 107-122.
Apêndices: f. 123-124.
Anexos: f. 125-127.
1. Assistência farmacêutica. 2. Neoplasias. 3. Imunoterapia. 4. Inibidores de checkpoint imunológico. 5. Toxicidade I. Título.

CDU: 615:616-006.6



Ata de defesa de dissertação

Aos **vinte e sete dias do mês de março de 2024**, às quatorze horas, reuniu-se, via videoconferência, através do link <https://meet.google.com/wee-ccoe-tto>, a banca examinadora composta pelos docentes doutores, Danilo Candido de Almeida e Êurica Adélia Nogueira Ribeiro, para o **Exame de defesa** da dissertação intitulada: **“Inibidores de checkpoint imunológico em pacientes oncológicos sob a perspectiva da atenção farmacêutica – uma revisão integrativa”**, elaborada pela mestranda **Giselle Amorim Lira**, regularmente matriculada no programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, nível mestrado, sob a orientação do **Prof. Dr. Ênio José Bassi**. Em seguida, reunidos em sessão secreta às 15:35 horas, os examinadores consideram a dissertação **(X) APROVADA OU () APROVADA COM RESTRIÇÃO**, emitindo o seguinte parecer: A discente foi aprovada.

Nada mais havendo a tratar, a sessão foi encerrada às 15:36 horas e eu, Daniel de Brito Ricarte, Secretário do PPGCF, Mestrado, lavrei a presente ata.

Maceió, 27 de março de 2024.

Documento assinado digitalmente
 **ENIO JOSE BASSI**
Data: 27/03/2024 16:45:34-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Presidente (Orientador): Prof. Dr. Ênio José Bassi

Documento assinado digitalmente
 **EURICA ADELIA NOGUEIRA RIBEIRO**
Data: 27/03/2024 19:10:47-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Examinadora Interna: Profa. Dra. Êurica Adélia Nogueira Ribeiro

Documento assinado digitalmente
 **DANILO CANDIDO DE ALMEIDA**
Data: 27/03/2024 17:11:55-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Examinador Externo: Prof. Dr. Danilo Candido de Almeida

Documento assinado digitalmente
 **GISELLE AMORIM LIRA TINA**
Data: 27/03/2024 17:52:54-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Mestranda: Giselle Amorim Lira

A Deus pela sua infinita graça,
misericórdia e fidelidade e por ter
me sustentado até aqui.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais **Ulisses e Mara** por todo amor incondicional, apoio, dedicação e serem meus exemplos de ser humano. Painho, a sua paz e a sua calma me estimulam a buscar essa serenidade em meio às dificuldades. Mainha, a sua alegria de viver, a sua garra e força nos momentos mais difíceis sempre me ensinaram a nunca desistir.

Ao meu esposo **Daniel** por todo amor, compreensão, paciência, cuidado diário, por confiar no meu potencial, pela sua fé inabalável, pela sua serenidade que é meu ponto de equilíbrio. Agradeço também por ser meu pastor, por orar por mim, e me estimular diariamente a crescer em todas as áreas da minha. Meu amor, eu não teria conseguido sem o seu apoio e a sua força!

Às minhas filhas **Giovanna e Sara**, que são minha razão de existir. Vocês me dão a força necessária para enfrentar qualquer batalha. Obrigada por compreenderem minha ausência em alguns momentos necessários, pelo abraço apertado quando eu mais precisei, pelo “mamãe, eu te amo” mais doce que escuto todos os dias.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Enio José Bassi**! Não tenho palavras suficientes para expressar a minha gratidão pela excelência na orientação, apoio, empenho e compreensão durante todo esse tempo. Várias foram as dificuldades que enfrentei, especialmente na minha vida pessoal, e você compreendeu e teve paciência para esperar o tempo que eu precisei.

À minha irmã **Sabrina**, que sempre confiou que eu conseguiria e que me incentivou, principalmente nos momentos que achei que não seria possível. Obrigada pela companhia de sempre, por cada palavra de incentivo e pelo abraço nos momentos mais necessários.

E à minha grande amiga, mentora e maior incentivadora a seguir carreira acadêmica, **Prof. Dra Maria Eliane Cruz** (*in memorian*). Foi por você e pra você, minha amiga!

RESUMO

A atenção farmacêutica está inserida no cuidado do paciente com diagnóstico de câncer desde o controle dos medicamentos antineoplásicos até o acompanhamento clínico dos pacientes e das implicações do tratamento oncológico. Dentre as novas possibilidades terapêuticas promissoras na área oncológica destaca-se a utilização dos inibidores de *checkpoint* imunológico (ICIs), um tipo de imunoterapia utilizando anticorpos monoclonais no tratamento de diversos tipos de tumores. Embora promissores, a toxicidade dos ICIs, como os eventos adversos relacionados ao sistema imunológico (irEAs), pode impactar no desfecho do tratamento. O farmacêutico é o profissional que busca prevenir, identificar e resolver problemas relacionados a medicamentos, sendo, assim, essencial para o cuidado do paciente oncológico em tratamento com ICIs. O objetivo principal deste trabalho foi avaliar a contribuição do farmacêutico no monitoramento terapêutico do paciente oncológico em tratamento com ICIs. Foi realizada uma revisão integrativa de estudos sobre pacientes oncológicos tratados com ICIs e que tiveram a participação do farmacêutico a partir das bases de dados Pubmed, Scopus, Embase e Web of Science utilizando termos MeSH para câncer, inibidores de checkpoint imunológico e assistência farmacêutica. Os estudos foram selecionados com base nos critérios de inclusão e exclusão, sendo extraídos dados gerais de cada estudo, dados sobre a população, dados específicos e relacionados à participação do farmacêutico. Foram obtidos 2152 estudos, dos quais 81 foram selecionados para avaliação do texto completo. Após essa análise, 9 foram incluídos nesta revisão integrativa, totalizando 916 participantes, cuja maioria foi do sexo masculino, e a média de idade acima dos 60 anos. Os principais eventos adversos gerais apresentados foram náusea, vômito, diarreia e fadiga, e os irEAs mais frequentes nos estudos foram pneumonite, hepatite, disfunção da tireoide, colite e dermatite. A atenção farmacêutica esteve presente desde a orientação ao paciente, cuidadores, médicos e equipe multidisciplinar, monitoramento e manejo das toxicidades, consultas farmacêuticas, recomendação de medicamentos, contribuindo para a identificação precoce das toxicidades e melhora dos sintomas. Alguns estudos destacaram que as intervenções farmacêuticas contribuíram com cerca de 70% de melhora dos sintomas dos irEAs. As publicações avaliadas apresentaram dados importantes que podem contribuir para o desenvolvimento de uma atenção farmacêutica personalizada para o monitoramento terapêutico de pacientes em tratamento oncológico com ICIs. Contudo, percebe-se ainda uma limitação nos detalhes de algumas informações, sinalizando para uma necessidade de realização de estudos cada vez mais específicos para esse perfil de paciente. Assim, conclui-se que a atenção farmacêutica no âmbito da imunoterapia oncológica com ICIs é capaz de proporcionar impactos positivos para as instituições de saúde e, principalmente, para os pacientes, no desfecho do tratamento e na melhora da qualidade de vida. Palavras-chave: atenção farmacêutica, câncer, imunoterapia, inibidores de *checkpoint* imunológico, toxicidade

ABSTRACT

Pharmaceutical care is integrated with cancer patient care, from antineoplastic drug control to clinical follow-up and oncological therapeutic implications. Immunological checkpoint inhibitors (ICIs), a kind of immunotherapy using monoclonal antibodies used in the treatment of various types of malignancies, are among the potential new therapeutic options in the oncological field. Although promising, the toxicity of ICIs, such as immune system-related adverse events (irEAs), can impact the outcome of treatment. The pharmacist is the professional who seeks to prevent, identify and solve problems related to medicines, thus being essential for the care of the oncological patient in treatment with ICIs. The aim of this work was to assess the contribution of the pharmacist in the therapeutic monitoring of the oncological patient in treatment with ICIs. In this way, an integrative review of studies of oncological patients treated with ICIs and that had the participation of the pharmacist was carried out in the databases: Pubmed, Scopus, Embase and Web of Science using the MeSH terms for cancer, immune checkpoint inhibitors and pharmaceutical care. The studies were selected based on the inclusion and exclusion criteria, extracting general data from each study, data on the population, specific data and data related to the pharmacist's participation. 2152 studies were obtained, of which 81 studies were selected for the evaluation of the full text. Following this analysis, nine studies with a total of 916 participants were chosen and included in this integrative review, and the average age was over 60 years old. The major general adverse events presented were nausea, vomiting, diarrhea and fatigue, and the most frequent irEAs in the studies were pneumonitis, hepatitis, thyroid dysfunction, colitis and dermatitis. Pharmaceutical care has been present in patient care through medication recommendations, monitoring and management of toxicities, pharmaceutical consultations, patient guidance, caregivers, physicians, and multidisciplinary staff, as well as activities that helped to identify toxicities early and alleviate symptoms. Some studies highlighted that pharmaceutical interventions contributed to around 70% improvement in irEAs symptoms. The assessed studies included significant information that may aid in the creation of individualized pharmaceutical care for patients receiving ICIs for cancer treatment. However, there is still a limitation in the details of some information, signaling the need for more and more specific studies for this patient profile. Thus, it is concluded that pharmaceutical care in the context of oncological immunotherapy with ICIs can provide positive impacts both for health institutions, by reducing costs or minimizing waste, and, mainly, for patients, in the outcome of treatment and in improving the quality of life. Keywords: pharmaceutical care, cancer, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, toxicity

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fases da carcinogênese nos tumores sólidos, influenciada por fatores de risco	17
Figura 2 - Características fenotípicas funcionais e características facilitadoras do câncer	18
Figura 3 - Possíveis Causas das Alterações Genéticas	20
Figura 4 - Processo de transformação da célula normal em célula cancerígena	21
Figura 5 - Hipótese biológica dos mecanismos que relacionam a atividade física, excesso de gordura corporal e sedentarismo ao risco de câncer	24
Figura 6 - Proporção da estimativa de casos novos de câncer, de acordo com o continente, para 2030	26
Figura 7 - Estimativa da incidência e mortalidade devido ao câncer, no período de 2022 a 2030, por sexo	27
Figura 8 - Terapias utilizadas no tratamento do câncer	29
Figura 9 - Linha do tempo dos inibidores de checkpoint imunológico aprovados pelo FDA	40
Figura 10 - Ação dos ICIs estimulando a morte da célula tumoral mediada por linfócito T	41
Figura 11 - Órgãos acometidos pelas toxicidades imunológicas ocasionadas pelos ICIs	50
Figura 12 - Fluxograma do passo a passo executado para a seleção dos artigos	61
Figura 13 - Inibidores de checkpoint imunológicos utilizados nos estudos	66
Figura 14 - Tipos de câncer tratados com inibidores de checkpoint imunológico nos estudos	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estimativa dos casos novos de câncer por sexo no Brasil para o triênio 2023 a 2025	28
Tabela 2 - Características dos estudos sobre o papel do farmacêutico no cuidado de pacientes com câncer tratados com inibidores de checkpoint imunológico	64
Tabela 3 - Perfil dos pacientes oncológicos em tratamento com inibidores de checkpoint imunológico	68
Tabela 4 - Terapias combinadas com inibidores de checkpoint imunológico	71
Tabela 5 - Toxicidades apresentadas pelos inibidores de checkpoint imunológico	76
Tabela 6 - Atenção farmacêutica aos pacientes oncológicos em tratamento com inibidores de checkpoint imunológico	87

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Fatores exógenos de risco associados ao tipo de câncer	22
Quadro 2 - Impacto potencial da dieta, nutrição, atividade física e aumento de peso na suscetibilidade ao câncer	24
Quadro 3 - Classe dos quimioterápicos	31
Quadro 4 - Hormonioterapia utilizada no tratamento do câncer de mama e de próstata	32
Quadro 5 - Tipos de imunoterapia utilizados no tratamento do câncer, características, exemplos e principais efeitos adversos	35
Quadro 6 - Inibidores de checkpoint imunológico aprovados pela FDA e ANVISA e suas indicações	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

4DCT	Tomografia Computadorizada Quadridimensional
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APC	Célula Apresentadora de Antígeno
AR	Receptor de Androgênio
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BCG	Bacilo Calmette-Guérin
COVID-19	Doença por coronavírus 2019
CRS	<i>Cirurgia Citorredutora</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTLA-4	<i>Cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4</i>
DNA	Ácido desoxirribonucléico
EAs	Eventos Adversos
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
Hem-irEAs	Eventos Adversos Hematológicos Imunorrelacionados
HIPEC	Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica
HPV	Papilomavírus humano
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
ICIs	Inibidores de <i>Checkpoint</i> Imunológico
Ig	<i>Imunoglobulina humana</i>
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corpórea
INFs	Interferons
irEAs	Eventos Adversos Relacionados ao Sistema Imunológico ou Imunorrelacionados
LAG-3	<i>Lymphocyte-activation Gene 3</i>
MABs	Anticorpos Monoclonais
MIPs	Medicamentos Isentos de Prescrição
MMRd	Deficiência de Enzimas de Reparo do DNA
MSI-H	Alta Instabilidade de microssatélite
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NK	Células <i>Natural Killer</i>

PCNE	<i>Pharmaceutical Care Network Europe</i>
PD-1	<i>Programmed Cell Death Protein 1</i>
PD-L1	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PRM	Problema Relacionado a Medicamento
RAMs	Reações Adversas a Medicamentos
SG	Sobrevida Global
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
TCR	Receptor de Célula T
TKIs	Inibidores da Tirosina-Quinase
T-VEC	Talimogene laherparepvec
UV	Ultravioleta
WCRF	<i>World Cancer Research Fund International</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1. Câncer	16
2.1.1. Fatores de risco do câncer	19
2.1.1.1. Fatores de Risco Hereditários	19
2.1.1.2. Fatores de Risco Não Hereditários – Modificáveis	21
2.1.2. Epidemiologia do câncer	26
2.1.3. Terapias disponíveis para o tratamento do câncer	28
2.1.3.1. Cirurgia	29
2.1.3.2. Radioterapia	30
2.1.3.3. Quimioterapia	31
2.1.3.4. Hormonioterapia	32
2.1.3.5. Terapia Alvo	33
2.1.3.6. Imunoterapia	33
2.2. Inibidores de <i>Checkpoint</i> Imunológico (ICIs)	38
2.2.1. Origem e desenvolvimento dos ICIs	39
2.2.2. Classe dos ICIs	40
2.2.2.1. Anti PD-1	41
2.2.2.2. Anti-PD-L1	42
2.2.2.3. Anti-CTLA-4	42
2.2.3. Segurança dos ICIs	48
2.2.3.1. Eventos Adversos Gerais	48
2.2.3.2. Eventos Adversos Imunorrelacionados	49
2.3. Atenção Farmacêutica	53
2.3.1. Atenção Farmacêutica no Cuidado ao Paciente Oncológico	55
3. OBJETIVO GERAL	58
3.1. Objetivos Específicos	58
4. MATERIAL E MÉTODOS	59
4.1. Pesquisa nas bases de dados	59
4.2. Seleção dos estudos	59
4.3. Coleta dos dados	60
5. RESULTADOS	62
5.1. Perfil dos pacientes	66

5.2. Principais eventos adversos ocasionados pelos ICIs	73
5.3. Atenção farmacêutica no cuidado ao paciente oncológico em tratamento com ICI	83
6. DISCUSSÃO	95
7. CONCLUSÃO	105
REFERÊNCIAS	107
APÊNDICE	123
ANEXO	125

1. INTRODUÇÃO

A atenção farmacêutica é uma área de atuação que coloca o farmacêutico em contato direto com os pacientes e a equipe multidisciplinar. Por muito tempo os farmacêuticos ficaram focados no trabalho direcionado aos medicamentos – desenvolvimento, manipulação, gerenciamento e dispensação – contudo, por volta da década de 60, surgiu a farmácia clínica colocando o paciente no centro do cuidado farmacêutico (LUPPI; CARVALHO, 2021). Atualmente, existem diversos estudos que descrevem e avaliam a atenção farmacêutica no cuidado dos pacientes com doenças renais (AL RAISI *et al.*, 2019), hipertensão (DE SOUZA CAZARIM *et al.*, 2023), diabetes (NOGUEIRA *et al.*, 2020), asma (SWIECZKOWSKI *et al.*, 2016), doença por coronavírus 2019 (COVID-19) (YING; QIAN; KUN, 2021), câncer (HERLEDAN *et al.*, 2023), dentre outras.

No contexto geral, o câncer é uma doença que tem acometido cada vez mais indivíduos em todo o mundo e é um desafio para a saúde no que diz respeito à prevenção, diagnóstico precoce, tratamento, manejo dos eventos adversos e custo dos medicamentos (CHEN *et al.*, 2023b; TOPORCOV; FILHO, 2018). A toxicidade ocasionada pelos diversos tipos de tratamento do câncer são um desafio à parte, visto que, quando ocorrem, se não for manejada de forma precoce e eficaz pode levar à descontinuação do tratamento e até ao óbito. Tanto o manejo quanto a descontinuação de um tratamento devido às toxicidades podem tornar mais dispendioso o cuidado dos pacientes oncológicos, visto que, em muitos casos, é necessário utilizar tecnologias mais avançadas e, conseqüentemente, mais onerosas para os serviços de saúde (GUMUSAY; CALLAN; RUGO, 2022; MARIN-ACEVEDO; CHIRILA; DRONCA, 2019; SELLA *et al.*, 2022).

Diante dessa realidade, a atenção farmacêutica aos pacientes oncológicos se torna uma ferramenta indispensável para o cuidado, visto que os farmacêuticos são capacitados para o acompanhamento farmacoterapêutico, educação em saúde dos pacientes e detecção e manejo de eventos adversos, além do gerenciamento dos custos com o tratamento medicamentoso (HAZEN *et al.*, 2021; SAAVEDRA-MITJANS *et al.*, 2018).

Em se tratando de oncologia, diversas tecnologias surgem a cada momento para o tratamento dos pacientes com diagnóstico de câncer. Nas últimas décadas,

tem se desenvolvido a imunoterapia e vários medicamentos imunoterápicos tem surgido nos últimos anos. Uma classe de imunoterápico que se mostrou eficaz no tratamento do câncer são os inibidores de *checkpoint* imunológico (CENTANNI *et al.*, 2019). Esses medicamentos têm apresentado resultados promissores contra vários tipos de câncer, contudo, ao mesmo tempo, podem ocasionar algumas toxicidades que precisam do olhar atento da equipe de cuidado visto que são capazes de, nos casos mais graves, impedir a continuidade do tratamento ou até ocasionar o óbito do paciente (CHHABRA; KENNEDY, 2021).

Por se tratar de uma tecnologia recente, pouco mais de 10 anos de utilização, este trabalho faz a seguinte pergunta: qual o impacto da atenção farmacêutica no cuidado dos pacientes oncológicos em tratamento com inibidores de *checkpoint* imunológico? Neste sentido, realizou-se uma revisão integrativa dos estudos realizados com pacientes oncológicos que estão em tratamento com inibidores de *checkpoint* imunológico e que contaram com a atuação do farmacêutico no monitoramento terapêutico dos pacientes.

A escolha dessa análise está relacionada com a oportunidade de contribuir com o conhecimento na área de atenção farmacêutica em oncologia direcionada à imunoterapia, mostrando a especificidade do cuidado farmacêutico nesse grupo de pacientes, já que são utilizados medicamentos que possuem um perfil de toxicidade diferente dos demais utilizados no tratamento do câncer.

A atuação clínica do farmacêutico no acompanhamento desse perfil de pacientes promove a oportunidade de detectar precocemente as toxicidades e atuar no manejo delas visando solucionar ou minimizar os sintomas, permitindo, assim, a continuidade do tratamento. O farmacêutico também é o responsável pela manipulação e dispensação dos medicamentos antineoplásicos, diante disso, está envolvido diretamente no gerenciamento desses medicamentos, e pode contribuir com propostas para redução de desperdícios, por exemplo, proporcionando um impacto na redução dos custos com o tratamento dos pacientes oncológicos, visto que eles são considerados medicamentos de alto custo.

Sendo assim, ao identificar o impacto da atenção farmacêutica no cuidado dos pacientes oncológicos em tratamento com inibidores de *checkpoint* imunológico espera-se possibilitar a elaboração de protocolos específicos de atenção farmacêutica na área de oncologia visando um cuidado personalizado, mais eficaz e seguro para os pacientes, como também, com menor custos para os serviços de saúde.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Câncer

O câncer é considerado um problema de saúde que afeta milhares de pessoas a cada ano; é a segunda principal causa de morte a nível mundial, depois das doenças cardiovasculares (WISEMAN, 2019), e uma das principais causas de morte prematura no mundo, antes dos 70 anos (INCA, 2023).

O desenvolvimento do câncer resulta de uma perturbação celular devido à concentração de muitas alterações genéticas e epigenéticas no interior da célula, expressas no acúmulo de mutações cromossômicas ou moleculares, levando à instabilidade genética, assim como os oncogenes, que são capazes de desregular a proliferação celular e suprimir a apoptose, impactam na promoção do câncer (BROWN, 2021; LEWANDOWSKA *et al.*, 2019).

Os fatores ambientais, exógenos e endógenos, bem como os fatores individuais, além da predisposição genética, contribuem para o risco de desenvolvimento do câncer. Entende-se que a interação entre vários fatores de risco é o que mais influencia na carcinogênese (LEWANDOWSKA *et al.*, 2019). Esses fatores de risco podem levar a mutações em um oncogene ou em um gene supressor de tumor estimulando, assim, a produção de células clonais com uma capacidade distinta de proliferação celular e, no contexto da exposição crônica a esses fatores de risco, induzindo o desenvolvimento do câncer (BASU, 2018).

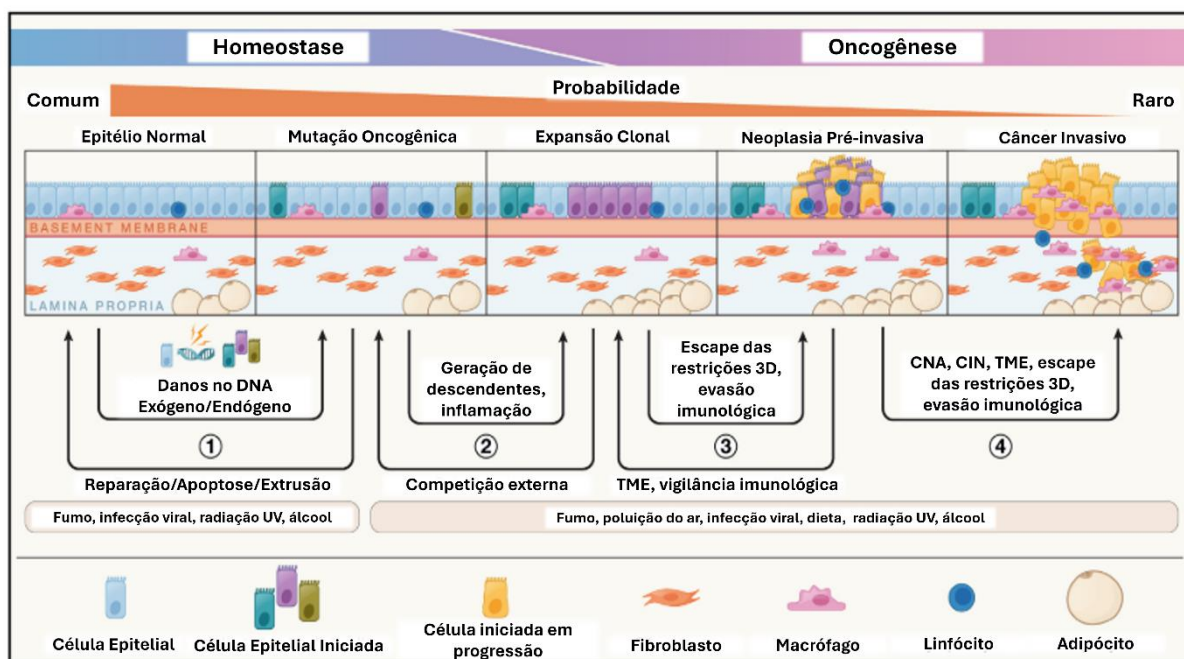
De acordo com a revisão realizada por Trosko (2021), a carcinogênese consiste em várias etapas que envolvem a “iniciação” de uma única célula normal, que parece ser melhor explicado a partir de um processo mutagênico de um gene relacionado com o câncer produzido por um mecanismo que envolve erro na replicação do ácido desoxirribonucléico (DNA) durante a divisão celular normal. Conforme afirma Weeden *et al.* (2023), a falha na replicação do DNA pode ser relacionada com a presença de fatores endógenos ou exógenos, como tabagismo, infecção, álcool ou radiação ultravioleta (UV). Assim como, a célula mutante, ou célula iniciada, pode permanecer indolente ou ser despertada, a partir de perturbações da homeostase, podendo ser removida – através de apoptose, reparação ou extrusão – ou persistir no tecido.

As células iniciadas têm a capacidade de se acumular ao longo do tempo nos tecidos saudáveis e sem evidência de doença, porém os fatores de risco do câncer

podem alterar o ambiente dessas células e transformá-las, estimulando a proliferação desordenada e bloqueando a apoptose, permitindo a expansão clonal celular, a chamada etapa de “promoção” da carcinogênese em que pode ocorrer a formação das lesões pré-invasivas, porém, nem todas progredem para cânceres invasivos, algumas podem permanecer indolentes ou até mesmo regredir, com auxílio do microambiente e da vigilância imunológica (WEEDEN *et al.*, 2023).

Nesse momento, uma única célula dentro dos clones de células iniciadas é transformada numa célula tumoral invasiva e metastática através da etapa de “progressão” (TROSKO, 2021). Weeden *et al.* (2023) reforça que esse “switch oncogênico” está relacionado com as lesões pré-invasivas que quebram as barreiras teciduais para formar cânceres invasivos, e cada fase do processo de formação do câncer tem um potencial de ser afetada por fatores de risco intrínsecos ou extrínsecos às células, conforme mostra a Figura 1. Eles podem afetar os tecidos antes de alterações oncogenéticas, assim como podem influenciar no ambiente tecidual permitindo que as células iniciadas progridam.

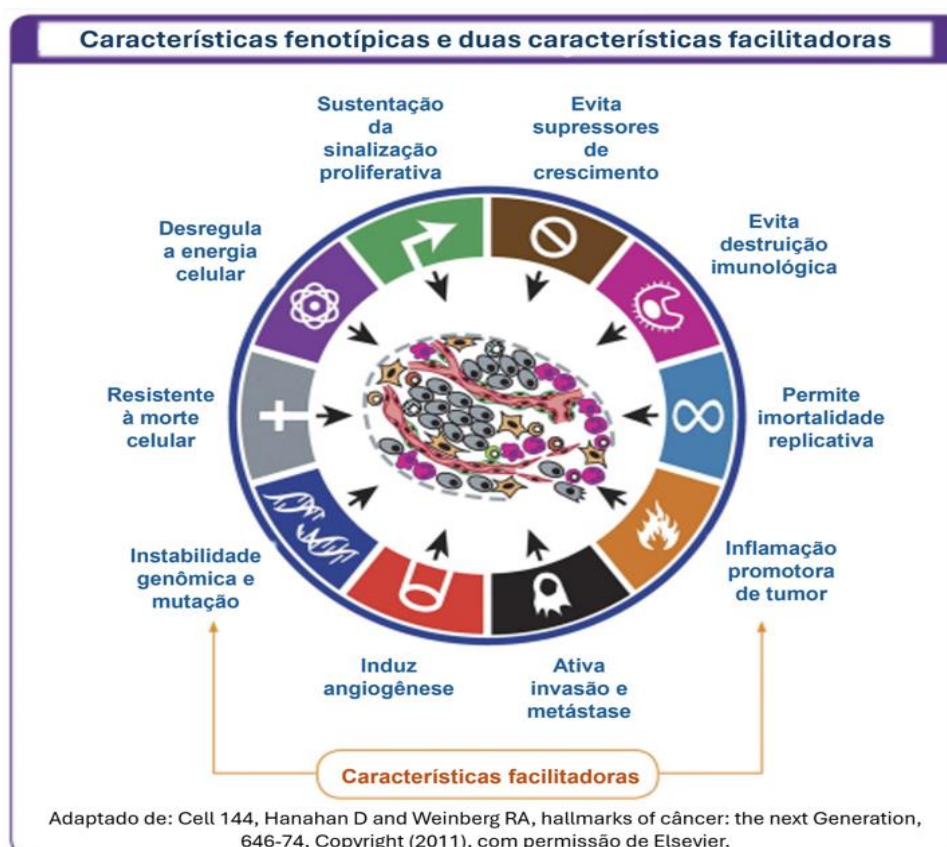
Figura 1 - Fases da carcinogênese nos tumores sólidos, influenciada por fatores de risco



Adaptado e traduzido
Fonte: Weeden *et al.* (2023)

Como expõe Wiseman (2019), nos últimos anos, surgiram várias teorias sobre eventos moleculares responsáveis pelo desenvolvimento do câncer. Ele afirma que o controle normal da replicação, crescimento e morte das células ajudam a manter os tecidos saudáveis, porém um grande número de genes e vias moleculares podem ser perturbados e conduzir às alterações genéticas e, conseqüentemente, ao câncer. O comportamento anormal da maioria dos cânceres é resumido por Wiseman (2019) em oito características fenotípicas funcionais, atualmente conhecidas como “*Hallmarks of cancer*” que estão ilustradas na Figura 2.

Figura 2 - Características fenotípicas funcionais e características facilitadoras do câncer



Adaptado e traduzido
Fonte: Wiseman (2019)

A aquisição de uma alteração genética é apenas uma etapa do desenvolvimento da carcinogênese, essa alteração pode estar associada a um ambiente propício, arquitetura do tecido e fatores sistêmicos para conduzir à formação do câncer e as evidências epidemiológicas mostram que o risco de desenvolvimento de câncer ao longo da vida está associado à influência dos fatores de risco e que ele

diminui se os fatores de risco (como o tabagismo, por exemplo) forem eliminados, sugerindo que 60 a 90% de todos os cânceres se devem a riscos não intrínsecos (ou seja, fatores de risco exógenos e extrínsecos às células) e, portanto, podem ser modificáveis. Essa estimativa varia de acordo com o tipo de câncer, contudo os cânceres hematológicos, como leucemia mieloide aguda e leucemia linfocítica crônica, são pouco influenciados por esses fatores (WEEDEN *et al.*, 2023).

2.1.1. Fatores de risco do câncer

Os fatores de risco do câncer geram pressões seletivas que podem possibilitar o desenvolvimento do câncer em células sem capacidade de iniciação anterior ou podem acelerar a carcinogênese em linhagens de células suscetíveis ao câncer (WEEDEN *et al.*, 2023).

Esses fatores podem ser divididos em dois grandes grupos: fatores de risco não hereditários, que dependem do estilo de vida e das influências ambientais no organismo do indivíduo, e os fatores de risco hereditários, que são determinados por mutações familiares ou espontâneas. Entre os fatores de risco não hereditários existem dois subgrupos: fatores de risco modificáveis e fatores de risco não modificáveis (OLAKOWSKI; BUŁDAK, 2022).

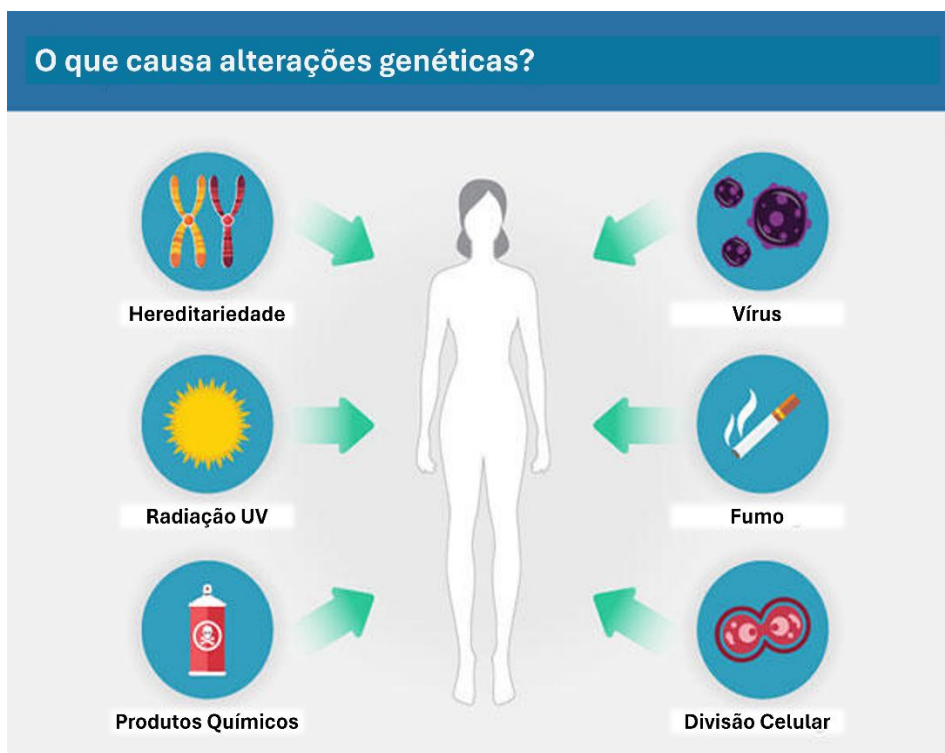
2.1.1.1. Fatores de Risco Hereditários

De acordo com National Cancer Institute (2015), os fatores de risco hereditários são aqueles que os indivíduos não podem controlar, como o histórico familiar, que está relacionado com alguns tipos de câncer que ocorrem dentro de uma família e que podem ser sinal de uma possível síndrome de câncer hereditário. E o National Cancer Institute (2022) ainda destaca que a síndrome do câncer hereditário é

uma doença rara em que os membros da família têm um risco superior à média de desenvolver determinado tipo ou tipos de câncer. É causada por variantes genéticas herdadas em determinados genes relacionados com o câncer. Em algumas síndromes do câncer hereditário, as pessoas tendem a desenvolver o câncer numa idade precoce.

As possíveis causas para as alterações genéticas encontram-se ilustradas na Figura 3.

Figura 3 - Possíveis Causas das Alterações Genéticas



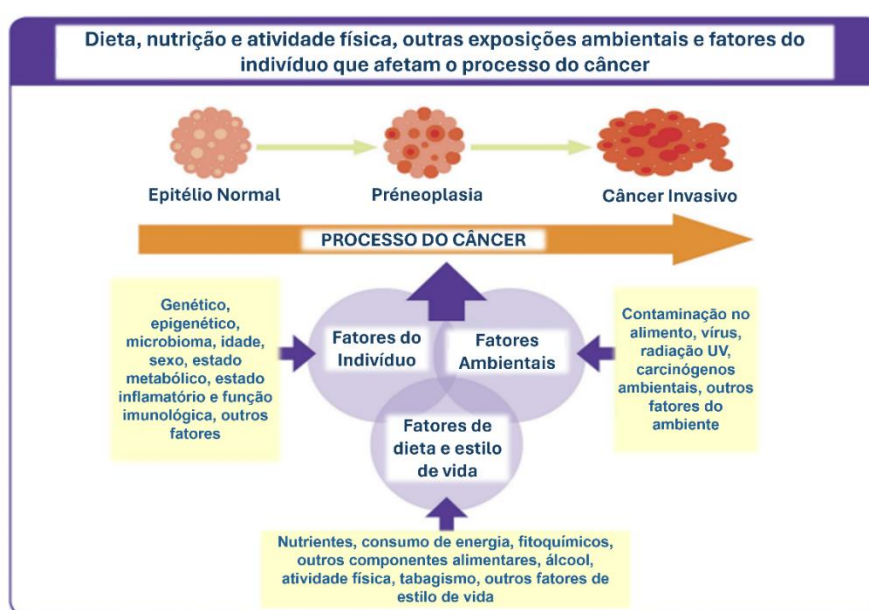
Adaptado e traduzido
Fonte: *National Cancer Institute* (2022)

A presença da alteração genética não significa, definitivamente, que o indivíduo terá câncer, significa que o risco é maior. Estudos mostram que até 10% de todos os cânceres podem ser causados por alterações genéticas hereditárias. Atualmente, existem alguns testes genéticos que identificam a presença de alteração genética herdada pelo indivíduo e podem ser realizados através do sangue, saliva, células do interior da bochecha ou da pele (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2022).

Na concepção de Byrne *et al*, (2023), os fatores hereditários desempenham um papel importante na etiologia do câncer, contudo as variantes genéticas, quando avaliadas de forma individual, possuem normalmente pouco impacto, mas, quando avaliadas coletivamente, considerando a influência de outros fatores, elas podem aumentar consideravelmente a probabilidade de desenvolver alguns tipos de câncer.

O processo através do qual as células normais se transformam em células cancerígenas invasivas, progredindo para uma doença clinicamente significativa, dura normalmente muitos anos. O desenvolvimento do câncer envolve fatores do indivíduo, que não estão relacionados somente com a herança genética, mas também pode envolver o estilo de vida, como dieta, nutrição, prática de atividade física, e fatores ambientais; bem como a interação entre esses fatores, conforme demonstrado na Figura 4 (WISEMAN, 2019).

Figura 4 - Processo de transformação da célula normal em célula cancerígena



Adaptada e traduzida
Fonte: Wiseman (2019)

2.1.1.2. Fatores de Risco Não Hereditários – Modificáveis

Byrne *et al.* (2023) estimam que 30% a 50% de todos os casos de câncer poderiam ser evitados através de mudanças no estilo de vida, como manter uma alimentação saudável, prática de exercício físico, manutenção de peso corporal normal e evitar uso de tabaco e álcool, assim como destacam que existem estudos recentes sugerindo que o estilo de vida pode ajudar a reduzir o risco de câncer, mesmo entre indivíduos com um risco genético mais elevado.

O estudo realizado por Byrne *et al.* (2023) sugere ainda que as mudanças de estilo de vida, baseadas nas diretrizes do *World Cancer Research Fund International (WCRF)* – que se encontram descritas no Anexo –, podem ser mais benéficas na prevenção do câncer colorretal, mama e pâncreas em indivíduos com maior

suscetibilidade genética. Assim como, mostram que a menor adesão às recomendações de estilo de vida do WCRF foi associada a um maior risco global para oito tipos de câncer: colorretal, mama pós-menopausa, pulmão, rim, útero, pâncreas, bexiga e cavidade oral/faringe.

O Quadro 1 mostra alguns fatores exógenos de risco associados ao tipo de câncer (WEEDEN *et al.*, 2023).

Quadro 1 - Fatores exógenos de risco associados ao tipo de câncer

Fator de risco exógeno	Tipo de câncer associado
Poluição do ar	Pulmão, brônquios, traqueia
Amianto	Mesotelioma
Tabagismo	Cavidade oral, faringe, esôfago, estômago, colorretal, fígado, pâncreas, cavidade nasal, laringe, pulmão, brônquios, traqueia, colo de útero, rim, pelve renal, ureter, bexiga, leucemia mieloide aguda
Fumante passivo	Pulmão, brônquios, traqueia
Excesso de peso / alimentação deficiente	Esôfago, estômago, colorretal, fígado, vesícula biliar, pâncreas, mama, colo de útero, ovário, rim, pelve renal, tireoide, mieloma múltiplo, cavidade oral, faringe, laringe, pulmão, brônquios, traqueia
Ingestão de álcool	Boca, cavidade oral, faringe, esôfago, colorretal, fígado, laringe, mama
Radiação ultravioleta (UV)	Melanoma
Infecção por HPV	Câncer cervical, câncer de cabeça e pescoço
Infecção por <i>Helicobacter pylori</i>	Câncer gástrico
Infecção crônica por vírus da hepatite B ou C	Câncer de fígado
Infecção pelo vírus Epstein-Barr	Linfoma, câncer nasofaringe, câncer

	gástrico
--	----------

* Elaborado pela autora

Fonte: (WEEDEN *et al.*, 2023)

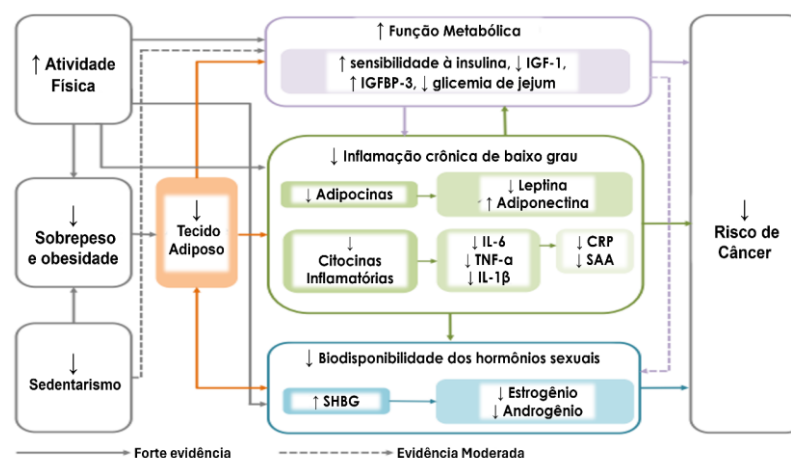
Alguns fatores de risco apresentam efeito sinérgico, como é o caso do consumo de álcool que aumenta o risco já elevado de câncer de cabeça e pescoço em indivíduos fumantes através de alguns mecanismos, como o aumento da permeabilidade das substâncias cancerígenas do tabaco através da mucosa oral na presença do álcool; aumento da solubilidade das substâncias cancerígenas do tabaco no etanol; e aumento da produção do acetaldeído a partir da oxidação do etanol (LEWANDOWSKA *et al.*, 2019). Assim como, um grande número de produtos químicos e agentes físicos, como radiação UV e radiação gama, aquecimento global e poluição do ar também tem sido associados ao desenvolvimento do câncer em humanos (BASU, 2018; LEWANDOWSKA *et al.*, 2019; PARKER, 2021).

Além desses fatores de risco, a microbiota oral do indivíduo também tem sido associada com o risco de desenvolvimento de câncer, como afirmam Tuominen e Rautava (2021) que “pacientes que sofrem de periodontite, uma doença gengival avançada comum causada por disbiose bacteriana, tem um risco 2 a 5 vezes maior de desenvolver qualquer tipo de câncer quando comparado com indivíduos saudáveis.”

Outro fator de risco que tem contribuído para o desenvolvimento de vários tipos de câncer são os fatores nutricionais associados ao consumo de alimentos processados e ultraprocessados, como também a obesidade, esta, junto aos níveis acentuados de excesso de peso, constitui um dos principais fatores determinantes da prevalência crescente de muitos tipos de câncer e que poderá ultrapassar o tabagismo como a principal causa evitável (FRIEDENREICH; RYDER-BURBIDGE; MCNEIL, 2021).

Um fator que está associado à redução de cerca de 10% a 25% dos tipos de câncer, segundo Friedenreich, Ryder-Burbidge e Mcneil (2021), é a prática da atividade física. E a Figura 5 apresenta justamente uma hipótese biológica da relação entre a atividade física, excesso de gordura corporal e sedentarismo no risco de desenvolvimento do câncer.

Figura 5 - Hipótese biológica dos mecanismos que relacionam a atividade física, excesso de gordura corporal e sedentarismo ao risco de câncer



Adaptada e traduzida

Fonte: (FRIEDENREICH; RYDER-BURBIDGE; MCNEIL, 2021).

Já o Quadro 2 reforça essa hipótese demonstrando o impacto potencial que a dieta, nutrição, atividade física e aumento de peso representam na suscetibilidade para o desenvolvimento do câncer (WISEMAN, 2019).

Lagerlund *et al.* (2015) afirmam que

para alguns cânceres, o risco pode ser reduzido através de alterações comportamentais dos fatores de risco modificáveis. Além disso, tanto no caso dos fatores modificáveis como dos não modificáveis, a sensibilização da população pode promover um comportamento adequado de busca pela saúde. Calcula-se que, se se abordassem os fatores de risco modificáveis conhecidos, seria possível prevenir de um terço a metade de todos os cânceres no mundo e que o diagnóstico precoce e os tratamentos eficazes poderiam curar outro terço.

Quadro 2 - Impacto potencial da dieta, nutrição, atividade física e aumento de peso na suscetibilidade ao câncer

Exposição	Impacto sistêmico	Característica possivelmente afetada
Maior gordura corporal	Hiperinsulinemia	Redução da apoptose, aumento da proliferação celular, instabilidade do genoma
	Aumento do estradiol	Aumento da proliferação celular em tecidos ER-positivos, instabilidade do genoma
	Inflamação	Redução da apoptose, aumento da divisão celular, alteração da função dos macrófagos, instabilidade do genoma
Aumento de peso	IGF-I elevado	Redução da apoptose, aumento da proliferação celular

Aumento da atividade física	Redução de insulina	Aumento da apoptose, redução da proliferação celular e da instabilidade do genoma
	Redução do estradiol e da testosterona	Redução da proliferação celular em tecidos ER-positivos, redução da instabilidade do genoma
	Redução da inflamação (a longo prazo), melhora da função imunológica	Aumento da apoptose, alteração da função dos macrófagos, redução da instabilidade do genoma
Maior consumo de carne vermelha e processada	Exposição elevada a nitritos, formação endógena de compostos N-nitrosos	Redução da apoptose, aumento da proliferação celular e da instabilidade genômica
		Aumento da inflamação, instabilidade genômica
Maior consumo de produtos e alimentos lácteos	IGF-I elevado	Redução da apoptose, aumento da proliferação celular
Redução da ingestão de vegetais e frutas	Deficiência de folato	Instabilidade genômica
	Baixa ingestão de fibras alimentares	Redução da apoptose, aumento da proliferação celular
	Baixos níveis de carotenóides, vitaminas A, C e E	Aumento da inflamação, instabilidade genômica, redução da apoptose, aumento da proliferação celular
Consumo elevado de álcool	Elevação nos níveis de acetaldeído	Aumento da inflamação, instabilidade genômica
	Aumento do estradiol	Aumento da proliferação celular em tecidos ER-positivos
	Inflamação	Redução da apoptose, aumento da divisão celular, alteração da função do macrófago
	Deficiência de folato, interferência no metabolismo do carbono-1	Instabilidade genômica

IGF-I: Fator de crescimento semelhante à insulina 1

Adaptado e traduzido

Fonte: Wiseman (2019)

2.1.2. Epidemiologia do câncer

A nível global, o câncer atualmente é um dos maiores desafios do mundo em assunto de saúde. Dados obtidos no Globocan a partir da *International Agency for Research on Cancer* (IARC, 2022) apontam para uma estimativa de 24,1 milhões de novos casos de câncer até 2030. A Figura 6 apresenta essa estimativa do número de novos casos em cada continente até 2030 (IARC, 2022).

Figura 6 - Proporção da estimativa de casos novos de câncer, de acordo com o continente, para 2030

Número estimado de novos casos de 2022 a 2030, Incidência, Ambos os sexos, idade [0-85+]
Todos os tipos de câncer

População	População anual		Número		Mudança de número	Mudança no número de casos devido à população	Mudança no número de casos devido ao risco
	2022	2030	2022	2030			
África	1 406 728 760	1 710 666 369	1 173 771	1 518 078	+29,3%	+29,3%	-
Ásia	4 648 273 841	4 958 807 429	9 826 539	11 974 573	+21,9%	+21,9%	-
Europa	747 543 827	736 574 224	4 471 422	4 860 848	+8,7%	+8,7%	-
América Latina e Caribe	665 450 799	697 584 825	1 551 060	1 863 757	+20,2%	+20,2%	-
América do Norte	373 318 358	393 296 514	2 673 174	3 145 908	+17,7%	+17,7%	-
Oceânia	43 755 196	49 212 017	269 088	327 930	+21,9%	+21,9%	-

Câncer amanhã|IARC-<https://gco.iarc.who.int>
Versão dos dados : 2022
© Todos os direitos reservados 2024



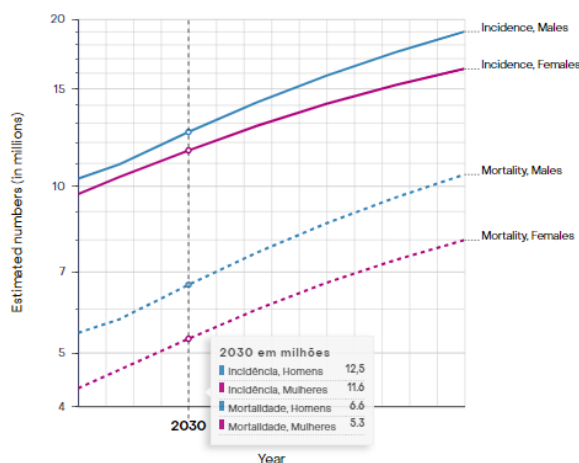
Fonte: IARC (2022)

Embora todas as partes do mundo sejam afetadas por um número crescente de casos de câncer, o número de novos casos e os tipos mais comuns variam, consideravelmente, de país para país ou de região para região. Os países menos desenvolvidos economicamente registram um maior número de casos de câncer relacionados a infecções, como câncer de colo de útero, fígado e estômago. E a maioria dos cânceres em adultos é diagnosticada após os 55 anos de idade (WISEMAN, 2019).

De acordo com dados do Globocan, para 2030, a estimativa é de que a incidência e mortalidade por câncer se apresentem maior nos indivíduos do sexo masculino do que no sexo feminino (12.5m vs 11.6m; 6.6m vs 5.3m), conforme mostra a Figura 7 (IARC, 2022).

Figura 7 - Estimativa da incidência e mortalidade devido ao câncer, no período de 2022 a 2030, por sexo

Número estimado de novos casos de 2022 a 2050, homens e mulheres, idade [0-85+]
Todos os tipos de câncer



Câncer amanhã | IARC - <https://gco.iarc.who.int>
Versão dos dados: 2022
© Todos os direitos reservados 2024



Fonte: IARC (2022)

Como expõe Lewandowska *et al.* (2019), sete em cada 10 mortes que acontecem na África, Ásia, América Central e América do Sul estão relacionadas ao câncer e, de acordo com estimativas da OMS, até 2030, as mortes por câncer poderão aumentar 80% a nível mundial. Ainda afirma que os tipos de câncer mais frequentemente diagnosticados a nível mundial são os de pulmão (13% do total), mama (11,9% do total) e colorretal (9,7%), e as causas mais comuns de morte por câncer foram os cânceres de pulmão (19,4% do total), fígado (9,1%) e estômago (8,8%).

O câncer de pulmão, particularmente, continua sendo o câncer mais comum nos homens em todo o mundo, porém está diminuindo nos países mais desenvolvidos. No entanto, nos países menos desenvolvidos, o câncer de pulmão encontra-se em crescimento, especialmente entre as mulheres (WISEMAN, 2019).

De acordo com Saika e Matsuda (2023), a tendência em 2040 é que os Estados Unidos apresentem um número elevado de novos casos de câncer, seguido pelo Japão, Brasil e Alemanha. Com relação à taxa de aumento entre os anos 2020 e 2040, comparando esses quatro países, o Brasil possui a taxa mais elevada (76,2%), logo após aparece os Estados Unidos (41,9%), Alemanha (26%) e Japão (12,6%).

No Brasil, segundo o Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA, 2023), o esperado para os anos 2023 a 2025 é de 704 mil novos casos de câncer, sendo somente o câncer de pele não melanoma o responsável por 220 mil novos casos. Considerando os demais tipos de câncer, os casos novos mais incidentes serão mama (10,5% do total), próstata (10,2%), colorretal (6,5%), pulmão (4,6%) e estômago (3,1%). Nos indivíduos do sexo masculino e feminino, a estimativa dos cânceres mais frequentes são mostrados na Tabela 1 (INCA, 2023).

Tabela 1 - Estimativa dos casos novos de câncer por sexo no Brasil para o triênio 2023 a 2025

Sexo Masculino	Sexo Feminino
Pele não melanoma – 29,9%	Pele não melanoma – 32,7%
Próstata – 21%	Mama – 20,3%
Colorretal – 6,4%	Colorretal – 6,5%
Pulmão – 5,3%	Colo de útero – 4,7%
Estômago – 3,9%	Pulmão – 4%
Cavidade Oral – 3,2%	Tireoide – 3,9%

* Elaborada pela autora

Fonte: Instituto Nacional de Câncer José Alencas Gomes da Silva - INCA (2023)

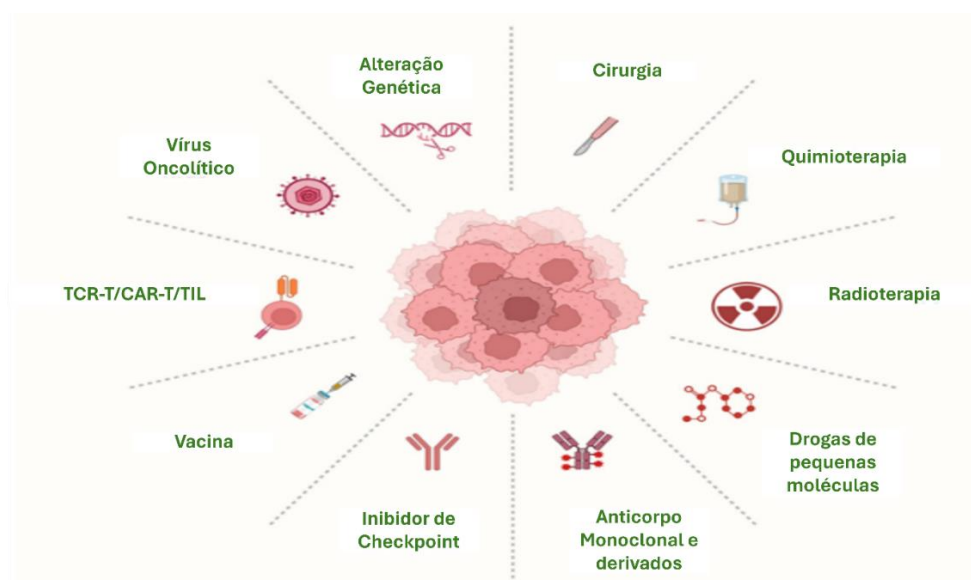
Excluindo o câncer de pele não melanoma, a taxa de incidência de câncer é 17% maior nos indivíduos do sexo masculino do que no sexo feminino, sendo considerada compatível com a taxa apresentada nos demais países em desenvolvimento (INCA, 2023).

2.1.3. Terapias disponíveis para o tratamento do câncer

A partir do final da Idade Média ocorreu um avanço na medicina com o desenvolvimento de técnicas cirúrgicas e, posteriormente, a descoberta do uso da radioatividade como terapia proporcionou um avanço no tratamento do câncer. Após a Segunda Guerra Mundial ocorreu o desenvolvimento dos medicamentos oncológicos. E na atualidade, o estudo sobre o comportamento das células cancerígenas tem tornado possível a descoberta de terapias mais específicas e eficazes (JUNIOR, 2021).

As terapias disponíveis para o tratamento do câncer incluem os tratamentos convencionais como a cirurgia e a radioterapia, que são tratamentos mais localizados à região do tumor; e os tratamentos sistêmicos utilizando quimioterapia, hormonioterapia, imunoterapia e drogas com alvos moleculares, que possuem a capacidade de atingir os tumores mais distantes do local de origem (metástases) incluindo as lesões consideradas micrometastáticas (JUNIOR, 2021). Zuqui *et al.* (2023) ressaltam que o avanço da ciência permitiu que uma nova geração de tratamentos do câncer surgisse; utilizando tecnologias mais precisas e eficazes, surgiram a terapia alvo molecular e a imunoterapia. A Figura 8 apresenta um panorama das terapias utilizadas no tratamento do câncer (CHEN *et al.*, 2023a).

Figura 8 - Terapias utilizadas no tratamento do câncer



Adaptada e traduzida
Fonte: (CHEN *et al.*, 2023a)

2.1.3.1. Cirurgia

A cirurgia foi o primeiro tratamento utilizado contra o câncer e por muito tempo foi o único disponível (JUNIOR, 2021). Atualmente existem vários tipos de cirurgias, dentre elas a cirurgia aberta convencional, laparoscópica e robótica (PANDAV *et al.*, 2022; YAMAMOTO, 2020).

Atualmente é possível utilizar, de forma concomitante, a cirurgia e a quimioterapia no tratamento do câncer, através do procedimento conhecido como

Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (HIPEC) onde é realizado a cirurgia citorrredutora (CRS) e, imediatamente após, é administrado medicamento quimioterápico aquecido (a aproximadamente 40°C) na região intraperitoneal do paciente (KIM; KIM, 2021). De acordo com Lim *et al.* (2022), a hipertermia na região do tumor pode induzir a resposta imune sistêmica pela ativação da proteína de choque térmico, que é um imunomodulador, aumentando a resposta antitumoral sistêmica através da maturação das células dendríticas.

2.1.3.2. Radioterapia

A radioterapia é um tratamento local não invasivo que utiliza radiação ionizante (CHEN; CHIANG; DAWSON, 2021) e possui orientação através de imagens obtidas com o uso da tomografia computadorizada quadridimensional (4DCT) para planejamento, possibilitando atingir com mais precisão a área do tumor (VINOD; HAU, 2020). Pode ser tanto externa como interna; na radioterapia externa são utilizados aceleradores lineares que proporcionam uma especificidade ao tratamento, direcionando a dose de radiação para a lesão tumoral e reduzindo a exposição dos tecidos saudáveis (JUNIOR, 2021); e a radioterapia interna envolve a implantação de uma fonte de radiação diretamente no tumor através de cateteres (CHEN; CHIANG; DAWSON, 2021).

Existem estudos promissores que mostram um relacionamento sinérgico da radioterapia com a imunoterapia, mais precisamente os inibidores de *checkpoint* imunológico (ICIs), visto que a radiação tem uma capacidade imunomoduladora e essa relação pode potencializar a ação da imunoterapia, proporcionando benefícios de sobrevida global para os pacientes (OLLIVIER *et al.*, 2021).

Atualmente também existe a radiocirurgia que permite o tratamento de câncer de cabeça e pescoço (SOMAN *et al.*, 2022), assim como de metástases cerebrais de tumores primários de pulmão não pequenas células, mama, melanoma, células renais (RUBINO *et al.*, 2022) e é uma tecnologia que limita a ocorrência de progressão metastática à distância, preserva as estruturas próximas e possui menos toxicidade (HARTGERINK *et al.*, 2018).

2.1.3.3. Quimioterapia

Os medicamentos quimioterápicos têm sido, historicamente, a base do tratamento do câncer. Eles afetam as células quando estão em processo de divisão celular e ao provocar um dano irreversível na célula, ela inicia o processo de apoptose, sendo conhecidos como agentes citotóxicos. Apesar da descoberta de outras terapias mais específicas e direcionadas, a quimioterapia continua sendo a primeira linha de tratamento para vários tipos de câncer (JUNIOR, 2021). O Quadro 3, apresenta alguns quimioterápicos divididos por classes farmacológicas (TILSED *et al.*, 2022).

Um desafio na utilização da quimioterapia é a toxicidade proporcionada por esse tipo de fármaco, visto que sua ação não possui especificidade entre as células cancerígenas e as células saudáveis (JUNIOR, 2021).

Quadro 3 - Classe dos quimioterápicos

Classe dos Quimioterápicos	Exemplos
Agentes Antimicrotúbulos	Paclitaxel, doxorrubicina, alcalóides da vinca (vimblastina, vincristina, vinorelbina)
Inibidor da Topoisomerase	Análogos da camptotecina (irinotecano e topotecano), antracíclicos (doxorrubicina e daunorrubicina e seus derivados epirrubicina e idarrubicina), mitoxantrona, dactinomicina, etoposido e teniposido
Agentes Alquilantes	Ciclofosfamida, mitomicina, dacarbazina, procarbazina, temozolomida, estreptozocina, antracíclicos (doxorrubicina e daunorrubicina e seus derivados epirrubicina e idarrubicina), quimioterapia à base de platina (cisplatina, carboplatina e oxaliplatina)
Antimetabólitos	5-Fluorouracil (5-FU), citarabina, gencitabina, as 6-tiopurinas (composto por 6-mercaptopurina e 6-tioguanina) e clofarabina

* Elaborada pela autora
Fonte: Tilsed *et al.* (2022)

2.1.3.4. Hormonioterapia

A hormonioterapia é muito eficaz para o tratamento dos tumores de mama e próstata pois eles podem apresentar sensibilidade aos hormônios sexuais (estrogênio e testosterona) e utiliza-los como estímulo para o seu crescimento e desenvolvimento. Consiste, basicamente, no bloqueio da produção e da ação dos hormônios sexuais, podendo ser cirúrgico, através da remoção dos órgãos secundários (ovários e testículos) ou por meio da utilização de medicamentos que inibem a produção dos hormônios ou atuam ligando-se aos receptores hormonais bloqueando seus efeitos no organismo (JUNIOR, 2021).

No Quadro 4 encontram-se os principais hormonioterápicos para o tratamento do câncer de mama e de próstata.

Quadro 4 - Hormonioterapia utilizada no tratamento do câncer de mama e de próstata

Câncer de Mama ER positivo		Câncer de Próstata	
Classe Terapêutica	Medicamento	Classe Terapêutica	Medicamento
Modulador seletivo do receptor de estrogênio	Tamoxifeno	Análogos do hormônio liberador da gonadotrofina	Leuprorrelina, Goserrelina
Inibidor de aromatase	Letrozol Anastrozol Exemestano	Antagonista do hormônio liberador de gonadotrofina	Degarelix
Degradador ou redutor seletivo dos receptores de estrogênio	Fulvestranto	Antagonista seletivo do receptor de androgênio (AR) de primeira geração	Bicalutamida, Flutamida
		Antagonista do AR de segunda geração	Enzalutamida, Apalutamida, Darolutamida
		Inibidor da biossíntese de androgênios	Abiraterona

Elaborado pela autora

Fonte: DESAI; MCMANUS; SHARIFI, 2021; HERNANDO *et al.*, 2021

2.1.3.5. Terapia Alvo

De acordo com Leite *et al.* (2012), as terapias alvo proporcionaram um avanço significativo no tratamento do câncer ao direcionar sua ação para as vias envolvidas na ativação de alguns receptores presentes nas células tumorais e que estão relacionados com o crescimento e sobrevivência do câncer. A ação dessa terapia está direcionada para os fatores de crescimento, os receptores ou as moléculas envolvidas nas vias de sinalização intracelular.

Para Zuqui *et al.* (2023), por serem mais direcionadas para as células cancerígenas, a terapia alvo possui um menor impacto nas células saudáveis, reduzindo a toxicidade e proporcionando melhor qualidade de vida para os pacientes. Alguns exemplos de terapia alvo são os inibidores da tirosina-quinase (TKIs) e os anticorpos monoclonais (MABs) (LEITE *et al.*, 2012).

2.1.3.6. Imunoterapia

O sistema imune possui um papel primordial na vigilância do organismo, reconhecendo antígenos e proporcionando respostas imunológicas para combatê-los (ZHANG; ZHANG, 2020). No câncer, esses antígenos são reconhecidos pelo sistema imune, contudo, as células cancerígenas possuem mecanismos para escapar dessa vigilância imunológica, onde a imunossupressão tem um papel fundamental no crescimento e progressão tumoral (HAO *et al.*, 2023).

A imunoterapia surgiu como uma das abordagens terapêuticas mais promissoras no tratamento de diversos tipos de câncer (JUNIOR, 2021) e desde a aprovação do Rituximabe pelo FDA (do inglês: “*Food and Drugs Administration*”) em 1997 para o tratamento do câncer, os mecanismos e as indicações da imunoterapia se expandiram (CHHABRA; KENNEDY, 2021). Os diversos tipos de imunoterapia usados no tratamento do câncer e suas características estão listados no Quadro 5.

É importante ressaltar a existência de alguns desafios no uso da imunoterapia no tratamento do câncer, um deles é a identificação de marcadores que sinalizem a possibilidade de obter resposta ao tratamento, visto que alguns grupos de pacientes não respondem à terapia com ICI, por exemplo, como também nem todo tipo de câncer (CHEN *et al.*, 2023a; ZUQUI *et al.*, 2023). Em virtude disso, alguns biomarcadores preditivos têm sido estudados com o objetivo de auxiliar na tomada de

decisão da terapêutica para os pacientes oncológicos, como a expressão de PD-L1, a carga de mutação somática e a presença de defeito nos genes do *mismatch-repair* do DNA ou de alta instabilidade de microssatélite (MMRd/MSI-H) (PEREIRA; NUNES FILHO, 2018). E outro desafio na utilização da imunoterapia é a não existência de fatores de risco que ajudem a identificar os indivíduos com maior predisposição para desenvolver toxicidade grave ou permanente (DOUGAN *et al.*, 2021).

Quadro 5 - Tipos de imunoterapia utilizados no tratamento do câncer, características, exemplos e principais efeitos adversos

Tipo de imunoterapia	Características	Exemplos	Principais efeitos adversos
Moduladores do sistema imunológico	Alguns ativam de forma específica o sistema imune, enquanto outros ativam de forma global.	Citocinas: Interferons (IFNs), Interleucinas (ILs), Bacilo Calmette-Guérin (BCG) e Medicamentos Imunomoduladores: Talidomida, Lenalidomida, Pomalidomida.	Medicamentos imunomoduladores: febre, arrepio, fraqueza, tontura, náusea, vômito, dor muscular ou articular, fadiga e dor de cabeça. Citocinas: problemas respiratórios, alteração na pressão arterial (hipo- ou hipertensão), reações alérgicas graves, risco de sangramento e de infecção, coágulos sanguíneos, problemas de comportamento e erupção cutânea. BCG: efeitos adversos urinários Talidomida, Lenalidomida e Pomalidomida: coágulos sanguíneos, problemas neurológicos (dor, dormência, formigamento, inchaço, fraqueza muscular) e teratogenicidade.
Vacinas antitumorais	Aumentam a resposta do sistema imune às células cancerígenas, estimulando o sistema imunológico a produzir elementos	Talimogene laherparepvec – T-VEC ou Imlygic Sipuleucel-T	Febre, arrepio, fraqueza, tontura, náusea, vômito, dor muscular ou articular, fadiga, dor de cabeça, problema respiratório, alteração na pressão arterial (hipo- ou hipertensão),

	para combater o tumor.		acidente vascular cerebral (Sipuleucel-T) e síndrome da lise tumoral (T-VEC)
Anticorpos monoclonais	São proteínas do sistema imune, produzidas em laboratório, específicos para alvos presentes na célula cancerígena. São utilizados para sinalizar essas células para melhor identificação do sistema imune.	Rituximabe, Blinatumomabe	Reações no local da injeção (dor, inchaço, vermelhidão, prurido e <i>rash</i> cutâneo), sintomas semelhantes ao da gripe (fadiga, febre, arrepios, dor muscular, náusea, vômito, diarreia), mucosite, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, ataque cardíaco, pneumonite.
Terapia com CAR-T <i>cell</i>	É tratamento autólogo onde linfócitos T são retirados do paciente e modificados geneticamente para reconhecer antígenos específicos, cultivados em laboratório e reinfundidos no indivíduo, apresentando maior capacidade de reconhecer e matar as células cancerígenas.	Axicabtagene ciloleucel (Yescarta), brexucabtagene autoleucel (Tecartus), ciltacabtagene autoleucel (Carvykti), idecabtagene vicleucel (Abecma), lisocabtagene maraleucel (Breyanzi), tisagenlecleucel (Kymriah)	Síndrome de liberação de citocinas (febre, náusea, dor de cabeça, <i>rash</i> cutâneo, taquicardia, hipotensão, problema respiratório).
Inibidores de <i>checkpoint</i> imunológico	São medicamentos que bloqueiam os pontos de controle do sistema imune, que são responsáveis por evitar que as	Nivolumabe, Pembrolizumabe, Ipilimumabe, Durvalumabe	<i>Rash</i> cutâneo, diarreia, fadiga, pneumonite, colite, diabetes, hepatite, hipofisite, miocardite, nefrite, hipo ou hipertireoidismo.

	respostas imunológicas normais sejam exacerbadas. Ao serem bloqueados, permite que o sistema imunológico responda de forma mais intensa contra as células cancerígenas.		
--	---	--	--

*Elaborada pela autora

Fonte: Cancer Treatment Vaccines - Immunotherapy (2019); Immune Checkpoint Inhibitors (2022); Immune System Modulators to Treat Cancer (2023); Monoclonal Antibodies (2019); T-Cell Transfer Therapy (2022)

2.2. Inibidores de *Checkpoint* Imunológico (ICIs)

Os *checkpoints* imunológicos existem na célula T com a função de regular a resposta imunológica, impedindo uma hiperativação do sistema imune e destruição das células saudáveis do organismo (WALDMAN; FRITZ; LENARDO, 2020). São ativados quando se ligam a outros receptores presentes na membrana de outras células, como nas células tumorais (IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS, 2022).

As células tumorais têm a capacidade de evadir do sistema imune por diversos mecanismos de evasão tumoral, dificultando a atividade antitumoral das células T (CENTANNI *et al.*, 2019).

A imunoterapia com anticorpos monoclonais bloqueadores dos pontos de controle do sistema imunológico, os ICIs, atualmente tem como alvos a interação PD-1/PD-L1 e a via do CTLA-4 (PEREIRA; NUNES FILHO, 2018).

Os ICIs foram desenvolvidos para ligar-se a proteínas inibitórias que estão envolvidas no processo de supressão das reações antitumorais, permitindo assim a ativação das células T (CENTANNI *et al.*, 2019).

São anticorpos monoclonais que podem ser utilizados isolados ou combinados com outros medicamentos quimioterápicos. Esse tipo de terapia tem demonstrado respostas clínicas duradouras e persistentes em vários pacientes oncológicos através da reativação da função das células T (CHHABRA; KENNEDY, 2021).

A proteína CTLA-4 (do inglês: “*Cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4*”) e a proteína PD-1 (do inglês “*Programmed Cell Death Protein 1*”) são *checkpoints* de regulação presentes nos linfócitos T, mas atuam em locais distintos. O CTLA-4 exerce sua função de regulação, principalmente, dentro dos órgãos linfóides, e o PD-1 nos tecidos periféricos (WALDMAN; FRITZ; LENARDO, 2020).

O PD-1 é expresso em vários tipos diferentes de células imunológicas, como células T, células B e células *natural killer* (NK) e um dos seus ligantes, o PD-L1 está presente também em vários tipos de células, inclusive nas células cancerígenas (IRANZO *et al.*, 2022) .

O CTLA-4 está presente na membrana da célula T, porém em níveis baixos, sendo fortemente expresso somente após sua ativação (WALDMAN; FRITZ; LENARDO, 2020). É um receptor que se liga ao receptor B7-1 (também conhecido como CD80) que está presente na membrana da Célula Apresentadora de Antígeno (APC) e a partir dessa ligação reduz a secreção de interleucina 2 (IL-2) e a proliferação das células T, contribuindo para a imunossupressão. Em contrapartida, o bloqueio do CTLA-4 possibilita a ativação da célula T (IRANZO *et al.*, 2022).

2.2.1. Origem e desenvolvimento dos ICIs

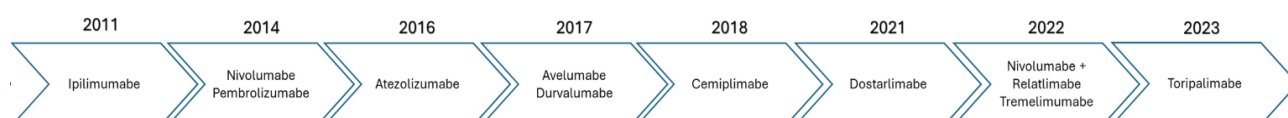
O trabalho realizado por Leach, Krummel e Allison, (1996) apresenta que, inicialmente, camundongos com carcinoma de cólon e fibrossarcoma tratados com anticorpos anti CTLA-4 tiveram a imunidade antitumoral aumentada e foram capazes de eliminar as células cancerígenas através de mecanismos imunológicos. Na revisão elaborada por Grosso e Jure-Kunkel (2013) destaca que apesar do anti CTLA-4 ter apresentado sucesso nos estudos pré-clínicos para vários tipos de tumor, ele mostrou eficácia clínica inicialmente contra o melanoma. Diante disso, o primeiro ICI aprovado pelo FDA para a prática clínica em humanos foi um anti CTLA-4, o Ipilimumabe em 2011, utilizado para o tratamento do melanoma irresssecável ou metastático.

No trabalho desenvolvido por Iwai *et al.* (2002), mostrou que no caso da via do PD-1/PD-L1 foi descoberto inicialmente que a superexpressão de PD-L1 restringia a resposta antitumoral citotóxica das células T, assim como a presença de PD-1 não funcional fazia os tumores serem rejeitados nos camundongos. Posteriormente, foi verificado que o bloqueio do PD-1 reduziu o crescimento das células de mieloma em alguns animais. Com isso, ficou claro que neutralizando a via PD-1/PD-L1 era possível otimizar a resposta imunológica, através da ativação dos linfócitos T citotóxicos, contra as células cancerígenas.

Em 2014, a FDA aprovou a utilização dos primeiros anticorpos monoclonais anti PD-1, pembrolizumabe e nivolumabe, para o tratamento do melanoma refratário e irresssecável (WALDMAN; FRITZ; LENARDO, 2020).

Atualmente, vários tipos de câncer podem ser tratados com ICIs, como por exemplo câncer de mama, bexiga, cervical, cabeça e pescoço, fígado, pulmão, células renais, gástrico, colorretal e linfoma de Hodgkin (IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS, 2022). A Figura 9 apresenta a linha do tempo de aprovação dos ICIs pelo FDA (FDA, 2024).

Figura 9 - Linha do tempo dos inibidores de checkpoint imunológico aprovados pelo FDA

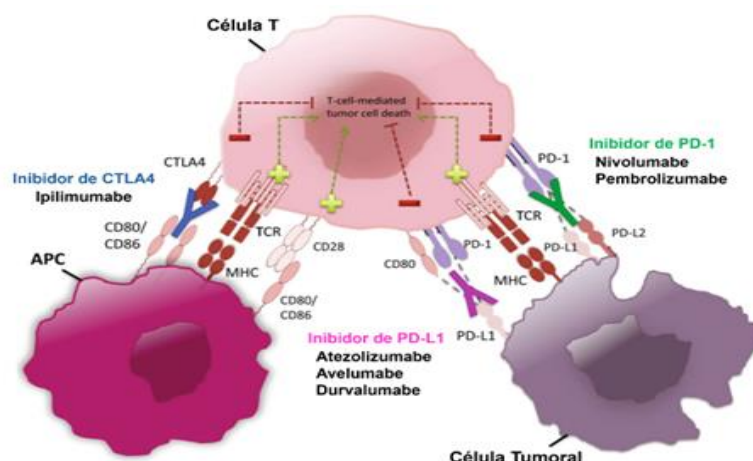


*Elaborado pela autora
Fonte: (FDA, 2024)

2.2.2. Classe dos ICIs

Atualmente, os *checkpoints* que são alvos dos ICIs incluem, além do CTLA-4 e do PD-1, o PD-L1 (do inglês: “*Programmed death-ligand 1*”). Atualmente os ICIs são anticorpos humanizados ou de imunoglobulina humana (Ig) G1, com exceção dos anti-PD-1 que são da subclasse IgG4. A Figura 10 ilustra a ação dos ICIs estimulando a morte da célula tumoral mediada por linfócito T (CENTANNI *et al.*, 2019).

Figura 10 - Ação dos ICIs estimulando a morte da célula tumoral mediada por linfócito T



Adaptada e traduzida
Fonte: (CENTANNI *et al.*, 2019)

2.2.2.1. Anti PD-1

Segundo a revisão elaborada por Waldman, Fritz e Lenardo (2020), o PD-1, que está localizado na superfície da célula T, é expresso após estimulação do receptor de célula T (TCR), e se liga ao receptor PD-L1 que é encontrado nas APCs, mas também sua expressão pode ser induzida a partir da ação inflamatória das citocinas (WALDMAN; FRITZ; LENARDO, 2020). É considerado um regulador negativo da atividade das células T, pois a ligação do PD-1 com seus ligantes resulta na inibição da proliferação, na inativação ou na apoptose das células T e na supressão imunológica. Contudo, o bloqueio dessa via, realizado pelos ICIs anti PD-1, permite a ativação da célula T. De acordo com a FDA (2024), atualmente, os ICIs anti PD-1 aprovados são nivolumabe, pembrolizumabe, cemiplimabe, dostarlimabe e toripalimabe.

Atualmente existe um medicamento que é uma combinação de nivolumabe (anti PD-1) com o relatlimabe (anti LAG-3), que é um inibidor do LAG-3 (do inglês “*lymphocyte-activation gene 3*”). O LAG-3 e o PD-1 fazem parte de vias distintas e possuem ação sinérgica nas células T. A inibição desses receptores de forma combinada permite uma ativação mais potente da célula T do que com a utilização de cada um deles de forma isolada, melhorando a resposta imune antitumoral (OPDUALAG, 2023). Essa combinação foi aprovada pela FDA em 2022 para o tratamento de melanoma irresssecável ou metastático (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2022).

O dostarlimabe é um ICI que tem sido considerado promissor para o tratamento de alguns tipos de câncer em virtude dos resultados de alguns estudos que estão em andamento. Singh *et al.* (2022) relatam que um estudo realizado com pacientes com diagnóstico de câncer colorretal mostrou resposta clínica completa em 100% dos pacientes incluídos no estudo, tendo sido acompanhados por, no mínimo, 6 meses e sem apresentarem evidência de doença e sem efeito adverso significativo. No entanto, ainda é necessário um acompanhamento mais longo para poder validar o estudo. O dostarlimabe tem apresentado resultados promissores também para o câncer de endométrio, ovário, melanoma, cabeça e pescoço e mama, em outros estudos que ainda também estão em andamento.

2.2.2.2. Anti-PD-L1

O PD-L1 é um receptor que pode estar presente nas células cancerígenas e está diretamente relacionado com a inativação dos linfócitos T (JIN *et al.*, 2022). De acordo com a FDA (2024), atualmente, os ICIs anti PD-L1 aprovados para o tratamento do câncer são atezolizumabe, durvalumabe e avelumabe.

2.2.2.3. Anti-CTLA-4

O CTLA-4 é um receptor que possui alta afinidade pelo receptor B7. A partir do conhecimento dessa característica, em 1996 descobriu-se que um anticorpo direcionado para o receptor CTLA-4 provocava rejeição de tumores em camundongos (LEACH; KRUMMEL; ALLISON, 1996). Após 10 anos de estudos e após um grande ensaio clínico, foi demonstrada a ação do Ipilimumabe (um anticorpo monoclonal anti CTLA-4) contra células do melanoma, aumentando a sobrevida dos pacientes (HODI *et al.*, 2010). No entanto, um dos desafios do tratamento com esse tipo de inibidor tem sido a alta taxa de toxicidade apresentada, principalmente quando comparado aos outros ICIs (KIM *et al.*, 2016).

O Quadro 6 apresenta os ICIs atualmente aprovados pelo FDA e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) com suas respectivas indicações.

As imunoterapias, em geral, atuam estimulando a ativação das células T, fato que é extremamente positivo no combate às células cancerígenas, no entanto, essa ativação pode desencadear toxicidades inflamatórias graves. O perfil de toxicidade da imunoterapia é diferente da quimioterapia convencional e normalmente é manejável, se identificado precocemente (DOUGAN *et al.*, 2021; ZUQUI *et al.*, 2023).

No caso dos eventos adversos relacionados aos ICIs, existem os chamados Eventos Adversos Relacionados ao Sistema Imunológico ou Imunorrelacionados (irEAs), que podem atingir quase todos os sistemas do organismo, incluindo dermatológico, gastrointestinal, respiratório, cardiovascular e endócrino, e podem ser classificados como leves ou graves, que é quando há a necessidade de descontinuação da terapia (CHHABRA; KENNEDY, 2021).

Quadro 6 - Inibidores de checkpoint imunológico aprovados pela FDA e ANVISA e suas indicações

Medicamento	Nome Comercial	Aprovação no FDA	Aprovação na ANVISA	Receptor	Indicações
Avelumabe	Bavencio	Março 2017	Junho 2018	PD-L1	Carcinoma de células de Merkel (MCC), primeira linha para carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático em que a doença não progrediu com quimioterapia à base de platina e primeira linha para carcinoma de células renais avançado
Atezolizumabe	Tecentriq	Mai 2016	Outubro 2017	PD-L1	Carcinoma urotelial, CPCNP estágio inicial (II a IIIa), CPCNP metastático, CPPC, câncer de mama triplo-negativo e carcinoma hepatocelular
Cemiplimabe	Libtayo	Setembro 2018	Março 2019	PD-1	Carcinoma cutâneo de células escamosas (CEC), carcinoma basocelular (CBC), CPCNP e câncer cervical
Dostarlimabe	Jemperli	Abril 2021	Março 2022	PD-1	Câncer endometrial recorrente ou avançado com deficiência de enzimas de reparo (dMMR)

					ou com alta instabilidade de microssatélite (MSI-H), que progrediu durante ou após tratamento à base de platina
Durvalumabe	Imfinzi	Maio 2017	Dezembro 2017	PD-L1	CPCNP, CPPC, câncer do trato biliar e carcinoma hepatocelular
Ipilimumabe	Yervoy	Março 2011	Junho 2012	CTLA-4	Melanoma avançado irresssecável ou metastático, carcinoma de células renais avançado, câncer colorretal, hepatocarcinoma, CPCNP, mesotelioma pleural maligno (MPM) e carcinoma de células escamosas do esôfago (CCEE)
Nivolumabe	Opdivo	Dezembro 2014	Abril 2016	PD-1	Melanoma, CPCNP, carcinoma de células renais, linfoma de Hodgkin, câncer de células escamosas de cabeça e pescoço, carcinoma urotelial, câncer colorretal, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células escamosas do esôfago, mesotelioma pleural maligno e câncer gástrico.

Nivolumabe + Relatlimabe	Opdualag	Março 2022	Novembro 2023	PD-1 + LAG-3	Melanoma irressecável ou metastático
Pembrolizumabe	Keytruda	Setembro 2014	Novembro 2021	PD-1	Melanoma, CPCNP, carcinoma urotelial, câncer gástrico, linfoma de Hodgkin clássico, linfoma de grandes células B primário do mediastino, carcinoma de células renais, câncer de cabeça e pescoço, câncer esofágico, câncer colorretal, câncer com alta instabilidade de microssatélite (MSI-H) ou deficiência de enzimas de reparo (dMMR), câncer endometrial, câncer de mama triplo-negativo, câncer cervical, carcinoma cutâneo de células escamosas e câncer de alta carga mutacional tumoral
Toripalimabe	Loqtorzi	Outubro 2023	Não aprovado	PD-1	Primeira linha de câncer nasofaríngeo metastático ou localmente avançado recorrente em combinação com cisplatina e gencitabina e câncer nasofaríngeo irressecável ou metastático recorrente com

					progressão de doença durante ou após o tratamento quimioterápico com platina
Tremelimumabe	Imjudo	Novembro 2022	Maio 2023	CTLA-4	Carcinoma hepatocelular irressecável (uHCC), em combinação com o durvalumabe e CPCNP em combinação com o durvalumabe e com quimioterapia à base de platina

*Elaborado pela autora
 Fonte: (ANVISA, 2024; FDA, 2024)

2.2.3. Segurança dos ICIs

Os ICIs possuem um perfil de toxicidade específico mediado por inflamação e as características dessas toxicidades dependem do perfil de paciente, tipo de câncer e do ICI utilizado (IRANZO *et al.*, 2022).

Podem ocasionar efeitos colaterais e toxicidade autoimune nos pacientes com câncer, podendo limitar a utilização clínica desses medicamentos para alguns pacientes. Embora provoquem uma toxicidade mais leve e melhor tolerada do que o tratamento quimioterápico, eles ainda podem gerar uma morbidade importante e que pode ser fatal (CHHABRA; KENNEDY, 2021; JIN *et al.*, 2022; WALDMAN; FRITZ; LENARDO, 2020).

Iranzo *et al.* (2022) acreditam que existe uma relação entre a presença de irEAs e o benefício clínico do tratamento com ICI. Referem que existem publicações recentes que apontam para essa relação nos termos de taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global, como no estudo realizado por Rogado *et al.* (2019).

2.2.3.1. Eventos Adversos Gerais

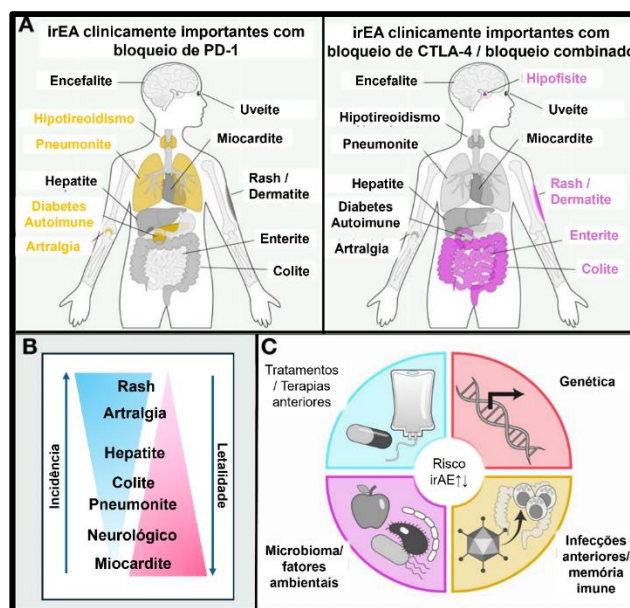
Com relação aos eventos adversos gerais que podem ser ocasionados pelos ICIs observa-se que a grande maioria ocasiona fadiga, diarreia, náusea, erupção cutânea, tosse, prurido, diminuição do apetite, constipação e pirexia. No entanto, a grande maioria é de grau leve a moderado (graus 1 ou 2), não ocasionando impacto na continuidade do tratamento dos pacientes (BAVENCIO, 2019; IMFINZI 2023; IMJUDO, 2023; JEMPERLI, 2023; KEYTRUDA, 2023; LIBTAYO, 2023; OPDIVO, 2023; TECENTRIQ, 2023; YERVOY, 2000; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2023).

2.2.3.2. Eventos Adversos Imunorrelacionados

A descoberta dos ICIs significou um grande avanço no tratamento do câncer, porém trouxe junto com eles uma série de toxicidades relacionadas ao sistema imunológico (THOMPSON, 2018). Essas toxicidades podem ocasionar doença inflamatória em um único órgão, como pode afetar vários sistemas de uma só vez (DOUGAN *et al.*, 2021).

Os irEAs podem ser graves e potencialmente fatais, podendo ocasionar a descontinuação permanente do medicamento e proporcionando consequências debilitantes a longo prazo. Podem acometer diversos sistemas do organismo (Figura 11) e o padrão de início é variável, visto que podem iniciar precocemente, após vários ciclos e até mesmo depois da conclusão do tratamento (DOUGAN *et al.*, 2021). A identificação e o manejo precoce desses eventos adversos são essenciais para evitar o agravamento da condição clínica e a interrupção ou descontinuação permanente do tratamento (FDA, 2021).

Figura 11 - Órgãos acometidos pelas toxicidades imunológicas ocasionadas pelos ICIs



(A) Órgãos que representam os locais mais importantes das toxicidades inflamatórias induzidas pela via de bloqueio do PD-1/PD-L1 (esquerda) ou do CTLA-4 (direita). (B) Relação entre incidência e gravidade para órgãos acometidos pelas toxicidades dos ICIs. (C) Fatores potenciais que contribuem para a suscetibilidade às toxicidades dos ICIs.

Adaptada e traduzida

Fonte: (DOUGAN *et al.*, 2022).

Os irEAs não possuem o seu mecanismo de desenvolvimento totalmente elucidado, porém algumas hipóteses existem para tentar explicar, como é o caso dos autoanticorpos. De acordo com Iranzo *et al.* (2022), existem estudos que demonstram a presença de autoanticorpos em pacientes que foram tratados com ICI e desenvolveram hipotireoidismo, sendo constatada a presença de anticorpos antitireoidianos em até 80% desses pacientes.

Outra hipótese levantada para tentar explicar a origem dos irEAs são os níveis de citocinas inflamatórias. Alguns estudos afirmam que as células T, quando ativadas, recrutam células mieloides, que resulta na liberação local e/ou sistêmica de citocinas pró-inflamatórias, que estariam relacionadas com as toxicidades inflamatórias ocasionadas pelos ICIs (DOUGAN *et al.*, 2021).

Em se tratando dos ICIs, o ipilimumabe é responsável por toxicidade inflamatória maior do que os inibidores de PD-1/PD-L1 isolados, assim como a combinação de anti PD-1 com anti CTLA-4 tem maior frequência de toxicidade

(DOUGAN *et al.*, 2021). Foi relatado que 85% dos pacientes em tratamento com ipilimumabe apresentam irEAs e até 70% dos tratados com inibidor de PD-1 apresentam toxicidade imunológica. Assim como, a ocorrência de irEAs graves é mais presente com a utilização do duplo bloqueio dos *checkpoints* do que com a monoterapia (CHHABRA; KENNEDY, 2021).

De acordo com Waldman, Fritz e Lenardo (2020), o bloqueio da via do CTLA-4 proporciona maior toxicidade gastrointestinal e neurológica, já o bloqueio da via PD-1/PD-L1 ocasiona maior risco de desenvolvimento de hipotireoidismo, hepatotoxicidade e pneumonite.

Os irEAs mais comuns são os dermatológicos que, normalmente, são leves e respondem a tratamentos tópicos. Os eventos que acometem os órgãos endócrinos raramente são fatais, mas, na maioria das vezes, produzem consequências permanentes, como a necessidade de reposição hormonal contínua, que pode afetar a qualidade de vida dos indivíduos tratados com ICI. Alguns eventos adversos relacionados ao sistema imunológico podem ser fatais, como é o caso das toxicidades cardíacas e neurológicas. Os irEAs mais comuns e que podem ocasionar a necessidade de adiar ou descontinuar o tratamento são as toxicidades hepática, gastrointestinal e pulmonar (DOUGAN *et al.*, 2021).

Existem algumas publicações que relatam ocorrência de eventos adversos hematológicos imunorrelacionados (Hem-irEAs) ocasionados pelos ICIs, como é apresentado na revisão sistemática elaborada por Omar *et al.* (2020) que mostrou que os Hem-irEAs mais comuns ocasionados por nivolumabe, pembrolizumabe e ipilimumabe são trombocitopenia, anemia aplásica e anemia hemolítica.

É possível que a presença de irEAs esteja relacionada com a eficácia clínica da terapia com ICI com relação à taxa de resposta, sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) (ROGADO *et al.*, 2019). Apesar de estudos como o de Meanwatthana *et al.* (2022a) demonstrarem que os pacientes com melhor resposta tumoral foram os que apresentaram irEAs de qualquer grau, ainda é preciso avaliar essa possibilidade com cautela.

Geralmente, as toxicidades ocasionadas pelos ICIs são classificadas quanto à gravidade de acordo com os critérios do CTCAE (do inglês: “*Common Terminology Criteria for Adverse Events*”) e, segundo Chhabra e Kennedy (2021), no caso das

toxicidades graus 1 e 2 a recomendação é que pode continuar o tratamento ou interromper brevemente e monitorar; no caso de grau 3 ou 4, deve suspender o ICI e normalmente não deve ser reintroduzido devido ao risco de recorrência da toxicidade, e pode haver a necessidade de manejar o irEA em ambiente hospitalar.

O tempo médio para início dos irEAs é de 6 a 12 semanas a partir da primeira aplicação, no entanto, em alguns casos podem aparecer até 1 ano após a conclusão ou descontinuação do tratamento. Em geral, as primeiras toxicidades a ocorrer são as dermatológicas e gastrointestinais, já as toxicidades endócrinas podem levar até 6 semanas após a última aplicação para aparecer (CHHABRA; KENNEDY, 2021).

De acordo com Chhabra e Kennedy (2021), o tratamento das toxicidades ocasionadas pelos ICIs, em casos de grau 1, não requer manejo, nos demais graus pode ser feito através de imunossupressão, utilizando glicocorticoides, associado com a suspensão ou não do ICI, dependendo do órgão acometido e da gravidade. Para as toxicidades mais graves, geralmente, são utilizados, como terapia de primeira escolha, os glicocorticoides sistêmicos em altas doses, visto que proporcionam uma resposta mais rápida. Nos casos de toxicidades dermatológicas utilizam-se medicamentos tópicos.

O manejo dos irEAs grau 2 pode necessitar de terapia com glicocorticoide oral, e de grau mais elevado, geralmente, utilizam endovenoso sistêmico. Apesar de a resposta ser quase que imediata, o tratamento é necessário durante um mês ou mais nos casos mais graves. Contudo, existem relatos de pacientes resistentes aos glicocorticoides sistêmicos, sendo utilizados nesses casos outros agentes imunomoduladores, como o infliximabe, tocilizumabe e rituximabe (CHHABRA; KENNEDY, 2021).

Os estudos mostram que a utilização de glicocorticoide para o tratamento dos irEAs não proporcionam impacto negativo na sobrevida dos pacientes (IRANZO *et al.*, 2022).

Um dos desafios da terapia com ICI é minimizar o máximo possível a toxicidade ocasionada, além de melhorar a resposta clínica. Segundo Waldman, Fritz e Lenardo (2020), existem estudos em camundongos com o objetivo de reduzir essa toxicidade através de modificações dos anticorpos existentes e da engenharia de produção deles. Também existem pesquisas buscando descobrir novas formas de

administração dos ICIs, como por exemplo utilizando adesivos transdérmicos (WALDMAN; FRITZ; LENARDO, 2020). Como relatam Riley *et al.* (2019), esses adesivos são de administração transdérmica, minimamente invasiva, que utiliza microagulhas biodegradáveis, compostas de ácido hialurônico, e que permitem uma liberação controlada do anticorpo anti-PD-1 diretamente no local da doença, minimizando a dose necessária de medicamento.

Riley *et al.* (2019) relatam que, nesses adesivos transdérmicos, o ácido hialurônico é carregado com nanopartículas que contêm o anti PD-1. Quando entra em contato com o meio ácido do microambiente tumoral, essas nanopartículas, que são sensíveis ao pH do meio, liberam o anti PD-1 que irá ativar as células do sistema imunológico que estão presentes no local do tumor para atacar as células cancerígenas. Os resultados em modelos em camundongos tem sido promissores.

Em suma, o desenvolvimento de um irEA pode trazer várias consequências para os pacientes, visto que a inflamação pode acometer órgãos de forma permanente, deteriorando a condição clínica do paciente e levando à falência do órgão. Por isso a necessidade do monitoramento e identificação precoce desses eventos (IRANZO *et al.*, 2022).

Os pacientes oncológicos necessitam de uma atenção especial para a identificação dos possíveis problemas ocasionados pela farmacoterapia utilizada. Um profissional capacitado para a identificação e monitoramento de problemas relacionados a medicamentos é o farmacêutico, o qual, através da atenção farmacêutica, busca otimizar e tornar mais efetivo e seguro o tratamento medicamentoso (LUPPI; CARVALHO, 2021).

2.3. Atenção Farmacêutica

A atenção farmacêutica é uma área de atuação do farmacêutico em que a assistência é centrada na pessoa, ocorre diretamente com o paciente e o seu cuidador, e compreende conhecimentos, habilidades, comportamentos, atitudes de prevenção de doença, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada com a equipe multiprofissional. Com a atenção farmacêutica, o paciente torna-se o centro do

cuidado do farmacêutico e o medicamento, um instrumento do cuidado (LUPPI; CARVALHO, 2021).

Com o envelhecimento da população, o número de pacientes com várias comorbidades e fazendo uso da polifarmácia tem tornando a farmacoterapia mais complexa e, com isso, aumentando a probabilidade de ocorrência de algum problema relacionado a medicamento (PRM), o qual pode interferir de forma real ou potencial no resultado desejado com a terapia (HAZEN *et al.*, 2021).

O farmacêutico é um profissional qualificado e essencial para identificar, prevenir e resolver PRMs buscando contribuir com a redução da morbimortalidade no âmbito da terapia medicamentosa, na melhora da qualidade de vida dos pacientes, evitando custos adicionais resultantes do uso inadequado de medicamento e agregando valor na segurança do paciente (YLÄ-RAUTIO; SISSALO; LEIKOLA, 2020).

Existem estudos que mostram que parte das readmissões nos serviços hospitalares é devido PRMs e grande parte desses problemas poderiam ter sido evitados se o paciente tivesse sido orientado quanto ao uso correto dos medicamentos ou se o problema fosse identificado de forma precoce (EN-NASERY-DE HEER *et al.*, 2022).

Para Nascimento, Carvalho e Acurcio (2009), a maioria dos PRMs não estão diretamente ligados aos medicamentos, mas à forma como são prescritos, dispensados, administrados e utilizados. Diante disso, a atuação do farmacêutico clínico é primordial através da educação dos pacientes quanto ao tratamento, orientação sobre o uso correto dos medicamentos, acompanhamento da adesão à terapia, orientação quanto à utilização de medidas não farmacológicas para minimizar possíveis eventos adversos e encaminhamento para outros profissionais de saúde. De acordo com Lin *et al.* (2020), essas atividades realizadas pelo farmacêutico podem impactar na redução do tempo de internação hospitalar, prevenção das reinternações, diminuição dos eventos adversos relacionados a medicamentos, redução de custos com o tratamento e melhora na qualidade de vida dos pacientes.

A interação do farmacêutico com o paciente permite que, a partir de relatos do próprio paciente, o farmacêutico possa conhecer sobre sua percepção quanto ao seu tratamento, seus hábitos, comportamentos, que impactam na identificação dos PRMs

e a partir dessa interação torna-se possível elaborar o plano de cuidado farmacêutico com base em estratégias personalizadas buscando solucionar os problemas relacionados à farmacoterapia (OROZCO-SOLANO; SILVA-CASTRO; MACHUCA, 2023).

O processo de atenção farmacêutica deve acontecer de forma sistemática e organizada, utilizando como base algum método clínico para acompanhamento dos pacientes baseado na coleta de dados do paciente, análise e identificação de algum PRM, elaboração de um plano de cuidado personalizado e o seguimento individual de cada paciente. Atualmente, existem alguns métodos clínicos bastante utilizados e padronizados, cabendo ao farmacêutico clínico escolher o método que melhor se enquadra ao seu perfil de paciente (LUPPI; CARVALHO, 2021).

O estudo realizado por Hazen *et al.* (2021) demonstra que a atuação do farmacêutico clínico no cuidado do paciente ocasionou impacto positivo nas hospitalizações ocasionadas por medicamentos, melhora na resolução dos problemas presentes na terapia medicamentosa, assim como os pacientes apresentaram menos eventos adversos.

A atenção farmacêutica é essencial no monitoramento terapêutico de pacientes oncológicos tendo em vista que este grupo de pacientes geralmente utiliza medicamentos com grande potencial de ocasionar PRMs, como, principalmente, as reações adversas a medicamentos (RAMs), sejam imediatas ou tardias, que, se não forem identificadas e manejadas precocemente podem impedir a continuidade do tratamento e, com isso, impactar na terapêutica do paciente e na utilização dos recursos financeiros (SILVA; OSORIO-DE-CASTRO, 2019).

2.3.1. Atenção Farmacêutica no Cuidado ao Paciente Oncológico

A atenção farmacêutica na oncologia está presente em diversos locais, como hospitais, ambulatórios e clínicas de tratamento oncológico, nos cuidados paliativos, no domicílio do paciente e é destinada não só para o paciente, mas também para o cuidador e a equipe multidisciplinar (LUPPI; CARVALHO, 2021).

A atuação do farmacêutico na oncologia se tornou mais evidente quando se descobriu, no final da década de 70, que os medicamentos antineoplásicos

apresentavam riscos de desenvolvimento de câncer, malformações fetais, além de poder provocar abortos espontâneos nos profissionais que tinham contato com esses medicamentos. Diante dessa situação, farmacêuticos americanos tomaram para si a responsabilidade de desenvolver protocolos e técnicas seguras para manipulação desses medicamentos. Atualmente, a manipulação de medicamentos antineoplásicos é uma atividade privativa do farmacêutico (LUPPI; CARVALHO, 2021).

Além da manipulação dos medicamentos oncológicos, o farmacêutico na oncologia também está envolvido com a farmacovigilância, assim como todos os demais profissionais de saúde. A farmacovigilância está relacionada com a identificação, notificação e avaliação das reações adversas ocasionadas por medicamento e é extremamente importante na mitigação dos riscos das terapias utilizadas no tratamento do câncer, principalmente nas terapias mais modernas, como as imunoterapias que ainda possuem alguns aspectos desconhecidos e tem mais predisposição de causar reações imunológicas ou autoimunes (BALDO *et al.*, 2018).

O farmacêutico clínico na oncologia também possui um papel importante no protocolo de controle de dor crônica, na personalização do tratamento, monitoramento da adesão à terapia medicamentosa, prevenção, identificação e manejo das reações adversas, orientação do paciente, cuidador e equipe multidisciplinar quanto à farmacoterapia, dentre outras funções. Contudo, o foco principal do farmacêutico clínico sempre deverá ser o paciente, que deve ser avaliado como um todo, considerando suas comorbidades e particularidades (LUPPI; CARVALHO, 2021).

Considerando que o paciente oncológico é tratado com medicamentos que produzem diversos efeitos indesejáveis que impactam na adesão e continuidade e, conseqüentemente, no desfecho do tratamento, o objetivo da atenção farmacêutica ao paciente oncológico é reduzir a ocorrência ou minimizar a gravidade das toxicidades, melhorar a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes (LUPPI; CARVALHO, 2021).

A educação do paciente sobre a terapia medicamentosa é também uma função do farmacêutico e deve acontecer, preferencialmente, antes do início do tratamento do paciente, visto que o mesmo deverá ser orientado quanto ao resultado esperado, utilização correta do medicamento, identificação e monitoramento de possíveis eventos adversos, interações medicamentosas e importância da adesão ao

tratamento; essas orientações devem ser reforçadas, continuamente, durante toda a terapia (MACKLER *et al.*, 2019).

Tezcan *et al.* (2018) realizaram um estudo para avaliar o cuidado farmacêutico ao paciente com câncer colorretal e observaram que alguns dos PRMs detectados estavam relacionados com as reações adversas relacionadas ao tratamento quimioterápico, como náuseas e vômitos, e quanto ao uso inapropriado de medicamentos. Os farmacêuticos clínicos realizaram intervenções junto aos médicos e pacientes e observou-se que 92% das intervenções farmacêuticas auxiliaram na resolução do PRM, assim como o número de PRMs reduziu nos ciclos subsequentes.

A utilização de medicamentos antineoplásicos por via oral tem aumentado e é uma área primordial para a atenção farmacêutica quanto a garantir uma prescrição segura, através da avaliação da prescrição médica antes de dispensar o medicamento para os pacientes, orientar o paciente quanto ao uso correto (posologia, via de administração, interações), monitorar eventos adversos, solicitar exames laboratoriais para monitoramento da farmacoterapia e acompanhar a adesão ao tratamento (MACKLER *et al.*, 2019).

Por conta das comorbidades que o paciente oncológico pode apresentar e o uso da polifarmácia, o farmacêutico deve revisar os medicamentos que o paciente faz uso contínuo, assim como avaliar as interações medicamento-medicamento e medicamento-alimento rotineiramente e, principalmente, quando um novo medicamento for incluído no tratamento (MACKLER *et al.*, 2019).

Acredita-se que a implantação da assistência farmacêutica nos serviços de oncologia pode proporcionar um atendimento mais qualificado e melhor para os pacientes, otimizando a terapia e auxiliando na identificação e manejo dos PRMs (TEZCAN *et al.*, 2018).

A prática da atenção farmacêutica no âmbito da oncologia é capaz de proporcionar uma visão holística do paciente, considerando não só a doença e o medicamento, como também as características e necessidades inerentes a cada um, buscando reduzir os eventos adversos relacionados a medicamentos, proporcionar uma terapia segura e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (LUPPI; CARVALHO, 2021).

3. OBJETIVO GERAL

Avaliar a contribuição do farmacêutico no cuidado ao paciente oncológico em tratamento com inibidores de *checkpoint* imunológico a partir de estudos publicados nas bases de dados da literatura.

3.1. Objetivos Específicos

- Realizar uma revisão integrativa de estudos que abordem sobre a participação do farmacêutico no cuidado dos pacientes oncológicos em tratamento com inibidores de *checkpoint* imunológico;
- Apresentar o perfil dos pacientes em tratamento com inibidores de *checkpoint* imunológico nos estudos realizados com a participação do farmacêutico;
- Identificar os principais eventos adversos imunorrelacionados ocasionados pelos inibidores de *checkpoint* imunológico;
- Destacar as estratégias utilizadas pelos farmacêuticos no cuidado ao paciente oncológico em tratamento com os inibidores de *checkpoint* imunológico que apresentaram eventos adversos imunorrelacionados
- Apresentar o desfecho dos eventos adversos ocasionados nos pacientes em tratamento com os inibidores de *checkpoint* imunológico.

4. MATERIAL E MÉTODOS

Esse é um trabalho de revisão integrativa que consiste num método de pesquisa que permite a realização de uma busca de estudos nas bases de dados, assim como possibilita uma avaliação crítica e uma síntese das comprovações científicas na prática clínica, permitindo a análise de estudos relevantes que norteiam e dão suporte para a tomada de decisão, além de auxiliar na identificação de lacunas que necessitam da realização de estudos adicionais para serem preenchidas.

4.1. Pesquisa nas bases de dados

Foi realizada uma pesquisa na literatura científica nas bases de dados do *Pubmed*, *Embase*, *Scopus* e *Web of Science*, utilizando-se termos MeSH para *immune checkpoint inhibitor*, *cancer* e *pharmaceutical care*. Não foi limitado período de busca nem idioma. Foram pesquisados os estudos publicados até julho de 2023. Os termos utilizados nas pesquisas realizadas em cada base de dados encontram-se listados no Apêndice.

Os resultados das pesquisas das bases de dados foram baixados e importados para criação de uma biblioteca no software de gerenciamento de referências *Mendeley* (Elsevier), verificando-se a existência de duplicidades, sendo excluídas todas as duplicatas.

4.2. Seleção dos estudos

A triagem inicial dos artigos selecionados foi realizada por dois autores GAL e JAB, independentemente, com base nos títulos e resumos. Para a seleção dos artigos nessa etapa considerou-se a abordagem sobre câncer na população adulta tratada com imunoterapia. As discrepâncias foram resolvidas por um terceiro autor (EJB).

Após a triagem inicial, foi verificada a disponibilidade do texto completo dos artigos, sendo excluídos aqueles que não possuíam o texto completo disponível. Os textos completos elegíveis foram selecionados conforme os critérios de inclusão e exclusão definidos abaixo:

Critérios de Inclusão:

- Estudos realizados com a população adulta com diagnóstico de câncer e em tratamento com inibidores de *checkpoint* imunológico;
- Estudos com relatos de eventos adversos apresentados pelos pacientes em tratamento com inibidores de *checkpoint* imunológico;
- Disponibilidade do texto completo do estudo;
- Estudos utilizando os inibidores de *checkpoint* imunológico aprovados pela FDA;
- Estudos com a participação do farmacêutico no cuidado do paciente.

Critérios de Exclusão:

- Estudos de revisão sistemática ou de qualquer outro tipo de revisão, resumos ou relatos de caso;
- Estudos utilizando inibidores de *checkpoint* imunológico não aprovados pela FDA no momento da seleção dos artigos;
- Estudos envolvendo a população pediátrica;
- Estudos sem a participação do farmacêutico.

Apenas estudos onde o papel do farmacêutico foi claramente relatado foram incluídos nessa revisão de escopo.

O fluxograma dos passos executados para a seleção dos artigos encontra-se no resumo gráfico elaborado de acordo com o “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*” conforme mostrado na Figura 12.

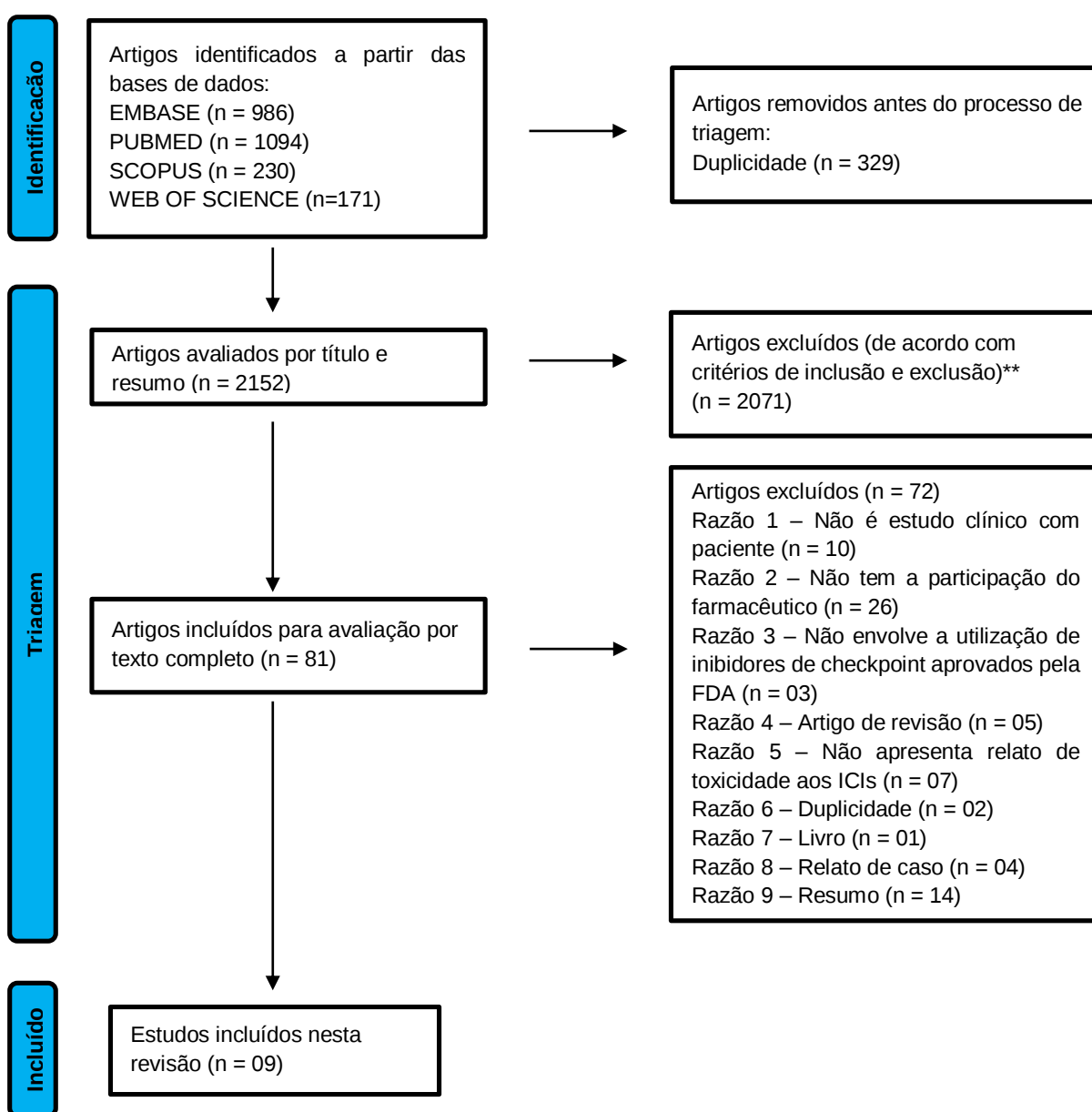
4.3. Coleta dos dados

Após a seleção dos artigos encontrados, os estudos foram analisados sendo coletadas detalhadamente as seguintes informações: 1) Dados gerais sobre cada estudo: autores, ano e revista de publicação, país e período de realização; 2) Dados sobre a população do estudo: idade, sexo, tipo de câncer e presença de alguma comorbidade ou particularidade; 3) Dados específicos sobre o estudo: número de participantes, ICIs utilizados, tempo de tratamento, protocolo ou posologia do ICI, eventos adversos relatados, classificação dos eventos adversos conforme a gravidade

e tempo de tratamento com ICI até início dos eventos adversos; e 4) dados relacionados à participação do farmacêutico no estudo: papel do farmacêutico, ferramentas utilizadas, intervenção farmacêutica e resultado das intervenções farmacêuticas.

Os dados foram coletados e organizados em planilhas no aplicativo Microsoft Excel.

Figura 12 - Fluxograma do passo a passo executado para a seleção dos artigos



5. RESULTADOS

A pesquisa realizada nas bases de dados obteve como resultado 2152 artigos após a remoção das duplicidades. A avaliação dos títulos e resumos com base na abordagem sobre câncer na população adulta tratada com imunoterapia resultou em 81 estudos restantes para serem avaliados os textos completos com base nos critérios de inclusão e exclusão. Após aplicar todos os critérios de inclusão e exclusão, 72 artigos foram excluídos, resultando em 9 artigos incluídos para análise no presente trabalho.

A Tabela 2 apresenta um resumo das características gerais dos 9 artigos incluídos no presente trabalho que envolvem a participação do farmacêutico no cuidado dos pacientes com diagnóstico de câncer tratados com inibidores de *checkpoint* imunológico.

Os estudos incluídos foram realizados entre os anos de 2015 e 2021 e envolveram a utilização dos ICI já aprovados pelo FDA: Atezolizumabe (KAMTA; MAGRUDER; HYMEL, 2021; MEANWATTHANA *et al.*, 2022; RENNA *et al.*, 2019; SAITO *et al.*, 2020), Avelumabe (LINGER *et al.*, 2021; SAITO *et al.*, 2020), Cemiplimabe (KAMTA; MAGRUDER; HYMEL, 2021), Durvalumabe (KAMTA; MAGRUDER; HYMEL, 2021; RENNA *et al.*, 2019; SAITO *et al.*, 2020), Ipilimumabe (BAYRAKTAR-EKINCIOGLU; KUCUK, 2018; KAMTA; MAGRUDER; HYMEL, 2021; KUCUK *et al.*, 2020; MEANWATTHANA *et al.*, 2022; RENNA *et al.*, 2019; RUSSI *et al.*, 2017; SAITO *et al.*, 2020), Nivolumabe (BAYRAKTAR-EKINCIOGLU; KUCUK, 2018; KAMTA; MAGRUDER; HYMEL, 2021; KUCUK *et al.*, 2020; LINGER *et al.*, 2021; MEANWATTHANA *et al.*, 2022; RENNA *et al.*, 2019; SAITO *et al.*, 2020), Pembrolizumabe (BAYRAKTAR-EKINCIOGLU; KUCUK, 2018; KAMTA; MAGRUDER; HYMEL, 2021; KUCUK *et al.*, 2020; MEANWATTHANA *et al.*, 2022; RENNA *et al.*, 2019; SAITO *et al.*, 2020) e Toripalimabe (KOU *et al.*, 2022). O estudo conduzido na China também incluiu dois ICIs não aprovados pela FDA: Camrelizumabe e Sintilimabe (KOU *et al.*, 2022). Dois estudos avaliaram outros medicamentos de imunoterapia além dos ICIs (BAYRAKTAR-EKINCIOGLU; KUCUK, 2018; KUCUK *et al.*, 2020).

Com relação ao desenho dos estudos, seis dos nove estudos incluídos foram observacionais retrospectivos e três foram prospectivos. A coleta de dados foi através dos registros realizados nos prontuários dos pacientes, assim como através de

informações registradas em bancos de dados pelos farmacêuticos durante o acompanhamento.

Tabela 2 - Características dos estudos sobre o papel do farmacêutico no cuidado de pacientes com câncer tratados com inibidores de checkpoint imunológico

Autor (ano)	País	Período de realização	Desenho do estudo	Número de participantes	ICIs utilizados	Tipo de câncer
Kou <i>et al.</i> , (2022)	China	Julho 2020 a Março 2021	Intervencionista prospectivo	30	Toripalimabe	Câncer de pulmão de células não pequenas
Russi <i>et al.</i> , (2017)	Itália	Abril 2013 a Maio 2015	Observacional retrospectivo	57	Ipilimumabe	Melanoma avançado
Renna <i>et al.</i> , (2019)	Estados Unidos	11 de dezembro de 2017 a 31 de maio de 2018	Observacional retrospectivo	47	Atezolizumabe Durvalumabe Nivolumabe Pembrolizumabe Ipilimumabe + Nivolumabe Carboplatina + Pemetrexede + Pembrolizumabe	Projeto piloto inicialmente com câncer de pulmão e, posteriormente, se estendeu para melanoma
Saito <i>et al.</i> , (2020)	Japão	Abril 2017 a Março 2020	Observacional retrospectivo	366	Nivolumabe Pembrolizumabe Atezolizumabe Durvalumabe Ipilimumabe Avelumabe	Câncer de pulmão, cabeça e pescoço, rim, melanoma, urotelial, gástrico, tumor sólido MSI-H, linfoma, células de Merkel, mesotelioma
Meanwatthana <i>et al.</i> ,	Bangogue	2017 a 2019	Observacional retrospectivo	91	Ipilimumabe Nivolumabe	Câncer de pulmão células não pequenas, pulmão de células

(2022)			transversal		Pembrolizumabe Atezolizumabe	pequenas, pulmão indefinido, rim, fígado, pele, outros tipos de câncer
Kamta, Magruder e Hymel, (2021)	Estados Unidos	Fevereiro a Maio 2020	Observacional retrospectivo	51	Pembrolizumabe Nivolumabe Durvalumabe Atezolizumabe Cemiplimabe Ipilimumabe	Câncer de pulmão, rim, pele e outros tipos de câncer
Kucuk <i>et al.</i> , (2020)	Turquia	Outubro 2015 a Março 2016	Descritivo e prospectivo	54	Nivolumabe Pembrolizumabe Ipilimumabe	Câncer colorretal, pulmão, melanoma, rim, glioblastoma, linfoma de Hodgkin refratário, tumor fibroso maligno solitário, astrocitoma anaplásico
Bayraktar-Ekincioglu e Kucuk, (2018)	Turquia	Outubro 2015 a Março 2016	Prospectivo	43	Ipilimumabe Nivolumabe Pembrolizumabe	Câncer de cólon, pulmão, melanoma maligno, reto, glioblastoma, linfoma de Hodgkin refratário
Linger <i>et al.</i> , (2021)	Estados Unidos	Junho 2015 a Setembro 2019	Observacional de coorte retrospectivo	177	Nivolumabe Avelumabe	Melanoma, células de Merkel e carcinoma de células renais

NR = Não relatado

5.1. Perfil dos pacientes

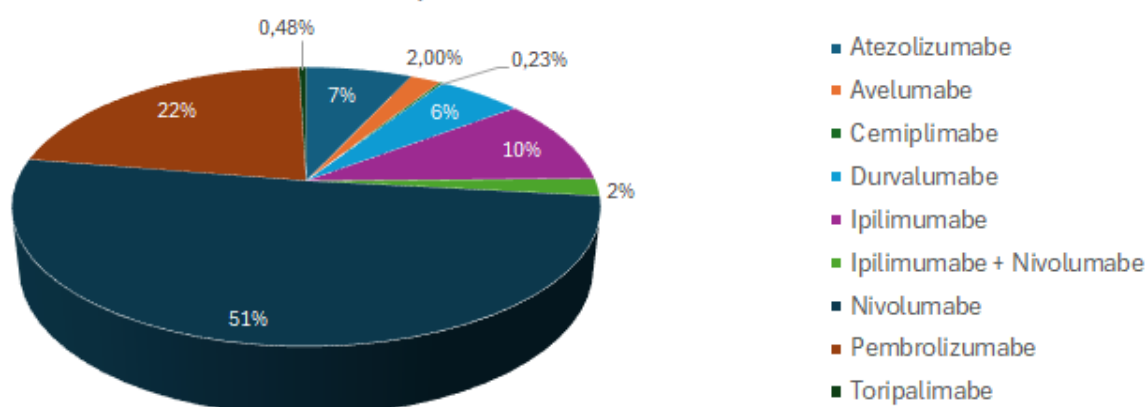
Os nove estudos que atenderam aos critérios de inclusão contaram com um total de 916 participantes.

Conforme mostrado na Tabela 3, os estudos incluíram uma média de 66,4% de participantes do sexo masculino e 33,6% do sexo feminino. Em seis estudos, a média de idade dos participantes foi acima de 60 anos, enquanto em dois esteve abaixo de 60 anos.

Os estudos foram realizados em países localizados nos três grandes continentes: Ásia: China, Japão e Tailândia, América do Norte: Estados Unidos e Europa: Itália e Eurásia: Turquia. O período de realização dos estudos teve uma média de 18 meses (que variou de 3 a 51 meses).

Os ICIs utilizados nos estudos foram o Pembrolizumabe (7/9), Nivolumabe (7/9) e o Ipilimumabe (6/9), em seguida aparece o Atezolizumabe (4/9) e o Avelumabe (2/9), Cemiplimabe e Toripalimabe estiveram presentes em um estudo cada. Observou-se que os medicamentos Dostarlimabe e Tremelimumabe, assim como a associação de Nivolumabe com Relatlimabe não estiveram presentes em nenhum dos estudos incluídos. A Figura 13 demonstra a proporção dos ICIs utilizados nos estudos, considerando número de pacientes.

Figura 13 - Inibidores de checkpoint imunológicos utilizados nos estudos



Em virtude dos ICIs também serem utilizados de forma combinada entre eles e com outras terapias, a Tabela 4 informa os estudos que utilizaram terapia combinada com ICI.

Tabela 3 - Perfil dos pacientes oncológicos em tratamento com inibidores de checkpoint imunológico

Autor (ano)	Idade	Sexo	País	Tipo de câncer	Estágio da doença	Presença de doença autoimune ou outra particularidade antes do início ICI
Kou <i>et al.</i> , (2022)	35 a 78 anos (média 65,3 anos)	70% masculino 30% feminino	China	Câncer de pulmão de células não pequenas	Metastático	76,7% dos pacientes estavam em uso de medicamentos não antineoplásicos antes do estudo: 43,3% estavam em uso de inibidor de bomba de prótons ou antagonista H2, 40% em uso de antiinflamatório não esteroideal (AINE), 26,7% em uso de antibióticos e 20% em uso de corticoides
Russi <i>et al.</i> , (2017)	35 a 85 anos (média de 64 anos)	63% masculino e 37% feminino	Itália	Melanoma	Metastático	NR
Renna <i>et al.</i> , (2019)	19 a 82 anos (média de 62 anos)	53% masculino 47% feminino	Estados Unidos	Projeto piloto, inicialmente, para câncer de pulmão e, posteriormente, estendeu para melanoma	NR	56 casos de comorbidades relatadas: doença autoimune (2 – doença de Crohn e lúpus dérmico), Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (11), Asma (3), hipotireoidismo (3), hipertensão (22), fibrilação atrial (7), diabetes mellitus tipo II (6) e doença renal crônica (2). Além desses, um paciente com melanoma tinha uma história prévia de insuficiência de suprarrenal devido tratamento anterior ao estudo com pembrolizumabe.
Saito <i>et al.</i> , (2020)	28 a 95 anos (média de 69 anos)	69% masculino 31% feminino	Japão	Pulmão, Cabeça e Pescoço, Rim, Melanoma, Urotelial, Gástrico, tumor sólido MSI-H, Linfoma, Células de Merkel,	NR	NR

				Mesotelioma		
Meanwatthana <i>et al.</i> , (2022)	56 a 70 anos (média 64 anos)	75,8% masculino 24,2% feminino	Bangogue	Câncer de pulmão células não pequenas, câncer de pulmão de células pequenas, câncer renal, câncer de fígado, câncer de pele, outros tipos de câncer	Estágio IV (64,8%) e estágio III (35,2%)	130 casos de comorbidades relatadas: hipertensão (49), hiperlipidemia (30), diabetes mellitus tipo II (37), doença pulmonar obstrutiva crônica (14).
Kamta, Magruder e Hymel, (2021)	Média de 71 anos	55% masculino 45% feminino	Estados Unidos	Câncer de pulmão, pele, rim e outros tipos de câncer	NR	NR
Kucuk <i>et al.</i> , (2020)	Média de 57 anos	72% masculino 28% feminino	Turquia	Câncer colorretal, pulmão, melanoma, rim, glioblastoma, linfoma de Hodgkin refratário, tumor fibroso maligno solitário, astrocitoma anaplásico	NR	32 casos de comorbidades relatadas: diabetes mellitus (11), hipertensão (11), hipotireoidismo (3), hérnia de disco lombar (1), doença celíaca (1), trombose venosa profunda (1), hiperlipidemia (1), doença pulmonar obstrutiva crônica (1), lupus eritematoso sistêmico (1) e hipertrofia prostática benigna (1). Medicamentos de uso contínuo e outros produtos utilizados por alguns pacientes incluídos no estudo: anti-hipertensivo, antidiabéticos, inibidores de bomba de próton, anticonvulsivante, produtos fitoterápicos
Bayraktar-Ekincioglu e Kucuk, (2018)	Média de 58 anos	70% masculino 30% feminino	Turquia	Câncer de cólon, pulmão, melanoma maligno, reto, glioblastoma, renal e linfoma de Hodgkin	NR	5 pacientes eram fumantes, 6 bebiam socialmente e 8 possuíam algum tipo de alergia. 19 pacientes relataram o uso de algum produto fitoterápico concomitante ao tratamento

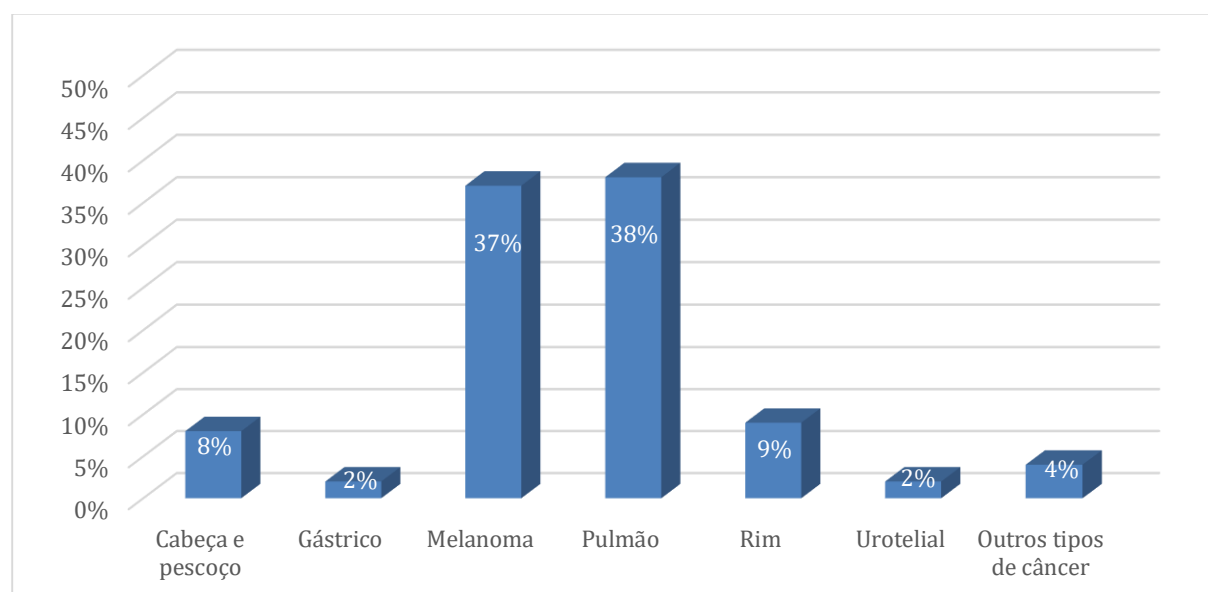
				refratário.		antineoplásico.
Linger et al., (2021)	Média de 64 anos	69,5% masculino 30,5% feminino	Estados Unidos	Melanoma, células de Merkel e carcinoma de células renais	NR	História de doença autoimune: doença reumatológica (1,7%), endócrina (1,7%), musculoesquelética (1,1%), gastrointestinal (2,8%), hematológica (0,6%) w dermatológica (06%)

NR = Não relatado

Tabela 4 - Terapias combinadas com inibidores de checkpoint imunológico

Autor (ano)	Duplo bloqueio <i>checkpoint</i>	Combinação com quimioterapia
Kou <i>et al.</i> (2022)	Não	Sim
Russi <i>et al.</i> (2017)	Não	Não
Renna <i>et al.</i> (2019)	Sim	Sim
Saito <i>et al.</i> (2020)	Não	Não
Meanwatthana <i>et al.</i> (2022)	Sim	Não
Kamta, Magruder e Hymel (2021)	Sim	Não
Kucuk <i>et al.</i> (2020)	Sim	Não
Bayraktar-Ekincioglu e Kucuk (2018)	Sim	Não
Linger <i>et al.</i> (2021)	Não	Não

O câncer de pulmão foi relatado em sete dos nove, e o melanoma, em seis estudos – em outros dois estudos relataram apenas câncer de pele (KAMTA; MAGRUDER; HYMEL, 2021; MEANWATTHANA *et al.*, 2022), não especificando se era melanoma ou não melanoma. A Figura 14 apresenta os tipos de câncer tratados com ICIs nos estudos incluídos, também considerando número de pacientes.

Figura 14 - Tipos de câncer tratados com inibidores de checkpoint imunológico nos estudos

Observou-se também que nos estudos incluídos não estiveram presentes casos de pacientes com diagnóstico de câncer de mama triplo negativo, cervical, endometrial, trato biliar e linfoma de grandes células B – apesar de em um dos estudos relatar a inclusão de um caso de linfoma (SAITO *et al.*, 2020), porém não especificou o tipo – mesmo esses sendo tipos de câncer com indicação para tratamento com ICIs.

Mais da metade dos estudos não relatou o estágio da doença em que os pacientes se encontravam, apenas dois estudos especificaram que o estágio do câncer era metastático (KOU *et al.*, 2022; RUSSI *et al.*, 2017) e outro estudo informou que 64,8% dos casos avaliados eram estágio IV e 35,2% estágio III (MEANWATTHANA *et al.*, 2022).

Mais da metade dos estudos destacou que os pacientes possuíam algumas particularidades antes do início do tratamento com os ICIs. Quatro estudos informaram a existência de algumas comorbidades apresentadas pelos participantes, como por exemplo doença de Crohn, lúpus eritematoso, diabetes mellitus, hipertensão, hiperlipidemia, doença pulmonar obstrutiva crônica, dentre outras (KUCUK *et al.*, 2020; LINGER *et al.*, 2021; MEANWATTHANA *et al.*, 2022; RENNA *et al.*, 2019). Um dos estudos informou que um participante tinha histórico de insuficiência de suprarrenal devido terapia anterior com pembrolizumabe (RENNAN *et al.*, 2019). Dois estudos destacaram que alguns pacientes faziam uso de medicamentos de uso contínuo antes de iniciarem o tratamento com ICI, como corticoides, antibióticos, inibidor da bomba de prótons, antagonista H2 e antiinflamatório não esteroide (KOU *et al.*, 2022; KUCUK *et al.*, 2020). E um estudo informou se os participantes eram fumantes, se consumiam bebidas alcoólicas, se possuíam algum tipo de alergia ou se faziam uso de produtos fitoterápicos (BAYRAKTAR-EKINCIOGLU; KUCUK, 2018). Os demais estudos não relataram qualquer comorbidade ou particularidade entre os participantes dos estudos.

5.2. Principais eventos adversos ocasionados pelos ICIs

Nos estudos analisados foi identificada a ocorrência de eventos adversos gerais e imunorrelacionados. Os eventos adversos (EAs) gerais que mais apareceram relatados nos estudos foram náusea, vômito, diarreia e fadiga; e os irEAs mais frequentes nos estudos foram pneumonite, hepatite / hepatotoxicidade, disfunção da tireoide, colite e dermatite. Cinco estudos classificaram os EAs quanto ao grau de gravidade e dois estudos informaram sobre o tempo do início do tratamento com ICI até o início dos EAs, sendo que um deles foi específico quanto ao tempo – aproximadamente 42 dias após a primeira aplicação do ICI (MEANWATTHANA *et al.*, 2022) e outro estudo apenas relatou que a disfunção da tireoide pode aparecer após o término do tratamento (KOU *et al.*, 2022).

Conforme observado na Tabela 5, somente um estudo relatou a posologia do ICI utilizado – Ipilimumabe 3 mg/kg durante 4 ciclos a cada 3 semanas (RUSSI *et al.*, 2017).

Com relação ao manejo dos eventos adversos e as intervenções realizadas no tratamento, observou-se que em alguns casos foi necessário suspender ou descontinuar o tratamento com o ICI, como no estudo de Russi *et al.* (2017) que 40% dos participantes não concluíram o tratamento devido toxicidade. Em outro estudo, seis participantes tiveram a terapia com ICI suspensa temporariamente devido suspeita de irEA (RENNA *et al.*, 2019). No estudo de Meanwatthana *et al.* (2022) dois participantes precisaram descontinuar permanentemente o tratamento com ICI devido toxicidade grave. E no estudo de Kou *et al.* (2022) houve a necessidade de descontinuar algum medicamento, porém não foi especificado qual o medicamento.

A utilização de outros medicamentos também foi necessária em alguns casos para manejo das toxicidades apresentadas. Em um dos estudos três participantes precisaram iniciar terapia com glicocorticóide devido toxicidade potencialmente grave (RENNA *et al.*, 2019). Em outro estudo, 46,7% dos casos também necessitaram desse tipo de terapia. Nesse mesmo estudo, dois casos – um de colite e outro de hepatite graves – necessitaram iniciar terapia com o imunossupressor micofenolato de mofetila e sete casos precisaram ser tratados com levotiroxina devido hipotireoidismo após terapia com ICI (MEANWATTHANA *et al.*, 2022).

Em dois estudos, alguns pacientes necessitaram de hospitalização ou foram encaminhados diretamente ao serviço de emergência para avaliação urgente devido suspeita de irEAs (LINGER *et al.*, 2021; RENNA *et al.*, 2019).

Cinco estudos contaram com a participação do farmacêutico para o manejo dos EAs, através da identificação de alguns eventos adversos e encaminhamento para o médico assistente do paciente e outros especialistas para avaliação clínica mais detalhada (KAMTA; MAGRUDER; HYMEL, 2021; KUCUK *et al.*, 2020; MEANWATTHANA *et al.*, 2022; RENNA *et al.*, 2019; SAITO *et al.*, 2020).

Alguns estudos apresentaram o farmacêutico com um papel fundamental para recomendações relacionadas à terapia, como sinalização de necessidade de ajuste de dose de algum medicamento (KAMTA; MAGRUDER; HYMEL, 2021; KOU *et al.*, 2022; KUCUK *et al.*, 2020), recomendação de exames (LINGER *et al.*, 2021; SAITO *et al.*, 2020), inclusão de medicamento para manejo de alguns sintomas (KAMTA; MAGRUDER; HYMEL, 2021; KOU *et al.*, 2022; LINGER *et al.*, 2021; MEANWATTHANA *et al.*, 2022; SAITO *et al.*, 2020), orientação aos pacientes e cuidadores quanto à utilização correta dos medicamentos de suporte, bem como quanto à detecção dos sinais e sintomas dos EAs e a importância da identificação precoce (KUCUK *et al.*, 2020; LINGER *et al.*, 2021).

Quanto ao desfecho dos EAs, após os manejos e intervenções realizadas pelos farmacêuticos, observou-se que mais da metade dos estudos destacaram essa informação, enquanto três não detalharam o desfecho dos eventos ocorridos. O estudo de Kamta, Magruder e Hymel (2021), apesar de especificar as intervenções farmacêuticas realizadas para manejo dos EAs de forma bem detalhada, considerando as recomendações realizadas pelo farmacêutico com base no grau de gravidade das toxicidades, ele não apresentou o desfecho dos eventos adversos, trazendo, dessa forma, um alerta para a necessidade e importância do registro das intervenções farmacêuticas, mas também do resultado gerado para o paciente.

Um dos cinco estudos que apresentou o desfecho especificou que houve uma redução significativa nos eventos relacionados à náusea, constipação, diarreia e mielosupressão (KOU *et al.*, 2022), e outro estudo informou que foi possível detectar e tratar de forma precoce os eventos adversos, contudo não apresentou o desfecho dos pacientes que necessitaram de internação hospitalar (RENNAL *et al.*, 2019).

Outros estudos apresentaram de forma mais detalhada o resultado dos manejos e intervenções realizados. Como é o caso do estudo de Kucuk *et al.* (2020) que contou com as intervenções do farmacêutico, não só a nível de prescritor e medicamento, como também a nível de paciente, proporcionando a resolução de 67% dos EAs relacionados a medicamentos.

Saito *et al.* (2020) destacou que a taxa de melhora dos sintomas dos irEAs foi de 70% após as intervenções do farmacêutico, ressaltando que grande parte dos casos que apresentaram irEA o farmacêutico recomendou a inclusão de algum medicamento para manejo dos sintomas. E Meanwatthana *et al.* (2022) também relatou que, após as recomendações farmacêuticas, dentre elas a adição de medicamento para manejo de EA, todos os irEAs retornaram para o seu nível basal.

Tabela 5 - Toxicidades apresentadas pelos inibidores de checkpoint imunológico

Autor (ano)	ICI	Posologia	Eventos Adversos Ocasionados	Graduação do CTCAE	Tempo de tratamento até início dos EAs	Intervenção ou Manejo realizado	Desfecho do Evento Adverso
Kou <i>et al.</i> , (2022)	Toripalimabe	NR	Náusea Vômito Constipação Diarreia Mielossupressão Pneumonite Artralgia Hepatotoxicidade Disfunção da tireoide	Na fase 1 do estudo, os três principais EAs grau < 2 e ≥ 2 foram: mielossupressão, náusea e constipação. Na fase 2 do estudo, os três principais EAs grau < 2 foram: náusea, mielossupressão e disfunção da tireoide e ≥ 2 foram: vômitos, mielossupressão e náuseas.	A disfunção tireoidiana pode não aparecer até após a conclusão do tratamento com ICI.	* Descontinuação de algum medicamento (antineoplásico ou não) * Modificação de medicamento * Ajuste de dose de medicamento * Adição de algum medicamento	Redução significativa em relação à náusea, constipação, diarreia e mielossupressão
Russi <i>et al.</i> , (2017)	Ipilimumabe	3 mg/kg por 4 ciclos a cada 3 semanas	Eventos adversos comuns: cutâneo (prurido e eritema) e gastrointestinal (diarreia, principalmente)	* Nenhum evento de grau 4 foi registrado; * Três dos oito pacientes que apresentaram toxicidade de alto grau precisaram interromper o tratamento com ICI por esse motivo.	NR	* 26 pacientes não completaram os 4 ciclos planejados: 40% devido progressão de doença, 40% devido toxicidade e 20% devido morte por progressão de doença.	NR
Renna <i>et al.</i> , (2019)	Atezolizumabe Durvalumabe Nivolumabe Pembrolizumabe Ipilimumabe + Nivolumabe Carboplatina +	NR	* Fadiga, náuseas e vômitos * 11 foram considerados suspeitos de irEAs, incluindo tireoidite, colite, dermatite, artrite, pneumonite, hepatite,	NR	NR	* 06 pacientes com suspeita de irEAs precisaram suspender temporariamente a terapia com ICI; * 03 pacientes registraram eventos adversos potencialmente graves,	Deteção e tratamento precoce dos EAs

	Pemetrexede + Pembrolizumabe		hipofisite e insuficiência de suprarenal. Em 09 casos de suspeita de irEAs, os pacientes estavam em tratamento com inibidor de PD-1 ou PD-L1. * 01 paciente apresentou reação infusional; * 01 paciente com suspeita de pneumonite foi diagnosticado com pneumonite por radiação, embora não foi descartada a possibilidade de toxicidade do ICI.			necessitando de terapia com corticoide; * Os pacientes que apresentaram tireoidite, insuficiência adrenal e/ou hipofisite precisaram de consulta com endocrinologista; * 03 hospitalizações foram secundárias a suspeita de irEAs.	
Saito <i>et al.</i> , (2020)	Nivolumabe Pembrolizumabe Atezolizumabe Durvalumabe Ipilimumabe Avelumabe	NR	Toxicidade cutânea (68%), estomatite (8%), disfunção da tireoide e sintomas digestivos (4%)	NR	NR	Intervenções farmacêuticas: recomendação de medicamentos (81,1%), recomendação de exames (10,8%) e encaminhamento para consulta com especialista (8,1%).	A taxa de melhoria dos sintomas de irEA por recomendações medicamentosas foi de 70%.
Meanwatthana <i>et al.</i> , (2022)	Ipilimumabe Nivolumabe Pembrolizumabe	NR	* 49,5% dos pacientes apresentaram irEAs, ocorrendo em 45	20,89% dos EAs foram classificados como graus 3 ou 4	Média foi de 42 dias após a administração da primeira dose do	* 46,7% dos casos de irEAs foram prescritos corticoides; * Encaminhamento	Após o manejo dos irEAs, todos os casos foram

	Atezolizumabe		pacientes com 67 eventos: alterações endócrinas, diarreia, toxicidade cutânea, colite, pneumonite, toxicidade hepática, renal, sistema nervoso. * 29,5% afetaram o sistema endócrino; * Nivolumabe contribuiu com 32,83% da ocorrência de irEAs.		ICI (1 a 345 dias)	farmacêutico para outros profissionais de saúde e sugestão de interrupção de tratamento com ICI (02 de 45 casos); * Recomendação farmacêutica de necessidade de tratamento adicional (34 de 45 casos); * 02 casos de irEAs relataram o uso concomitante do imunossupressor micofenolato de mofetila para colite grave e hepatite; * 07 casos hipotireoidismo foram tratados com levotiroxina; * Apenas 02 casos levaram à descontinuação permanente do ICI: uma pneumonite devido o atezolizumabe e uma hepatite grave devido o pembrolizumabe.	revertidos às condições basais. Não houve mortes relacionadas aos irEAs.
Kamta, Magruder e Hymel, (2021)	Pembrolizumabe Nivolumabe Durvalumabe Atezolizumabe Cemiplimabe	NR	Pneumonite (5 confirmados e 7 suspeitos) Colite (3 confirmados e 1 suspeito)	11 pacientes tiveram irEAs diagnosticado, sendo um total de 12 irEAs relatados: * Grau 2 = 5 * Grau 3 = 6	NR	* Recomendação farmacêutica para consulta com médico assistente - onco/hematologista (pneumonite grau 2 e 3,	NR

	Ipilimumabe		Hepatite (1 confirmado e 1 suspeito) Neuropatia (1 confirmado e 1 suspeito) Hiperglicemia (1 confirmado e 1 suspeito) Hipofisite (1 confirmado) Anemia (1 suspeito) Trombocitopenia (1 suspeito) Hipotireoidismo (2 suspeito)	* Grau 4 = 1 13 pacientes tiveram suspeita de irEAs que não foram formalmente confirmados, sendo um total de 15 irEAs relatados: * Grau 1 = 1 * Grau 2 = 7 * Grau 3 = 6 * Grau 4 = 1		hepatite grau 2, colite e hipofisite grau 3); * Recomendação farmacêutica para uso de prednisona 1mg/kg/dia (pneumonite grau 2, neuropatia grau 2); * Recomendação farmacêutica para uso de metilprednisolona 1mg/kg em bolus (pneumonite grau 2 e 3, colite grau 3, anemia e trombocitopenia grau 3); * Recomendação farmacêutica para uso de Infliximabe 5mg/kg (colite grau 3); * Aumentar a dose de prednisona para 0,5mg/kg/dia (hepatite grau 2); * Recomendação farmacêutica para uso de loperamida se necessário (colite grau 3); * Recomendação farmacêutica para uso de levotiroxina 125mcg diariamente (hipotireoidismo grau 2)	
--	-------------	--	--	--	--	---	--

Kucuk <i>et al.</i> , (2020)	Nivolumabe Ipilimumabe Pembrolizumabe	NR	Disfunção da tireoide, trombose da veia porta, toxicidade ocular.	NR	NR	* Intervenções realizadas a nível do prescritor, a nível do medicamento e a nível do paciente. * Encaminhamento do paciente para o médico assistente devido eventos adversos a medicamentos. * Orientação aos familiares / cuidadores e paciente sobre efeitos secundários da quimioterapia e/ou imunoterapia e utilização de medicamentos de suporte; * Intervenções relacionadas a alteração de dose, alteração na instrução de utilização dos medicamentos, suspensão da terapia medicamentosa e início de nova terapia medicamentosa.	* 67% dos PRMs relacionados com eventos adversos a medicamentos foram resolvidos, 8% foram parcialmente resolvidos, 22% ficaram com pendência de resolução e 3% desfecho desconhecido.
Bayraktar-Ekincioglu e Kucuk, (2018)	Ipilimumabe Nivolumabe Pembrolizumabe	NR	Vômitos, alterações do paladar, alteração dos sentidos, alopecia, fadiga, alteração de humor, ansiedade, deficiência auditiva e reação alérgica.	NR	NR	NR	NR

Linger et al., (2021)	Nivolumabe Avelumabe	NR	Gastrointestinal (24%), pulmonar (11%), dermatológico (30%), musculoesquelético (12%), endócrino (21%) e outros (2%)	98,4% classificados como graus 1 ou 2	NR	* Reposição de prescrição de medicamentos (1,2%); * Atualização do perfil medicamentoso (18,8%); * Alteração de horário (3,3%); * Orientação sobre medicamentos (14,3%); * Dispensação de medicamentos para irEAs (4%); * Prescrição de medicamentos para: reposição tireoidiana, agentes tópicos, corticoides sistêmicos, antidiarreicos (8,7%); * Visita de acompanhamento (6,3%); * Encaminhado para serviço de emergência (0,7%); * Exames laboratoriais recomendados para monitoramento de irEAs (3,3%); * Novos exames de imagens para irEAs (3,1%); * Atraso na terapia (1,4%); * Terapia descontinuada (1,6%);	Terapia descontinuada devido EAs (10%), com predominância de complicações gastrointestinais
--------------------------	-------------------------	----	---	--	----	---	---

						* Notificação ao médico, mas a dose foi retomada (33,6%)	
--	--	--	--	--	--	--	--

NR = Não relatado

5.3. Atenção farmacêutica no cuidado ao paciente oncológico em tratamento com ICI

As ações dos farmacêuticos relacionadas ao tratamento do paciente oncológico em uso de ICI estiveram direcionadas tanto para a equipe multidisciplinar (médicos, enfermeiros e outros especialistas), para o tratamento medicamentoso, como também para os pacientes, familiares e cuidadores.

Como mostra a Tabela 6, dos nove estudos incluídos, oito relataram a participação do farmacêutico através do fornecimento de orientações sobre o uso correto dos medicamentos para equipe multidisciplinar e pacientes, cuidadores e familiares, assim como informações sobre a identificação e manejo precoce dos sintomas relacionados aos eventos adversos. O estudo de Kamta, Magruder e Hymel (2021) destacou que houve o treinamento de médicos e enfermeiros com relação aos ICIs e os irEAs de forma presencial e escrita, como também toda a equipe de farmacêuticos foi obrigatoriamente treinada, para estarem aptos no reconhecimento dos irEAs causados pelos ICIs, assim como nas orientações relacionadas ao manejo dos sintomas.

Dois estudos relataram a realização da análise da prescrição médica pelo farmacêutico antes da manipulação dos medicamentos, momento em que algumas intervenções a nível de prescritor e medicamento foram realizadas. Um desses estudos destacou que 20% das intervenções farmacêuticas realizadas na prescrição médica foram feitas no momento da análise da prescrição no dia da aplicação do medicamento e, dessas, quatro resultaram em suspensão do tratamento (SAITO *et al.*, 2020).

As consultas farmacêuticas estiveram presentes na maioria dos estudos. Em um deles, a consulta farmacêutica aconteceu de forma ambulatorial, por um período de até seis meses após a alta hospitalar do paciente, sendo realizada através de ligação telefônica ou via aplicativo de mensagens instantâneas (KOU *et al.*, 2022).

Em outro estudo, cada paciente teve uma consulta inicial que ocorreu de forma presencial e antes da primeira administração do ICI para orientação sobre sinais e sintomas dos irEAs, e teve, pelo menos, uma consulta de acompanhamento, que foi realizada por chamada telefônica, sendo a primeira 9 dias após a primeira aplicação do ICI e as demais no intervalo de 7 a 10 dias

após cada aplicação, durante os primeiros três ciclos de tratamento e, posteriormente, as consultas foram realizadas a cada dois ciclos, para avaliação de toxicidade e educação continuada (RENNA *et al.*, 2019).

O estudo de Kucuk *et al.* (2020) destacou a realização de consultas farmacêuticas iniciais e de acompanhamento durante um período de três meses, onde na consulta inicial eram coletados dados gerais sobre o paciente e a farmacoterapia utilizada, e nas consultas de acompanhamento, que eram realizadas a cada ciclo de tratamento, era feita uma análise dos registros médicos do paciente, assim como uma investigação em busca de identificar problemas relacionados a medicamentos.

Outros dois estudos que, apresentaram a consulta como uma atividade desenvolvida pelo farmacêutico, mensuraram o tempo médio para a realização de cada consulta, de aproximadamente 30 minutos (KAMTA; MAGRUDER; HYMEL, 2021; LINGER *et al.*, 2021) e o estudo de Bayraktar-Ekincioglu e Kucuk (2018) informou a realização de consultas farmacêuticas, porém não detalhou como as mesmas eram realizadas, mencionando apenas que os eventos adversos relacionados a medicamentos eram identificados, avaliados e classificados conforme os critérios do CTCAE.

Por meio das consultas farmacêuticas foram identificados problemas relacionados a medicamentos, como, por exemplo, presença de eventos adversos gerais e imunorrelacionados, não adesão ao tratamento de uso contínuo, necessidade de uma avaliação clínica mais detalhada do médico assistente ou de algum especialista, necessidade de realização de algum exame, de adição de algum medicamento na terapia do paciente e de ajuste ou modificação da terapia. Também foi possível obter informações e identificar PRMs através da realização da conciliação medicamentosa.

A partir da identificação dos PRMs condutas foram tomadas pelo farmacêutico, como graduação das toxicidades com base na gravidade dos sintomas, fornecimento de informações sobre os medicamentos para os pacientes e/ou cuidadores e familiares, orientação para a adoção de alguma medida não farmacológica (como mudança no estilo de vida, na dieta), orientação quanto à importância do comparecimento regular para o tratamento e acompanhamento, recomendação de medicamentos isentos de prescrição, recomendação de exames para avaliação e monitoramento das toxicidades,

encaminhamento para retorno ao médico assistente ou para avaliação de um especialista ou, em casos mais graves, para um serviço hospitalar.

Com relação à graduação das toxicidades com base na gravidade dos sintomas, apesar de ser uma ação essencial para a definição da conduta a ser adotada, nem todos os estudos relataram a realização dessa classificação. Um dos estudos apenas relatou que realizou a classificação da gravidade das toxicidades com base nos critérios do CTCAE versão 2, porém não descreveu o resultado encontrado (BAYRAKTAR-EKINCIOGLU; KUCUK, 2018). Já o estudo de Meanwatthana *et al.* (2022) destacou que utilizou as diretrizes do NCCN (do inglês: “*National Comprehensive Cancer Network*”) para classificar os irEAs quanto à gravidade. E outros dois estudos também utilizaram os critérios do CTCAE, porém numa versão mais atualizada, a versão 4.0 (RENNA *et al.*, 2019; SAITO *et al.*, 2020).

Somente três estudos mencionaram a realização da conciliação medicamentosa pelo farmacêutico (KOU *et al.*, 2022; KUCUK *et al.*, 2020; RENNA *et al.*, 2019). Assim como somente um dos nove estudos destacou que o farmacêutico foi o profissional que realizou a manipulação dos medicamentos (SAITO *et al.*, 2020).

Além da parte assistencial, no estudo de Russi *et al.* (2017) foi possível identificar a atenção farmacêutica relacionada à área de análise de custos e farmacoeconomia através do gerenciamento dos dias específicos para manipulação de cada medicamento e protocolo, visando redução de desperdício.

Os farmacêuticos utilizaram diversas ferramentas e estratégias para a realização do monitoramento farmacoterapêutico dos pacientes oncológicos em tratamento com ICIs. Em um dos estudos observou-se a participação nas rondas multidisciplinares nas enfermarias como uma estratégia para o acompanhamento farmacêutico dos pacientes, sendo esse um momento de interação e discussão dos casos clínicos diretamente com os demais membros da equipe multidisciplinar. Nesse mesmo estudo é possível verificar que o farmacêutico utilizou também a validação da prescrição médica para a identificação de ajustes necessários na terapia, como também para verificação das interações medicamentosas (KOU *et al.*, 2022).

No estudo de Renna *et al.* (2019) foram elaborados cartões de bolso com as informações necessárias para os pacientes com relação ao contato com a

equipe multidisciplinar e orientações sobre o ICI utilizado e os sinais e sintomas dos possíveis eventos adversos causados, como forma de orientar o paciente a identificar de forma precoce a presença de algum EA. Nesse mesmo estudo foram utilizados relatórios via sistema informatizado para notificar os farmacêuticos os casos de pacientes novos para tratamento com ICI, para que a primeira consulta farmacêutica fosse realizada, assim como para sinalizar também com relação ao período para realização das consultas de acompanhamento. Também foi elaborado e utilizado um *checklist* com o passo a passo a ser realizado durante a consulta farmacêutica, buscando uma uniformização no acompanhamento dos pacientes. E para auxiliar na classificação e manejo das toxicidades foi utilizado o guia com os critérios do CTCAE versão 4.0 e com as diretrizes do NCCN.

No estudo de Kamta, Magruder e Hymel (2021), os farmacêuticos elaboraram um documento informativo com as orientações farmacêuticas para a equipe multidisciplinar sobre os ICIs e os irEAs, assim como foi preparado um módulo de treinamento online para todos os farmacêuticos da equipe sobre as terapias com ICIs e a identificação e manejo dos irEAs, além de ter sido elaborado um algoritmo para direcionamento das recomendações de tratamento dos irEAs com base nas diretrizes, no tipo e na gravidade dos sintomas.

E no estudo de Kucuk *et al.* (2020) os farmacêuticos utilizaram o módulo *Pharmaceutical Care Network Europe* (PCNE) versão 7 para categorizar os problemas relacionados a medicamentos identificados durante as consultas farmacêuticas.

Tabela 6 - Atenção farmacêutica aos pacientes oncológicos em tratamento com inibidores de checkpoint imunológico

Autor (ano)	ICIs	Eventos Adversos Ocorridos	Atenção Farmacêutica Realizada	Ferramentas utilizadas pelo farmacêutico
Kou <i>et al.</i> , (2022)	Toripalimabe	Náusea Vômito Constipação Diarreia Mielossupressão Pneumonite Artralgia Hepatotoxicidade Disfunção da tireoide	* 67 intervenções farmacêuticas em 30 pacientes; * Fornecimento de informações sobre os medicamentos aos médicos e enfermeiros; * Acompanhamento dos pacientes através de consulta ambulatorial mensal ou por meio de ligações e/ou aplicativo de mensagens instantâneas durante 6 meses após a alta hospitalar – com foco na identificação de sinais ou sintomas que sugerem algum EA (exemplos: perturbação da marcha, dispneia, tosse seca, respiração ofegante, taquicardia, dor de cabeça, fadiga, redução da acuidade visual) que podem sugerir artralgia, pneumonite, hipofisite e outros. * Recomendações para suspensão, modificação e adição de medicamento (40,3% para suspensão, 14,9% para modificação e 25,4% para adição). Os médicos aceitaram 97% dessas intervenções; * 58 recomendações não farmacológicas: mudança no estilo de vida, dieta, orientação quanto à importância de comparecer	* Conciliação medicamentosa; * Identificação de interações medicamentosas; * Participação de rondas multidisciplinares nas enfermarias; * Validação de prescrição médica; * Monitoramento de eventos adversos; * Acompanhamento de exames laboratoriais; * Consulta farmacêutica aos pacientes e/ou cuidadores.

			regularmente para os acompanhamentos e adesão ao tratamento.	
Russi <i>et al.</i> , (2017)	Ipilimumabe	Eventos adversos comuns: cutâneo (prurido e eritema) e gastrointestinal (diarreia, principalmente)	* Farmacoeconomia – gerenciamento da manipulação dos medicamentos conforme dia estabelecido; * Análise de custo do Ipilimumabe com relação ao que teria sido gasto com o que realmente foi gasto, em virtude da farmacoeconomia.	* Análise do prontuário médico; * Análise financeira.
Renna <i>et al.</i> , (2019)	Atezolizumabe Durvalumabe Nivolumabe Pembrolizumabe Ipilimumabe + Nivolumabe Carboplatina + Pemetrexede + Pembrolizumabe	* Fadiga, náuseas e vômitos * 11 foram considerados suspeitos de irEAs, incluindo tireoidite, colite, dermatite, artrite, pneumonite, hepatite, hipofisite e insuficiência de suprarenal. Em 09 casos de suspeita de irEAs, os pacientes estavam em tratamento com inibidor de PD-1 ou PD-L1. * 01 paciente apresentou reação infusional; * 01 paciente com suspeita de pneumonite foi diagnosticado com pneumonite por radiação, embora não sendo possível excluir a toxicidade do ICI.	* Consulta inicial (de primeira vez): realizada, pelo menos, uma consulta inicial e foi feita orientação ao paciente / cuidador / família sobre sinais e sintomas dos irEAs e quando procurar assistência médica, aconteceu presencialmente e antes da primeira administração do ICI. * Consultas de acompanhamento: em média, a primeira consulta de acompanhamento aconteceu 9 dias após a primeira administração do ICI, e as demais foram realizadas no intervalo de 7 a 10 dias após cada administração do ICI nos três primeiros ciclos e, posteriormente, de dois em dois ciclos – as consultas que ocorreram fora desse intervalo foram devido hospitalização ou se algum paciente não retornou o telefonema do farmacêutico. Pelo menos uma consulta de acompanhamento foi	* Consultas farmacêuticas (contato do farmacêutico com o paciente); * Cartões de bolso com informações gerais de contato com a equipe, informações sobre o ICI utilizado e os sinais e sintomas dos irEAs; * Conciliação medicamentosa (revisão da lista de medicamentos utilizados pelo paciente de uso contínuo); * Critérios do CTCAE 4.0 para avaliação e graduação das toxicidades e diretrizes do NCCN e da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) para manejo; * Relatórios de registro eletrônico de saúde compartilhados entre os farmacêuticos da clínica de oncologia; * Relatórios para notificar os farmacêuticos dos novos pacientes que iniciavam a terapia com ICI, sinalizando para o farmacêutico que uma consulta inicial deveria ser realizada; * Relatório de acompanhamento dos pacientes que continuavam a terapia com ICI, notificando os farmacêuticos o período em que a consulta de

			realizada por paciente A consulta de acompanhamento foi realizada por chamada telefônica, para avaliação de toxicidades e educação continuada. Quando uma toxicidade foi identificada a conduta estabelecida foi: * Para toxicidade grau 1 – o farmacêutico fez recomendações não farmacológicas e farmacológicas de venda livre com base no julgamento clínico; * Para toxicidade a partir de grau 2 – o médico assistente foi contatado para uma avaliação mais detalhada; * Para pacientes com irEAs, os farmacêuticos confirmaram a redução gradativa dos esteroides e avaliaram a necessidade de medicamentos de suporte. Todas as receitas necessárias foram feitas pelo médico; * Todas as consultas farmacêuticas foram documentadas em relatório eletrônico e enviadas para o médico assistente para revisão; * Foram realizados 141 encontros de acompanhamento pelos farmacêuticos; * 34 intervenções farmacêuticas em 26 pacientes (55%) foram realizadas, sendo sinalização de escalonamento de dose de medicamento (notificação para o médico), conciliação medicamentosa, recomendações não	acompanhamento deveria ser realizada; * <i>Checklist</i> para ser realizado em cada consulta, para garantir que todos os pacientes recebessem educação e avaliação da toxicidade; * Modelos de relatórios padronizados para documentação do farmacêutico; * Treinamentos para os farmacêuticos oncológicos para demonstrar e padronizar o método para realizar as consultas iniciais e de acompanhamento; * Documentos informando os passos necessários para realizar as consultas farmacêuticas; * Informativo para a equipe multidisciplinar quanto ao novo fluxo de trabalho realizado pelo farmacêutico.
--	--	--	--	---

			farmacológicas ou recomendação de medicamentos de suporte de venda livre; * Encaminhamento para o médico assistente; em um dos casos, o médico identificou que o paciente necessitava de internamento hospitalar por outras razões que não os irEAs.	
Saito <i>et al.</i>, (2020)	Nivolumabe Pembrolizumabe Atezolizumabe Durvalumabe Ipilimumabe Avelumabe	Toxicidade cutânea (68%), estomatite (8%), disfunção da tireoide e sistema gastrointestinal (4%)	* 429 intervenções realizadas pelos farmacêuticos; * Recomendações de medicamentos para atenuar sintomas relacionados aos irEAs, recomendação de exames e encaminhamento para especialista; * 20% das intervenções farmacêuticas foram no momento da validação da prescrição médica no dia da administração do medicamento que resultaram em quatro suspensões do tratamento; * A maioria das recomendações farmacêuticas foram adotadas. 86,5% das intervenções realizadas na prescrição foram aceitas pelos médicos (37,7% no dia da administração); * Avaliação e graduação dos eventos adversos relacionados a medicamentos; * Manipulação do medicamento; * Orientação farmacêutica (2625 orientações realizadas = 73% dos	* Validação da prescrição médica; * Critérios do CTCAE versão 4.0

			pacientes foram orientados pelo farmacêutico).	
Meanwatthana <i>et al.</i> , (2022)	Ipilimumabe Nivolumabe Pembrolizumabe Atezolizumabe	* 49,5% dos pacientes apresentaram irEAs: alterações endócrinas, diarreia, toxicidade cutânea, colite, pneumonite, toxicidade hepática, renal, sistema nervoso. * 29,5% afetaram o sistema endócrino; * 02 casos de irEAs relataram o uso concomitante do imunossupressor micofenolato de mofetila para colite grave e hepatite; * 02 casos levaram à descontinuação permanente do ICI: uma pneumonite devido o atezolizumabe e uma hepatite grave devido o pembrolizumabe.	* Encaminhamento farmacêutico para outros profissionais de saúde e sugestão de interrupção de tratamento com ICI feito ao médico assistente (02 de 45 casos); * Recomendação farmacêutica de necessidade de tratamento adicional (34 de 45 casos); * Aconselhamento dos pacientes quanto aos potenciais eventos adversos do tratamento, incluindo os causados pelo ICIs	* Orientação farmacêutica aos pacientes. * Diretrizes do NCCN para classificação dos irEAs quanto à gravidade
Kamta, Magruder e Hymel, (2021)	Pembrolizumabe Nivolumabe Durvalumabe Atezolizumabe Cemiplimabe Ipilimumabe	Pneumonite, colite, hepatite, neuropatia, hipofisite, hiperglicemia.	* Realização de consultas farmacêuticas; * Encaminhamento farmacêutico para médico assistente; * 33% dos pacientes necessitaram de intervenção farmacêutica para suspeita de irEAs; * Recomendação farmacêutica para início de tratamento com corticoide; * Recomendação farmacêutica para inclusão de medicamento de suporte de venda livre; * Recomendação farmacêutica para reposição hormonal tireoidiano;	* Consulta farmacêutica (tempo médio para realização da consulta inicial: 29 minutos) * Documento informativo impresso com orientações farmacêuticas para a equipe multidisciplinar sobre os ICIs e irEAs; * Módulo de treinamento online para os farmacêuticos sobre as terapias com ICIs, identificação dos irEAs e manejos sugeridos; * Algoritmos de diagrama de fluxo para direcionar as recomendações de tratamento dos irEAs com base nas diretrizes, tipo e gravidade.

			* No total, 51% das intervenções farmacêuticas foram aceitas pelo médico assistente; * Das recomendações para início de terapia com corticoide, 50% foram aceitas; * Dos encaminhamentos para consulta com o médico assistente, a taxa de adesão foi acima de 70%; * Orientação à equipe multidisciplinar (médicos e enfermeiros da emergência) presencial e escrita sobre os ICIs e irEAs; * Treinamento de todos os farmacêuticos obrigatório sobre ICIs e irEAs.	
Kucuk <i>et al.</i> , (2020)	Nivolumabe Ipilimumabe Pembrolizumabe	Disfunção da tireoide, trombose da veia porta, toxicidade ocular.	* 274 consultas foram realizadas pelo farmacêutico, dentre consulta inicial e de acompanhamento durante três meses (média de 5 consultas por paciente): - Consulta inicial: coleta de dados sobre idade, peso, sexo, diagnóstico de câncer, outras comorbidades e medicamentos utilizados de forma contínua. - Consultas de acompanhamento a cada ciclo de tratamento do paciente na clínica durante o período do estudo: análise dos registros médicos do paciente pelo farmacêutico, perguntas sobre o estado de saúde e a	* <i>Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) v.7</i> - para categorizar os PRMs identificados – constam três domínios para os PRMs, oito domínios para as causas dos problemas, cinco domínios para as intervenções planejadas (incluindo "sem intervenção"), três domínios para a aceitação da intervenção e quatro domínios para o resultado das intervenções (incluindo "estado desconhecido"). * Registro da aceitação ou rejeição das recomendações farmacêuticas pelo médico assistente.

			terapêutica medicamentosa, realizado durante o momento da infusão do medicamento – para identificar possíveis PRMs. Quando identificado algum PRM, foi documentado e sugerido uma intervenção adequada ao médico assistente do paciente; * Informação sobre medicamentos fornecida a pacientes e enfermeiros; * 105 PRMs foram identificados (60% estavam diretamente relacionados ao tratamento antineoplásico – desses, 54% era eventos relacionados a medicamentos); * 149 intervenções realizadas pelo farmacêutico: 5% a nível de prescritor, 15% a nível de medicamento, 62% a nível de paciente, 9% outras intervenções ou atividades e 8% das intervenções foram classificadas como “nenhuma intervenção necessária”; * 96% das intervenções farmacêuticas foram aceitas e implementadas.	
Bayraktar-Ekincioglu e Kucuk, (2018)	Ipilimumabe Nivolumabe Pembrolizumabe	Vômitos, alterações do paladar, alteração dos sentidos, alopecia, fadiga, alteração de humor, ansiedade, deficiência auditiva e reação alérgica.	* Realização de 204 consultas farmacêuticas; * 5508 avaliações e classificações dos eventos adversos aos medicamentos pelo farmacêutico clínico com base no CTCAE v.2 durante 6 meses de acompanhamento.	* A versão adaptada dos critérios de toxicidade do <i>National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)</i> versão 2

Linger et al., (2021)	Nivolumabe Avelumabe	Gastrointestinal (24%), pulmonar (11%), dermatológico (30%), musculoesquelético (12%), endócrino (21%) e outros (2%)	* Monitoramento farmacoterapêutico e avaliação de toxicidade via ligação telefônica	* Chamadas telefônicas e <i>checklist</i> de verificação de toxicidade de irEAs estruturada por sintomas específicos para cada órgão e/ou sistema específico
--------------------------	-------------------------	--	---	--

NR = Não relatado

6. DISCUSSÃO

As atribuições do farmacêutico no cuidado ao paciente encontram-se em constante evolução, adequando-se aos diversos perfis de pacientes, dentre eles o paciente oncológico.

Este trabalho destaca o perfil do paciente oncológico em tratamento com inibidores de *checkpoint* imunológico, assim como as principais toxicidades causadas por essa classe de medicamentos e os manejos realizados, e a partir desse ponto, mostra a atuação do farmacêutico no cuidado do paciente e as ferramentas e estratégias utilizadas para a realização desse cuidado.

Os ICIs são opções de tratamento promissoras de primeira ou segunda linha que podem beneficiar os pacientes com diagnóstico de câncer, contudo podem ocasionar problemas inevitáveis, como os eventos adversos.

O fato de mais da metade dos estudos incluídos neste trabalho apresentarem a média de idade acima de 60 anos demonstra um perfil de pacientes mais idosos acometidos pelo câncer e em tratamento com inibidores de *checkpoint* imunológico e, possivelmente, portadores de outras comorbidades e fazendo uso de diversos medicamentos, ocasionando a polifarmácia. Essa realidade traz uma preocupação a mais para os farmacêuticos, visto que além de se preocuparem com o gerenciamento do tratamento oncológico é necessário atentar para os demais medicamentos utilizados pelos pacientes, devido ao risco em potencial para ocorrência de reações adversas e interações medicamentosas, que podem impactar na adesão e no resultado do tratamento oncológico. Bazrafshani *et al.* (2022) demonstraram essa mesma preocupação quando avaliaram a prevalência da polifarmácia e possíveis interações medicamentosas em pacientes adultos com câncer e identificaram que 60,6% dos pacientes faziam uso de polifarmácia e a prevalência de interações medicamentosas foi de 59,6%, principalmente em pacientes que se encontravam em tratamento com quimioterapia. Dessa forma destacaram que farmacêuticos e equipe multidisciplinar devem estar sempre alerta para esse perfil de paciente e em monitoramento contínuo buscando estratégias para minimizar essa realidade.

Em se tratando de comorbidades e particularidades presentes nos participantes do trabalho, percebe-se a ausência desse dado em três estudos, contudo os demais

preocuparam-se em informá-los. Observa-se, por exemplo, a preexistência em alguns pacientes do diabetes mellitus, esse é um registro importante, principalmente, porque os ICIs podem ocasionar aumento da glicemia. Com isso, diante desses casos é preciso um monitoramento farmacêutico mais efetivo quanto a esse parâmetro para evitar um possível agravamento da condição de saúde. De fato, em 2017, a *Society for Immunotherapy of Cancer (SITC)* estabeleceu o *Toxicity Management Working Group*, que é composto por uma equipe multidisciplinar, incluindo farmacêuticos, para desenvolver recomendações para o gerenciamento dos irEAs. (PUZANOV *et al.*, 2017) Percebe-se, com isso, que o registro das informações sobre comorbidades e particularidades apresentadas pelos pacientes é primordial para direcionar o plano de cuidado farmacêutico de forma personalizada para cada paciente, considerando cada comorbidade e particularidade como um aspecto a ser monitorado e avaliado.

Todos os estudos apresentaram um maior número de participantes do sexo masculino (média de 66,4%), o que está em acordo com os dados do Globocan que mostram que a incidência mundial de câncer tem se apresentado realmente maior no sexo masculino do que no sexo feminino (IARC, 2022).

O perfil de toxicidades dos ICIs apresentado em todos os estudos incluídos foi muito semelhante. As toxicidades gerais dos ICIs se assemelharam muito com as que são apresentadas pelos agentes quimioterápicos (náuseas, vômitos, fadiga e diarreia), sendo possível evidenciar essa característica na revisão elaborada por Feliu *et al.* (2020) sobre as principais toxicidades ocasionadas pelos medicamentos quimioterápicos em pacientes idosos, onde além das toxicidades hematológicas (neutropenia, anemia e trombocitopenia), as principais apresentadas foram náuseas/vômitos, diarreia, mucosite, fadiga, toxicidade cardiovascular, renal, neurológica, dermatológica e ototoxicidade.

Quanto aos irEAs, o perfil entre os estudos incluídos também foi semelhante, principalmente, no que diz respeito à pneumonite, disfunção da tireoide e colite. No entanto, a ausência da posologia dos ICIs na maioria dos estudos (apenas um informou), impossibilitou a avaliação da relação das toxicidades com a dose do ICI, se seriam dose-dependente, por exemplo.

Uma informação que é de extrema importância para o planejamento do cuidado farmacêutico é a classificação dos eventos adversos de acordo com a gravidade, pois

dependendo do grau do sintoma apresentado o manejo poderá ser diferente, assim como a conduta por continuar ou não com a terapia com ICI é influenciada também pela graduação da toxicidade apresentada. Contudo, quatro estudos incluídos neste trabalho não realizaram a graduação dos EAs. O estudo de Renna *et al.* (2019) não apresentou a graduação, porém informou que alguns pacientes necessitaram suspender o tratamento com ICI temporariamente, o que indica que a toxicidade possivelmente era de gravidade moderada. Outros pacientes precisaram iniciar tratamento com corticoide e alguns necessitaram de suporte hospitalar, indicando que é provável que os EAs tenham sido graves ou potencialmente fatais, visto que essa é a conduta recomendada, como por exemplo Chhabra e Kennedy (2021) afirmam que para toxicidades leves ou moderadas (grau 1 ou 2) pode continuar o tratamento ou interromper brevemente e monitorar; e para os casos mais graves ou potencialmente fatais (graus 3 ou 4), recomendam descontinuar o ICI e avaliar a necessidade de suporte hospitalar.

Neste trabalho, cinco estudos relataram o uso de corticoides como uma intervenção farmacêutica para gerenciar irEAs (KAMTA; MAGRUDER; HYMEL, 2021; KOU *et al.*, 2022; LINGER *et al.*, 2021; MEANWATTHANA *et al.*, 2022; RENNA *et al.*, 2019). Medina *et al.* (2020) revisaram o papel dos farmacêuticos no gerenciamento dos irEAs, e as contribuições mais importantes destacadas foram o desenho de um cronograma de redução de corticoides apropriado com base nos irEAs específicos, a reposição das prescrições de corticoides e o monitoramento do uso de imunossupressores em pacientes com irEAs refratários a corticoides.

Conhecer o tempo para o início dos irEAs é importante já que os mesmos podem se manifestar em qualquer momento do tratamento, desde o início como meses após o término do tratamento. A identificação do início da ocorrência dos irEAs pode impactar no desfecho, já que quanto mais precocemente forem detectados, menor a possibilidade de evoluírem para graus mais elevados e melhor será o desfecho. Porém apenas o estudo de Meanwatthana *et al.* (2022) informou esse tempo (média de 42 dias após a primeira administração do ICI), assim como também forneceu uma tabela detalhando o tempo médio para ocorrência de cada irEA independente do grau de gravidade, indicando que os irEAs precisam de um período para se manifestar. A previsão desse tempo para a ocorrência dos irEAs sinaliza para

o farmacêutico o momento propício para realizar a investigação, junto ao paciente, das possíveis toxicidades presentes e para ter a possibilidade de detectá-las precocemente.

Cinco estudos informaram o desfecho dos eventos adversos apresentados pelos pacientes e destacaram que eles reduziram ou melhoraram significativamente após a realização das intervenções farmacêuticas, o que demonstra a importância da atuação do farmacêutico no cuidado direto aos pacientes através da investigação, detecção precoce e manejo dos problemas relacionados aos medicamentos.

A atenção farmacêutica esteve bem presente em todos os estudos. A orientação sobre os medicamentos e as possíveis toxicidades causadas por eles foram realizadas pelos farmacêuticos tanto para pacientes e cuidadores como para os demais profissionais de saúde (enfermeiros, médicos e outros farmacêuticos). O conhecimento sobre os ICIs e os EAs que eles podem ocasionar tornam a equipe assistencial, pacientes e cuidadores preparados para a identificação precoce e tomada de decisão mais efetiva.

A análise dos registros médicos e a validação da prescrição médica realizados pelos farmacêuticos foram essenciais para o conhecimento do quadro clínico dos pacientes, protocolos de tratamento utilizados e definição de plano terapêutico.

A validação farmacêutica da prescrição médica é extremamente necessária que ocorra antes da manipulação dos medicamentos para que seja realizada a conferência do protocolo, intervalo entre os ciclos, doses, diluição, tempo de administração, e em caso de alguma não conformidade, serem realizados os ajustes necessários antes do preparo do medicamento. Apenas o estudo de Saito *et al.* (2020) relatou a manipulação dos medicamentos como atribuição do farmacêutico. Ressalta-se que, no Brasil, desde a publicação da resolução do Conselho Federal de Farmácia (CFF) nº 288 de 1996, tornou-se uma atribuição privativa do farmacêutico a manipulação dos medicamentos antineoplásicos (CFF, 1996), e a resolução do CFF nº 565 de 2012 incluiu, além dos medicamentos antineoplásicos, os demais que possam causar risco ocupacional ao manipulador, os que possuem características de carcinogenicidade, mutagenicidade e/ou teratogenicidade (CFF, 2012).

A análise de custos realizada pelo farmacêutico no estudo de Russi *et al.* (2017), apesar de não ser uma atividade assistencial, repercute diretamente na

assistência aos pacientes visto que os recursos disponibilizados para o tratamento dos pacientes, quando não são geridos de forma adequada, podem impactar nas condições de aquisição e qualidade dos medicamentos. Além do que, no caso específico do estudo, o gerenciamento dos custos estava relacionado com o dia para administração do medicamento Ipilimumabe, agrupando os pacientes para fazerem esse medicamento no mesmo dia, minimizando os resíduos desperdiçados. O estudo realizado por Fasola *et al.* (2014) corrobora essa atividade do farmacêutico demonstrando que a implantação do protocolo para minimização de resíduos de medicamentos com base na programação das quimioterapias por medicamentos e utilizando também o arredondamento de doses reduziu em 45% o desperdício de medicamentos para o serviço de saúde, proporcionando um benefício de contenção de custos com medicamentos.

Durante o processo de atenção farmacêutica, os farmacêuticos tiveram a oportunidade de realizar recomendações de medicamentos considerados de venda livre, os medicamentos isentos de prescrição (MIPs), com base no julgamento clínico, para manejo de algum sintoma apresentado pelos pacientes. No Brasil, a resolução do CFF nº 586 de 2013 permite ao farmacêutico realizar a prescrição de medicamentos e outros produtos com finalidade terapêutica que não exijam prescrição médica (CFF, 2013), e a Instrução Normativa do Ministério da Saúde nº 120 de 2022 (versão mais atualizada) define a lista dos MIPs (ANVISA, 2022), como forma de orientação aos farmacêuticos quanto aos medicamentos que podem ser recomendados e prescritos por eles. Os medicamentos que os farmacêuticos recomendaram nos estudos analisados, mas que precisavam de prescrição médica, o médico assistente do paciente foi contatado pelo farmacêutico para avaliar e definir se seria realmente necessário.

Além das recomendações farmacológicas, os farmacêuticos também realizaram recomendações não farmacológicas como mudança de estilo de vida, dieta, necessidade de exames para monitoramento das toxicidades e encaminhamento para outros profissionais de saúde. Essas recomendações sinalizam para a visão holística do farmacêutico no cuidado do paciente, colocando o paciente no centro do cuidado.

As consultas farmacêuticas foram realizadas e devidamente descritas em cinco estudos, os quais referem a realização de consultas iniciais ou de primeira vez e consultas de acompanhamento ou monitoramento. As consultas iniciais aconteceram antes da primeira aplicação do ICI com o objetivo de coletar informações sobre os pacientes quanto aos hábitos, comportamentos, comorbidades, medicamentos em uso contínuo e para informá-los quanto aos medicamentos utilizados no tratamento oncológico e os possíveis eventos adversos. Já as consultas de acompanhamento aconteceram periodicamente, foram realizadas de forma presencial, por ligação telefônica ou através de aplicativos de mensagens instantâneas e tinham como objetivo identificar possíveis problemas relacionados aos medicamentos, como não adesão e, principalmente, a presença de toxicidades. O estudo de Bremer *et al.* (2022) envolvendo pacientes em tratamento com medicamentos cardiovasculares reforça a importância do acompanhamento farmacêutico no cuidado do paciente demonstrando no seu estudo que os farmacêuticos identificaram PRMs na primeira consulta realizada em 52,4% dos pacientes incluídos no estudo; e na segunda consulta, foi observado que, após as intervenções dos farmacêuticos, 43,7% dos PRMs relatados na primeira já haviam sido resolvidos.

Observa-se com a análise dos estudos incluídos nesse trabalho que a partir da identificação da existência de algum PRM, o farmacêutico realizou a intervenção diretamente com o paciente ou com algum membro da equipe multidisciplinar. Em alguns estudos, os farmacêuticos identificaram a presença de toxicidades e realizaram a classificação da gravidade com base nos critérios do CTCAE e um dos estudos utilizou as diretrizes do NCCN, o que possibilitou a definição da intervenção de forma mais direcionada baseada no grau de gravidade da toxicidade. A revisão sistemática sobre o impacto das intervenções farmacêuticas no cuidado dos pacientes idosos com câncer realizada por Herledan *et al.* (2023) mostrou a participação do farmacêutico na detecção e resolução dos PRMs, onde a partir das recomendações realizadas por eles observou-se uma redução de 20 a 40% no número total desses PRMs, assim como uma diminuição de 20 a 25% na prevalência dos PRMs.

Metade dos estudos incluídos nesse trabalho mensuraram a adesão às intervenções realizadas pelos farmacêuticos, a maioria deles apresentaram um percentual de adesão às intervenções farmacêuticas acima de 85%.

Os farmacêuticos utilizaram uma variedade de ferramentas na execução da atenção farmacêutica aos pacientes oncológicos em tratamento com inibidores de *checkpoint* imunológico. Uma das ferramentas utilizadas foi a conciliação medicamentosa que é uma revisão da lista dos medicamentos utilizados pelos pacientes de forma contínua para tratar alguma comorbidade.

Um dos estudos relatou a utilização de cartões de bolso com informações sobre o tipo de tratamento realizado, sinais e sintomas dos principais eventos adversos e contatos da equipe de cuidado. Esse tipo de ferramenta é de grande valia visto que os pacientes recebem muitas informações e nem sempre conseguem absorver todas, e com a utilização desses cartões as informações mais importantes ficam de fácil acesso para eles. Existem estudos como o de Merks *et al.* (2021) que demonstram que a utilização de ferramentas pedagógicas, como, por exemplo, pictogramas (que são figuras ou símbolos utilizados para transmitir mensagens de forma simples e clara) para orientar os pacientes quanto ao uso correto dos medicamentos e os possíveis efeitos que podem apresentar, são eficazes para que a informação seja melhor compreendida pelos pacientes. No referido estudo, os autores apresentaram que o uso de pictogramas melhorou, principalmente e significativamente, a adesão medicamentosa ao medicamento metoprolol (67,3% para 88,5%) após a utilização pelos farmacêuticos dos pictogramas orientando sobre a utilização correta do comprimido de liberação prolongada metoprolol.

Outra ferramenta muito importante empregada no estudo realizado por Renna *et al.* (2019) foi a utilização de painéis via sistema informatizado para sinalização aos farmacêuticos quando um paciente se encontrava apto para realização da consulta farmacêutica inicial ou quando estava no período para a realização da consulta de acompanhamento. Em se tratando, principalmente, de grandes centros de tratamento oncológico, essa ferramenta auxilia no controle dos pacientes em uso de ICIs para que todos sejam acompanhados dentro do período estabelecido. O estudo realizado por Qi *et al.* (2021) também apresentou a utilização da tecnologia em prol do acompanhamento farmacêutico dos pacientes através do uso de um aplicativo para telefone celular de monitoramento de pacientes em tratamento com quimioterapia oral. Esse estudo comparou um grupo de pacientes com serviço farmacêutico integrado (em monitoramento com o uso do aplicativo) com um grupo de pacientes que não

tiveram esse tipo de monitoramento, chamado de grupo de cuidados de rotina. No grupo de cuidados de rotina, o percentual de não adesão ao tratamento foi de 29,7%, já no grupo com serviço farmacêutico integrado o percentual foi de 0,3%. Um outro dado importante avaliado nesse estudo foi o de admissões em serviços de emergência; no grupo de cuidados de rotina 59,2% dos pacientes, em algum momento, foram admitidos no serviço de emergência, enquanto no grupo de serviços farmacêuticos integrado foram 33,1%. Esses estudos comprovam que a tecnologia pode, e deve, ser utilizada cada vez mais para otimizar e assegurar o acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes.

Outras ferramentas foram utilizadas pelos farmacêuticos, como relatórios de registro eletrônico para relatar as consultas farmacêuticas realizadas e com acesso para visualização dos demais participantes da equipe multidisciplinar, um *checklist* com os passos a serem seguidos durante a consulta farmacêutica para proporcionar a todos os pacientes um método padronizado de atendimento farmacêutico, assim como também o estudo de Kucuk *et al.* (2020) utilizou como instrumento para realização da atenção farmacêutica os critérios da Rede de Cuidados Farmacêuticos da Europa (do inglês: “*Pharmaceutical Care Network Europe*” - PCNE) versão 7 que é um esquema de classificação dos PRMs para auxiliar os farmacêuticos a classificar e documentar as informações relacionadas aos PRMs durante a assistência farmacêutica.

Na literatura foram encontrados vários estudos publicados relacionados com a atenção farmacêutica e os pacientes oncológicos, porém direcionados para o tratamento com inibidores de *checkpoint* imunológico não foi encontrado um número tão expressivo, sendo essa uma das maiores limitações desse trabalho.

Outra limitação foi a ausência de alguns dados considerados importantes nos estudos incluídos para a avaliação da atenção farmacêutica no cuidado dos pacientes oncológicos em tratamento com os ICIs. Dados como posologia, tempo para início dos EAs, graduação dos EAs conforme a gravidade, são importantes para estabelecer um plano de cuidado mais direcionado para o perfil dos pacientes, assim como para definir um intervalo entre as consultas farmacêuticas de monitoramento. Além disso, dois estudos incluídos nesse trabalho envolveram grupos de estudo com pacientes que usaram ICI, bem como outras imunoterapias. Contudo, esses estudos não

diferenciaram as ações do farmacêutico especificamente para os grupos de estudo do ICI.

Essas limitações ressaltam a necessidade de realização de mais estudos clínicos na área da assistência farmacêutica direcionados a esse perfil de paciente, assim como registrar de forma detalhada os eventos adversos identificados, as intervenções farmacêuticas realizadas e os desfechos obtidos com as intervenções, buscando tornar a atenção farmacêutica ainda mais direcionada para cada paciente.

Mesmo diante de algumas limitações encontradas é possível observar, através desse trabalho, o diferencial que a atuação do farmacêutico causa no cuidado dos pacientes oncológicos em tratamento com inibidores de *checkpoint* imunológico ocasionando um impacto positivo através do acompanhamento farmacoterapêutico, monitoramento das toxicidades, orientações e recomendações quanto ao manejo dos eventos adversos, integração com a equipe multidisciplinar e com os pacientes e cuidadores.

O monitoramento de pacientes que recebem terapia com ICI é um componente crucial da assistência farmacêutica nas equipes multidisciplinares de oncologia. A cooperação eficaz entre vários profissionais de saúde, incluindo médicos, enfermeiros e farmacêuticos, entre outros, é essencial para otimizar os resultados do tratamento com ICI, prevenindo erros de medicação, detectando EAs e garantindo um atendimento holístico ao paciente.

A identificação precoce dos eventos adversos relacionados a medicamentos se torna mais efetiva com o olhar clínico do farmacêutico e evita a piora da condição clínica do paciente, como também proporciona melhor qualidade de vida, além de evitar maior custo com o tratamento para o manejo desses eventos adversos. É importante notar, no entanto, que em determinados ambientes, a avaliação dos EAs pode ser realizada tanto por farmacêuticos como por enfermeiros.

Também é possível perceber um impacto positivo da atuação do farmacêutico no gerenciamento dos custos dos medicamentos, possibilitando redução de desperdício e otimizando os gastos com medicamentos, o que é essencial para a sustentabilidade das instituições de saúde.

As políticas e diretrizes para cuidados farmacêuticos, incluindo serviços de prescrição farmacêutica, variam entre os países, e essas diferenças podem influenciar e limitar a gestão dos EAs discutidos nos artigos.

Assim, cada vez ressalta-se a necessidade e o papel fundamental do farmacêutico no cuidado dos pacientes oncológicos assim como é primordial para garantir o cuidado integral do paciente e uma terapia segura.

7. CONCLUSÃO

A revisão integrativa realizada nessa dissertação incluiu nove estudos completos de pacientes oncológicos em tratamento com inibidores de *checkpoint* imunológico que tiveram acompanhamento clínico do farmacêutico. Diversas ferramentas e estratégias foram utilizadas pelos farmacêuticos no monitoramento dos pacientes para detecção de problemas relacionados a medicamentos, assim como para manejo dos eventos adversos, que foram evidenciadas no presente trabalho.

A descrição do perfil dos pacientes em tratamento, quanto às características e particularidades apresentadas, destacados nessa dissertação foi primordial para o direcionamento futuro de um monitoramento farmacêutico de forma específica para as necessidades de cada paciente. Bem como, por serem tratados com ICIs, que são uma classe de medicamentos recente, também foi importante evidenciar as toxicidades que os pacientes podem apresentar, principalmente devido o conjunto diferenciado dos sintomas e condições proporcionadas por esses medicamentos, como é o caso dos eventos adversos imunorrelacionados, que são diferentes do que os demais tratamentos antineoplásicos causam.

Outro ponto importante apresentado nesse trabalho foi a interação do farmacêutico com a equipe multidisciplinar durante o monitoramento farmacoterapêutico do paciente, já que em vários estudos foi observado a necessidade do farmacêutico intervir junto aos demais profissionais de saúde em busca de otimizar a terapia e minimizar os sintomas apresentados. Desde a orientação à equipe até o encaminhamento do paciente para avaliação de um especialista, o farmacêutico participou do acompanhamento clínico do paciente interagindo com os demais profissionais da equipe de cuidado.

Os farmacêuticos são profissionais que possuem competência técnica para identificar problemas relacionados a medicamentos e contribuir para melhores resultados no tratamento do câncer, sendo possível identificar nos resultados desse trabalho a contribuição da atenção farmacêutica para um melhor desfecho dos eventos adversos ocasionados pelo tratamento antineoplásico.

Com esse trabalho foi possível compreender a necessidade dos serviços de saúde oncológicos despertarem para a importância da inclusão do profissional

farmacêutico no cuidado direcionado ao paciente com diagnóstico de câncer, principalmente no âmbito ambulatorial, proporcionando o envolvimento do farmacêutico na prestação do cuidado e na monitorização contínua do paciente, em busca de acompanhar a adesão ao tratamento, identificar problemas relacionados a medicamentos e, especificamente no caso do tratamento com ICI, identificar e manejar precocemente os irEAs, contribuindo para um desfecho favorável desses eventos.

Esse trabalho auxilia na compreensão do perfil dos pacientes e o que o tratamento antineoplásico com ICIs pode ocasionar de benefícios e riscos, e com isso abre portas para o desenvolvimento de mais estudos de atenção farmacêutica direcionada especificamente para esse grupo de pacientes, assim como possibilita o desenvolvimento de pesquisas para a elaboração de protocolos de acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes oncológicos.

O tratamento de um paciente com diagnóstico de câncer não deve focar apenas na doença a ser combatida, deve-se ter um olhar para o paciente como um todo, principalmente, porque o paciente não é afetado apenas pela doença, mas o tratamento antineoplásico em si pode ocasionar prejuízos na condição clínica do paciente, através da ocorrência das toxicidades. Assim como o câncer não afeta somente o paciente, mas afeta também a família e os serviços de saúde. Diante disso, a atuação do farmacêutico é essencial e através do desenvolvimento e da realização de um modelo padronizado de atenção farmacêutica para esses pacientes e para a identificação e o tratamento precoce dos eventos adversos é capaz de proporcionar impactos positivos tanto para as instituições com serviços de tratamento de câncer, através da redução de custos, prevenindo ou minimizando os problemas relacionados a medicamentos, como, principalmente, para os pacientes, para o desfecho do tratamento e para melhora na qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

(INCA), I. N. do C. (org.). **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: [s. n.], 2023.

AL RAIISI, F.; STEWART, D.; FERNANDEZ-LLIMOS, F.; SALGADO, T. M.; MOHAMED, M. F.; CUNNINGHAM, S. Clinical pharmacy practice in the care of Chronic Kidney Disease patients: a systematic review. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 41, n. 3, p. 630–666, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00816-4>

ANVISA. **Instrução Normativa - in No 120, De 9 De Março De 2022**. [S. l.]: Diário Oficial da União, 2022. Disponível em: <https://www.jusbrasil.com.br/diarios/1172398393/dou-secao-1-16-03-2022-pg-126>

ANVISA. **Consultas Medicamentos**. [s. l.], 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Acesso em: 7 jan. 2024.

BALDO, P.; FORNASIER, G.; CIOLFI, L.; SARTOR, I.; FRANCESCON, S. Pharmacovigilance in oncology. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 40, n. 4, p. 832–841, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0706-9>

BASU, A. DNA Damage, Mutagenesis and Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 4, p. 970, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms19040970>

Bavencio® (Avelumabe): solução injetável. . Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=100890403>. Acesso em: 4 jan. 2024.

BAYRAKTAR-EKINCIOGLU, A.; KUCUK, E. The differences in the assessments of side effects at an oncology outpatient clinic. **International Journal of Clinical Pharmacy**, Netherlands, v. 40, n. 2, p. 386–393, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0590-3>

BAZRAFSHANI, M. S.; PARDAKHTY, A.; KALANTARI KHANDANI, B.; NASIRI, N.; MOGHADERI, M.; BAZRAFSHANI, A.; MEHMANDOOST, S.; BEIGZADEH, A.; SHARIFI, H. The Prevalence of Polypharmacy and Potential Drug–Drug Interactions among Iranian Cancer Patients: Which Patients were at Risk? **Cancer Investigation**, v. 40, n. 5, p. 457–472, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/07357907.2022.2037139>

BREMER, S.; HENJUM, S.; SÆTHER, E. M.; HOVLAND, R. Drug-related problems and satisfaction among patients receiving pharmacist-led consultations at the initiation of cardiovascular drugs. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 18, n. 11, p. 3939–3947, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2022.06.005>

BROWN, G. Oncogenes, Proto-Oncogenes, and Lineage Restriction of Cancer Stem Cells. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 18, p. 9667, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22189667>

BYRNE, S.; BOYLE, T.; AHMED, M.; LEE, S. H.; BENYAMIN, B.; HYPPÖNEN, E. Lifestyle, genetic risk and incidence of cancer: a prospective cohort study of 13 cancer types. **International Journal of Epidemiology**, v. 52, n. 3, p. 817–826, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ije/dyac238>

CAIO ABNER V G LEITE; JOSÉ VICTOR G COSTA; RODRIGO B CALLADO; JOÃO NATHANAEL L TORRES; ROBERTO CÉSAR P LIMA JÚNIOR; RONALDO A RIBEIRO. Receptores tirosina-quinase: implicações terapêuticas no câncer. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, v. 8, p. 130–142, 2012.

CENTANNI, M.; MOES, D. J. A. R.; TROCÓNIZ, I. F.; CICCOLINI, J.; VAN HASSELT, J. G. C. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Immune Checkpoint Inhibitors. **Clinical pharmacokinetics**, Switzerland, v. 58, n. 7, p. 835–857, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00748-2>

CFF. **Resolução no 288 de 21 de março de 1996. Dispõe sobre a competência legal para o exercício da manipulação de drogas antineoplásicas pela farmacêutico.** [S. l.: s. n.] Disponível em:

<https://www.jusbrasil.com.br/diarios/1188674/pg-102-secao-1-diario-oficial-da-uniao-dou-de-17-05-1996>

CFF. **RESOLUÇÃO No 565 DE 6 DE DEZEMBRO DE 2012.** [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://www.jusbrasil.com.br/diarios/44010560/dou-secao-1-07-12-2012-pg-350>

CFF. **RESOLUÇÃO No 586 DE 29 DE AGOSTO DE 2013.** [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://www.jusbrasil.com.br/diarios/59577213/dou-secao-1-26-09-2013-pg-136>

CHEN, C.; LIU, X.; CHANG, C.-Y.; WANG, H. Y.; WANG, R.-F. The Interplay between T Cells and Cancer: The Basis of Immunotherapy. **Genes**, v. 14, n. 5, p. 1008, 2023 a. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/genes14051008>

CHEN, S. *et al.* Estimates and Projections of the Global Economic Cost of 29 Cancers in 204 Countries and Territories From 2020 to 2050. **JAMA Oncology**, v. 9, n. 4, p. 465, 2023 b. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.7826>

CHEN, W.; CHIANG, C.-L.; DAWSON, L. A. Efficacy and safety of radiotherapy for primary liver cancer. **Chinese Clinical Oncology**, v. 10, n. 1, p. 9–9, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.21037/cco-20-89>

CHHABRA, N.; KENNEDY, J. A Review of Cancer Immunotherapy Toxicity: Immune Checkpoint Inhibitors. **Journal of Medical Toxicology**, v. 17, n. 4, p. 411–424, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13181-021-00833-8>

CLINTON, S. K.; GIOVANNUCCI, E. L.; HURSTING, S. D. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions. **The Journal of Nutrition**, v. 150, n. 4, p. 663–671, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jn/nxz268>

DE SOUZA CAZARIM, M.; CRUZ-CAZARIM, E. L. C.; BOYD, K.; WU, O.; NUNES, A. A. Effect of Medication Therapy Management by Pharmaceutical Care on Blood Pressure and Cardiovascular Risk in Hypertension: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 6, p. 845, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ph16060845>

DESAI, K.; MCMANUS, J. M.; SHARIFI, N. Hormonal Therapy for Prostate Cancer. **Endocrine Reviews**, v. 42, n. 3, p. 354–373, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab002>

DOUGAN, M.; LUOMA, A. M.; DOUGAN, S. K.; WUCHERPFENNIG, K. W. Understanding and treating the inflammatory adverse events of cancer immunotherapy. **Cell**, v. 184, n. 6, p. 1575–1588, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.011>

EN-NASERY-DE HEER, S.; UITVLUGT, E. B.; BET, P. M.; VAN DEN BEMT, B. J. F.; ALAI, A.; VAN DEN BEMT, P. M. L. A.; SWART, E. L.; KARAPINAR-ÇARKIT, F.; HUGTENBURG, J. G. Implementation of a pharmacist-led transitional pharmaceutical care programme: Process evaluation of Medication Actions to Reduce hospital admissions through a collaboration between Community and Hospital pharmacists (MARCH). **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 47, n. 7, p. 1049–1069, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jcpt.13645>

FASOLA, G.; APRILE, G.; MARINI, L.; FOLLADOR, A.; MANSUTTI, M.; MISCORIA, M. Drug waste minimization as an effective strategy of cost-containment in Oncology. **BMC Health Services Research**, v. 14, n. 1, p. 57, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1472-6963-14-57>

FDA. **Highlights of Prescribing Information - Jemperli**. [s. l.], 2021. Disponível em: www.fda.gov/medwatch. Acesso em: 7 jan. 2024.

FELIU, J.; HEREDIA-SOTO, V.; GIRONÉS, R.; JIMÉNEZ-MUNARRIZ, B.; SALDAÑA, J.; GUILLÉN-PONCE, C.; MOLINA-GARRIDO, M. J. Management of the toxicity of chemotherapy and targeted therapies in elderly cancer patients. **Clinical and Translational Oncology**, v. 22, n. 4, p. 457–467, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02167-y>

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Highlights of Prescribing Information - Opdualag**. [s. l.], 2022. Disponível em: www.fda.gov/medwatch. Acesso em: 9 jan. 2024.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Highlights of Prescribing Information - Loqtorzi**. [s. l.], 2023. Disponível em: www.fda.gov/medwatch. Acesso em: 9 jan. 2024.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs**. [s. l.], 2024. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>. Acesso em: 9 jan. 2024.

FRIEDENREICH, C. M.; RYDER-BURBIDGE, C.; MCNEIL, J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. **Molecular Oncology**, v. 15, n. 3, p. 790–800, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12772>

GROSSO, J. F.; JURE-KUNKEL, M. N. CTLA-4 blockade in tumor models: an overview of preclinical and translational research. **Cancer immunity**, v. 13, p. 5, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23390376>

GUMUSAY, O.; CALLAN, J.; RUGO, H. S. Immunotherapy toxicity: identification and management. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 192, n. 1, p. 1–17, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06480-5>

HAO, W.; ZHANG, J.; WANG, Y.; FANG, B.; JIN, S.; YUAN, J.; CAI, W. Immune-related adverse events associated with nab-paclitaxel/paclitaxel combined with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and network meta-analysis. **Frontiers in immunology**, Switzerland, v. 14, p. 1175809, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1175809>

HARTGERINK, D. *et al.* Stereotactic Radiosurgery in the Management of Patients With Brain Metastases of Non-Small Cell Lung Cancer: Indications, Decision Tools and Future Directions. **Frontiers in Oncology**, v. 8, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00154>

HAZEN, A.; SLOESERWIJ, V.; POULS, B.; LEENDERTSE, A.; DE GIER, H.; BOUVY, M.; DE WIT, N.; ZWART, D. Clinical pharmacists in Dutch general practice: an integrated care model to provide optimal pharmaceutical care. **International**

Journal of Clinical Pharmacy, v. 43, n. 5, p. 1155–1162, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11096-021-01304-4>

HERLEDAN, C.; CERFON, M.-A.; BAUDOUIN, A.; LARBRE, V.; LATTARD, C.; POLETTO, N.; RANCHON, F.; RIOUFOL, C. Impact of pharmaceutical care interventions on multidisciplinary care of older patients with cancer: A systematic review. **Journal of Geriatric Oncology**, v. 14, n. 4, p. 101450, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2023.101450>

HERNANDO, C.; ORTEGA-MORILLO, B.; TAPIA, M.; MORAGÓN, S.; MARTÍNEZ, M. T.; EROLES, P.; GARRIDO-CANO, I.; ADAM-ARTIGUES, A.; LLUCH, A.; BERMEJO, B.; CEJALVO, J. M. Oral Selective Estrogen Receptor Degraders (SERDs) as a Novel Breast Cancer Therapy: Present and Future from a Clinical Perspective. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 15, p. 7812, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22157812>

HODI, F. S. *et al.* Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 8, p. 711–723, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>

Imfinzi® (Durvalumabe): solução injetável. . São Paulo, 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116180266>. Acesso em: 4 jan. 2024.

Imjudo® (Tremelimumabe): solução injetável. . São Paulo, 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116180298>. Acesso em: 4 jan. 2024.

Immune Checkpoint Inhibitors. . [s. l.], 2022. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/checkpoint-inhibitors>. Acesso em: 2 jan. 2024.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **Globocan. Section of Cancer Tomorrow - version 2022.** [s. l.], 2022. Disponível em: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. Acesso em: 11 fev. 2024.

IRANZO, P. *et al.* Overview of Checkpoint Inhibitors Mechanism of Action: Role of Immune-Related Adverse Events and Their Treatment on Progression of Underlying Cancer. **Frontiers in Medicine**, v. 9, 2022. Disponível em:

<https://doi.org/10.3389/fmed.2022.875974>

IWAI, Y.; ISHIDA, M.; TANAKA, Y.; OKAZAKI, T.; HONJO, T.; MINATO, N.

Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 99, n. 19, p. 12293–12297, 2002. Disponível em:

<https://doi.org/10.1073/pnas.192461099>

Jemperli® (dostarlimabe): solução injetável. . Rio de Janeiro, 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101070355>. Acesso em: 8 jan. 2024.

JIN, X.; LIU, Z.; YANG, D.; YIN, K.; CHANG, X. Recent Progress and Future Perspectives of Immunotherapy in Advanced Gastric Cancer. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 2022. Disponível em:

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.948647>

JUNIOR, W. R. Modalidades de tratamento. *In*: MACEDO, R. S.; JUNIOR, W. R.; MARTINS, J. S. (org. . (org.)). **Farmácia Clínica em Oncologia**. 1. ed. São Paulo: [s. n.], 2021. p. 69–83.

KAMTA, J.; MAGRUDER, B.; HYMEL, L. Implementation of a pharmacy consult service for evaluation of immune checkpoint inhibitor related adverse events at a large community hospital. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, England, v. 27, n. 8, p. 1821–1828, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1078155220970266>

Keytruda. . São Paulo, 2023. Disponível em:

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101710209>. Acesso em: 1 jan. 2024.

KIM, M. S.; DAO-TRAN, A.; DAVIDOWITZ, E.; TSENG, T.; GILSANZ, V.; RYABETS-LIENHARD, A.; NGUYEN, E.; GEFFNER, M. E. Carotid Intima-Media Thickness Is

Associated with Increased Androgens in Adolescents and Young Adults with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 85, n. 4, p. 242–249, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000444169>

KIM, S. I.; KIM, J.-W. Role of surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. **ESMO Open**, v. 6, n. 3, p. 100149, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100149>

KOU, W.; LIN, Y. Y.; SU, F.; XIANG, Y.; QIAO, H.; WU, X.; HOU, X.-M. The influence of pharmaceutical care in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving combination cytotoxic chemotherapy and PD-1/PD-L1 inhibitors. **Frontiers in Pharmacology**, Switzerland, v. 13, p. 910722, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.910722>

KUCUK, E.; BAYRAKTAR-EKINCIOGLU, A.; ERMAN, M.; KILICKAP, S. Drug-related problems with targeted/immunotherapies at an oncology outpatient clinic. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, England, v. 26, n. 3, p. 595–602, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1078155219861679>

LAGERLUND, M.; HVIDBERG, L.; HAJDAREVIC, S.; FISCHER PEDERSEN, A.; RUNESDOTTER, S.; VEDSTED, P.; TISHELMAN, C. Awareness of risk factors for cancer: a comparative study of Sweden and Denmark. **BMC Public Health**, v. 15, n. 1, p. 1156, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2512-9>

LEACH, D. R.; KRUMMEL, M. F.; ALLISON, J. P. Enhancement of Antitumor Immunity by CTLA-4 Blockade. **Science**, v. 271, n. 5256, p. 1734–1736, 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.271.5256.1734>

LEWANDOWSKA, A.; RUDZKI, M.; RUDZKI, S.; LEWANDOWSKI, T.; LASKOWSKA, B. Environmental risk factors for cancer – review paper. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, v. 26, n. 1, p. 1–7, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.26444/aaem/94299>

Libtayo® (Cemiplimabe): solução injetável. . Suzano, 2023.

LIM, M. C. *et al.* Survival After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and

Primary or Interval Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer. **JAMA Surgery**, v. 157, n. 5, p. 374, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.0143>

LIN, G.; HUANG, R.; ZHANG, J.; LI, G.; CHEN, L.; XI, X. Clinical and economic outcomes of hospital pharmaceutical care: a systematic review and meta-analysis. **BMC Health Services Research**, v. 20, n. 1, p. 487, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12913-020-05346-8>

LINGER, C. M.; TRINH, V. A.; MA, J.; BASSETT, R.; ZOBNIW, C. M. Impact of pharmacists on identification of immune checkpoint inhibitor toxicities. **JACCP: JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL PHARMACY**, C.M. Linger, Division of Pharmacy, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, United States, v. 4, n. 12, p. 1540–1547, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jac5.1531>

LUPPI, G.; CARVALHO, M. F. C. Atenção farmacêutica em oncologia. *In*: MACEDO, R. S.; JUNIOR, W. R.; MARTINS, J. S. (org. . (org.)). **Farmácia Clínica em Oncologia**. 1. ed. São Paulo: [s. n.], 2021. p. 47–56.

MACKLER, E.; SEGAL, E. M.; MULUNEH, B.; JEFFERS, K.; CARMICHAEL, J. 2018 Hematology/Oncology Pharmacist Association Best Practices for the Management of Oral Oncolytic Therapy: Pharmacy Practice Standard. **Journal of Oncology Practice**, v. 15, n. 4, p. e346–e355, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00581>

MARIN-ACEVEDO, J. A.; CHIRILA, R. M.; DRONCA, R. S. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicities. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 94, n. 7, p. 1321–1329, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.03.012>

MEANWATTHANA, J.; CHANTARASAP, P.; CHUATRISORN, I.; WIRIYA, T.; JITAWATANARAT, P. Pharmacist's role in immune-related adverse events management: real-world incidence and risk evaluation from immunotherapy. **International Journal of Pharmacy Practice**, England, v. 30, n. 4, p. 377–382, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ijpp/riac048>

MEDINA, P.; JEFFERS, K. D.; TRINH, V. A.; HARVEY, R. D. The Role of Pharmacists in Managing Adverse Events Related to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. **Journal of Pharmacy Practice**, United States, v. 33, n. 3, p. 338–349, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0897190019885230>

MERKS, P.; ŚWIECZKOWSKI, D.; BALCERZAK, M.; RELIGIONI, U.; DRELICH, E.; KRYSIŃSKI, J.; HERING, D.; JAGUSZEWSKI, M. Patient counselling service with the use of pictograms as the example of pharmacist intervention to improving compliance and medicine safety. **Cardiology Journal**, v. 28, n. 6, p. 879–886, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0022>

NASCIMENTO, Y. de A.; CARVALHO, W. da S.; ACURCIO, F. de A. Drug-related problems observed in a pharmaceutical care service, Belo Horizonte, Brazil. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 2, p. 321–330, 2009. Disponível em: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://www.scielo.br/j/bjps/a/twzGjNGtD8HdD4y6z7pBXHb/?format=pdf>

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **The Genetics of Cancer**. [s. l.], 2022. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics>. Acesso em: 25 dez. 2023.

NATIONAL CANCER INSTITUTE NCI. **Risk Factors for Cancer**. [s. l.], 2015. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk>. Acesso em: 25 dez. 2023.

NOGUEIRA, M.; OTUYAMA, L. J.; ROCHA, P. A.; PINTO, V. B. Pharmaceutical care-based interventions in type 2 diabetes mellitus : a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Einstein (São Paulo)**, v. 18, p. eRW4686, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020RW4686

OLAKOWSKI, M.; BUŁDAK, Ł. Modifiable and Non-Modifiable Risk Factors for the Development of Non-Hereditary Pancreatic Cancer. **Medicina**, v. 58, n. 8, p. 978, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/medicina58080978>

OLLIVIER, L.; LABBÉ, M.; FRADIN, D.; POTIRON, V.; SUPIOT, S. Interaction Between Modern Radiotherapy and Immunotherapy for Metastatic Prostate Cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 11, 2021. Disponível em:

<https://doi.org/10.3389/fonc.2021.744679>

OMAR, N. E.; EL-FASS, K. A.; ABUSHOUK, A. I.; ELBAGHDADY, N.; BARAKAT, A. E. M.; NORELDIN, A. E.; JOHAR, D.; YASSIN, M.; HAMAD, A.; ELAZZAZY, S.; DERMIME, S. Diagnosis and Management of Hematological Adverse Events Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01354>

OPDIVO® (nivolumabe). . São Paulo, 2023. Disponível em:

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101800408>. Acesso em: 4 jan. 2024.

OPDUALAG® (nivolumabe + relatlimabe): solução injetável. . São Paulo, 2023.

Disponível em:

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101800414>. Acesso em: 8 jan. 2024.

OROZCO-SOLANO, S.; SILVA-CASTRO, M. M.; MACHUCA, M. [Translated article] Medication experience and clinical interventions in patients receiving pharmaceutical care: A scoping review of pharmaceutical care practice. **Farmacia Hospitalaria**, v. 47, n. 5, p. T230–T242, 2023. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.07.001>

PANDAV, K.; TE, A. G.; TOMER, N.; NAIR, S. S.; TEWARI, A. K. Leveraging 5G technology for robotic surgery and cancer care. **Cancer Reports**, v. 5, n. 8, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cnr2.1595>

PARKER, E. R. The influence of climate change on skin cancer incidence – A review of the evidence. **International Journal of Women's Dermatology**, v. 7, n. 1, p. 17–27, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2020.07.003>

PEREIRA, L. D.; NUNES FILHO, P. R. S. **Biomarcadores preditivos em imuno-**

oncologia TT - Predictive biomarkers in immune oncology. Porto Alegre: Acta méd., 2018. *E-book*. Disponível em:

<http://ebooks.pucrs.br/edipucrs/acessolivre/periodicos/acta-medica/assets/edicoes/2018-2/arquivos/pdf/45.pdf>

PUZANOV, I. *et al.* Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, v. 5, n. 1, p. 95, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0300-z>

QI, H. *et al.* Reduced emergency room visits and improved medication adherence of an integrated oncology pharmaceutical care practice in China. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, v. 27, n. 6, p. 1503–1515, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/10781552211027218>

RENNA, C. E.; DOW, E. N.; BERGSBAKEN, J. J.; LEAL, T. A. Expansion of pharmacist clinical services to optimize the management of immune checkpoint inhibitor toxicities. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, England, v. 25, n. 4, p. 954–960, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1078155218817937>

RILEY, R. S.; JUNE, C. H.; LANGER, R.; MITCHELL, M. J. Delivery technologies for cancer immunotherapy. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 18, n. 3, p. 175–196, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41573-018-0006-z>

ROGADO, J. *et al.* Immune-related adverse events predict the therapeutic efficacy of anti-PD-1 antibodies in cancer patients. **European Journal of Cancer**, v. 109, p. 21–27, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.10.014>

RUBINO, S.; OLIVER, D. E.; TRAN, N. D.; VOGELBAUM, M. A.; FORSYTH, P. A.; YU, H.-H. M.; AHMED, K.; ETAME, A. B. Improving Brain Metastases Outcomes Through Therapeutic Synergy Between Stereotactic Radiosurgery and Targeted Cancer Therapies. **Frontiers in Oncology**, v. 12, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.854402>

RUSSI, A.; CHIARION-SILENI, V.; DAMUZZO, V.; DI SARRA, F.; PIGOZZO, J.;

PALOZZO, A. C. Case study on an ipilimumab cost-containment strategy in an Italian hospital. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, England, v. 33, n. 2, p. 199–205, 2017. Disponível em:

<https://doi.org/10.1017/S0266462317000332>

SAAVEDRA-MITJANS, M.; FERRAND, É.; GARIN, N.; BUSSIÈRES, J.-F. Role and impact of pharmacists in Spain: a scoping review. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 40, n. 6, p. 1430–1442, 2018. Disponível em:

<https://doi.org/10.1007/s11096-018-0740-7>

SAIKA, K.; MATSUDA, T. Projection of the number of new cancer cases in the world. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 53, n. 5, p. 454–455, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyad041>

SAITO, Y.; UCHIYAMA, K.; SAKAMOTO, T.; YAMAZAKI, K.; KUBOTA, K.; TAKEKUMA, Y.; KOMATSU, Y.; SUGAWARA, M. Pharmaceutical care contributes to the advanced management of patients receiving immune checkpoint inhibitors.

Biological and Pharmaceutical Bulletin, Japan, v. 43, n. 12, p. 1969–1974, 2020.

Disponível em: <https://doi.org/10.1248/bpb.b20-00553>

SELLA, T. *et al.* Treatment discontinuation, patient-reported toxicities and quality-of-life by age following trastuzumab emtansine or paclitaxel/trastuzumab (ATEMPT).

npj Breast Cancer, v. 8, n. 1, p. 127, 2022. Disponível em:

<https://doi.org/10.1038/s41523-022-00495-x>

SILVA, M. J. S. da; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. Organização e práticas da assistência farmacêutica em oncologia no âmbito do Sistema Único de Saúde.

Interface - Comunicação, Saúde, Educação, v. 23, 2019. Disponível em:

<https://doi.org/10.1590/interface.180297>

SINGH, V.; SHEIKH, A.; ABOUREHAB, M.; KESHARWANI, P. Dostarlimab as a Miracle Drug: Rising Hope against Cancer Treatment. **Biosensors**, v. 12, n. 8, p. 617, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/bios12080617>

SOMAN, C.; ALGHAMDI, S. R. M.; ALAZEMI, F. N. M.; ALGHAMDI, A. A. A.

Cyberknife Radiosurgery for the Treatment of Head and Neck Cancer: A Systematic Review. **European Journal of Dentistry**, v. 16, n. 02, p. 266–273, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1736330>

SWIECZKOWSKI, D.; PONIATOWSKI, P.; MERKS, P.; JAGUSZEWSKI, M. The Pharmaceutical Care in Asthma—Polish and Global Perspective. **Advances in Respiratory Medicine**, v. 84, n. 4, p. 225–231, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5603/PiAP.2016.0028>

Tecentriq® (Atezolizumabe): solução injetável. . São Paulo, 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#!/bulario/q/?numeroRegistro=101000665>. Acesso em: 4 jan. 2024.

TEZCAN, S.; İZZETTİN, F. V.; SANCAR, M.; TURHAL, N. S.; YUMUK, P. F. Role of clinical oncology pharmacist in determination of pharmaceutical care needs in patients with colorectal cancer. **European Journal of Hospital Pharmacy**, v. 25, n. e1, p. e17–e20, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2016-001188>

THOMPSON, J. A. New NCCN Guidelines: Recognition and Management of Immunotherapy-Related Toxicity. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 16, n. 5S, p. 594–596, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0047>

TILSED, C. M.; FISHER, S. A.; NOWAK, A. K.; LAKE, R. A.; LESTERHUIS, W. J. Cancer chemotherapy: insights into cellular and tumor microenvironmental mechanisms of action. **Frontiers in Oncology**, v. 12, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.960317>

TOPORCOV, T. N.; FILHO, V. W. Epidemiological science and cancer control. **Clinics**, v. 73, p. e627s, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e627s>

TROSKO, J. E. On the potential origin and characteristics of cancer stem cells. **Carcinogenesis**, v. 42, n. 7, p. 905–912, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgab042>

TUOMINEN, H.; RAUTAVA, J. Oral Microbiota and Cancer Development.

Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology, v. 88, n. 2, p. 116–126, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000510979>

VINOD, S. K.; HAU, E. Radiotherapy treatment for lung cancer: Current status and future directions. **Respirology**, v. 25, n. S2, p. 61–71, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/resp.13870>

WALDMAN, A. D.; FRITZ, J. M.; LENARDO, M. J. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 11, p. 651–668, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0306-5>

WEEDEN, C. E. *et al.* Early immune pressure initiated by tissue-resident memory T cells sculpts tumor evolution in non-small cell lung cancer. **Cancer cell**, United States, v. 41, n. 5, p. 837- 852.e6, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.03.019>

WISEMAN, M. J. Nutrition and cancer: prevention and survival. **British Journal of Nutrition**, v. 122, n. 5, p. 481–487, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0007114518002222>

YAMAMOTO, S. Comparison of the perioperative outcomes of laparoscopic surgery, robotic surgery, open surgery, and transanal total mesorectal excision for rectal cancer: An overview of systematic reviews. **Annals of Gastroenterological Surgery**, v. 4, n. 6, p. 628–634, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ags3.12385>

YERVOY. . São Paulo, 2000. Disponível em:

<https://consultas.anvisa.gov.br/#!/bulario/q/?numeroRegistro=101800402>. Acesso em: 4 jan. 2024.

YING, W.; QIAN, Y.; KUN, Z. Drugs supply and pharmaceutical care management practices at a designated hospital during the COVID-19 epidemic. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 17, n. 1, p. 1978–1983, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.04.001>

YLÄ-RAUTIO, H.; SISSALO, S.; LEIKOLA, S. Drug-related problems and pharmacy interventions in non-prescription medication, with a focus on high-risk over-the-counter medications. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 42, n. 2, p. 786–795, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11096-020-00984-8>

ZHANG, Y.; ZHANG, Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 17, n. 8, p. 807–821, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0488-6>

ZUQUI, R.; OLIVEIRA, V. N.; BARRETO, S. N.; ALMEIDA, J. R. B. de; COSTA, A. C. M. de S. F. da; ROMEIRO, E. T.; VASCONCELOS, R. M.; PESSOA, L. T. S.; MONTEIRO, S. R. S.; PEIXOTO, D. V. C. EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO DO CÂNCER: TERAPIAS ALVO E IMUNOTERAPIA. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 7, p. 1292–1302, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.51891/rease.v9i7.10696>

APÊNDICE

Termos utilizados nas pesquisas

EMBASE

('immune checkpoint inhibitor'/exp OR 'immune checkpoint inhibitor' OR 'immune checkpoint inhibitors'/exp OR 'immune checkpoint inhibitors' OR 'immunotherapy'/exp OR immunotherapy OR 'immune checkpoint blockers' OR 'pd-l1 inhibitor' OR 'pd l1 inhibitor'/exp OR 'pd l1 inhibitor' OR 'programmed death-ligand 1 inhibitor' OR 'pd-1 inhibitor' OR 'pd 1 inhibitor'/exp OR 'pd 1 inhibitor' OR 'programmed cell death protein inhibitor' OR 'ctla-4 inhibitor' OR 'ctla 4 inhibitor' OR 'cytotoxic t-lymphocyte-associated protein 4 inhibitor' OR 'cytotoxic t lymphocyte associated protein 4 inhibitor') AND ('pharmaceutical care'/exp OR 'pharmaceutical care' OR 'clinical pharmacy'/exp OR 'clinical pharmacy' OR 'pharmaceutical service'/exp OR 'pharmaceutical service' OR 'pharmacy service'/exp OR 'pharmacy service' OR 'pharmaceutic service' OR 'clinical pharmacy service'/exp OR 'clinical pharmacy service' OR 'pharmaceutical assistance' OR 'pharmacist'/exp OR pharmacist) AND ('cancer'/exp OR cancer OR 'neoplasm'/exp OR neoplasm OR 'oncology'/exp OR oncology OR 'tumor'/exp OR tumor OR 'neoplasia'/exp OR neoplasia OR 'malignant neoplasm'/exp OR 'malignant neoplasm' OR 'malignancy'/exp OR malignancy)

SCOPUS

("immune checkpoint inhibitor" OR "immune checkpoint inhibitors" OR immunotherapy OR "immune checkpoint blockers" OR "PD-L1 inhibitor" OR "PD L1 inhibitor" OR "programmed death-ligand 1 inhibitor" OR "PD-1 inhibitor" OR "PD 1 inhibitor" OR "programmed cell death protein inhibitor" OR "CTLA-4 inhibitor" OR "CTLA 4 inhibitor" OR "cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 inhibitor" OR "cytotoxic T lymphocyte associated protein 4 inhibitor") AND TITLE-ABS-KEY ("pharmaceutical care" OR "clinical pharmacy" OR "pharmaceutical service" OR "pharmacy service" OR "pharmaceutic

service" OR "clinical pharmacy service" OR "pharmaceutical assistance" OR pharmacist)

PUBMED

(immune checkpoint blockers OR PD-L1 inhibitor OR PD L1 inhibitor OR programmed death-ligand 1 inhibitor OR PD-1 inhibitor OR PD 1 inhibitor OR programmed cell death protein inhibitor OR CTLA-4 inhibitor OR CTLA 4 inhibitor OR cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 inhibitor OR cytotoxic T lymphocyte associated protein 4 inhibitor) AND (pharmaceutical care OR clinical pharmacy OR pharmaceutical service OR pharmacy service OR pharmaceutic service OR clinical pharmacy service OR pharmaceutical assistance OR pharmacist)) AND (cancer OR neoplasm OR oncology OR tumor OR neoplasia OR malignant neoplasm OR malignancy)

WEB OF SCIENCE

'immune checkpoint blockers' OR 'PD-L1 inhibitor' OR 'PD L1 inhibitor' OR 'programmed death-ligand 1 inhibitor' OR 'PD-1 inhibitor' OR 'PD 1 inhibitor' OR 'programmed cell death protein inhibitor' OR 'CTLA-4 inhibitor' OR 'CTLA 4 inhibitor' OR 'cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 inhibitor' OR 'cytotoxic T lymphocyte associated protein 4 inhibitor' AND 'pharmaceutical care' OR 'clinical pharmacy' OR 'pharmaceutical service' OR 'pharmacy service' OR 'pharmaceutic service' OR 'clinical pharmacy service' OR 'pharmaceutical assistance' OR pharmacist AND cancer OR neoplasm OR oncology OR tumor OR neoplasia OR 'malignant neoplasm' OR malignancy

ANEXO

Resumo dos comportamentos recomendados pelo WCRF/AICR para promover a saúde e que, quando implementados numa população, promoverão a prevenção do câncer e de várias doenças crônicas, incluindo as associadas à obesidade (CLINTON; GIOVANNUCCI; HURSTING, 2020).

Recomendação	Comentário
Ter um peso saudável	• Assegurar que o peso corporal na infância e adolescência se projete para o limite inferior do intervalo saudável do IMC do adulto; • Manter o peso tão baixo quanto possível dentro do intervalo saudável ao longo da vida; • Evitar o aumento de peso (medido como peso corporal ou circunferência da cintura) durante a idade adulta.
Ser ativo fisicamente	• Ser, pelo menos, moderadamente ativo fisicamente e seguir ou exceder as diretrizes nacionais; • Limitar os hábitos sedentários.
Fazer uma dieta rica em cereais integrais, legumes, frutas e feijão	• Fazer uma dieta que forneça, pelo menos, 30g por dia de fibra a partir de fontes alimentares; • Incluir na maioria das refeições alimentos que contenham cereais integrais, vegetais sem amido, frutas e leguminosas, como o feijão e lentilhas; • Fazer uma dieta rica em todos os tipos de alimentos vegetais, incluindo pelo menos 5 porções (no mínimo 400g no total) de uma variedade de vegetais sem amido e fruta todos os dias; • Se consumir raízes e tubérculos ricos em amido como alimentos de base, comer também, regularmente, vegetais sem amido, fruta e leguminosas, se possível.
Limitar o consumo de “fast foods” e outros alimentos processados ricos em gorduras, amido ou açúcares	• Limitar o consumo de alimentos processados ricos em gordura, amidos ou açúcares – incluindo fast food (alimentos de conveniência facilmente disponíveis que tendem a ser densos em energia e são frequentemente consumidos e em grandes porções); alimentos pré-preparados, snacks, alimentos de padaria e sobremesas; e doces.
Limitar o consumo de carnes vermelhas e processadas	• Se comer carne vermelha, limitar o consumo a não mais que, aproximadamente, 3 porções por semana. Três porções são equivalentes a, aproximadamente, 350 a 500g de peso

	cozinhado de carne vermelha. O termo “carne vermelha” refere-se à carne de boi, vitela, porco, carneiro, cavalo e cabra; • Consumir muito pouca, ou nenhuma, carne processada, que se refere à carne que foi transformada através de salga, cura, fermentação, defumação ou outros processos para realçar o sabor ou melhorar a conservação.
Limitar o consumo de bebidas açucaradas	• Beber sobretudo água e bebidas não açucaradas. As bebidas açucaradas são definidas como líquidos que são adoçados através da adição de açúcares livres, tais como sacarose, xarope de milho com elevado teor de frutose e açúcares naturalmente presentes no mel, xaropes, sumos de frutas e concentrados do sumo de frutas; • Isto inclui, entre outros, refrigerantes, bebidas desportivas, bebidas energéticas, águas açucaradas, água de cevada e bebidas à base de café e chá com adição de açúcares ou xaropes; • Não se incluem as versões destas bebidas que são “sem açúcar” ou adoçadas apenas com edulcorantes artificiais.
Limitar o consumo de álcool	• O consumo de bebidas alcoólicas é uma das causas de vários tipos de câncer. Para a prevenção do câncer, é preferível não beber álcool; • Não existe um limiar de consumo abaixo do qual não se verifique um aumento do risco de, pelo menos, alguns cânceres.
Não utilizar suplementos para a prevenção do câncer	• Um suplemento dietético é um produto destinado a ser ingerido que contém um “ingrediente dietético” destinado a atingir níveis de consumo de micronutrientes ou de outros componentes alimentares superiores ao que normalmente é possível obter apenas através da dieta; • Os suplementos em doses elevadas não são recomendados para a prevenção do câncer – visam satisfazer as necessidades nutricionais apenas através da dieta; • Para a maioria das pessoas, é mais provável que o consumo de alimentos e bebidas certos proteja contra o câncer do que os suplementos.
Para as mães: amamentem seus bebês,	• O aleitamento materno é tão bom para a mãe como para o bebê;

se possível	• Esta recomendação está em consonância com os conselhos da OMS, que recomenda que os bebês sejam amamentados exclusivamente durante 6 meses e depois até os 2 anos de idade ou mais, juntamente com alimentos complementares adequados.
Após um diagnóstico de câncer: siga as recomendações, se possível	• Consultar o profissional de saúde; • Todos os sobreviventes do câncer devem receber cuidados nutricionais e orientações sobre atividade física de profissionais qualificados; • Salvo contraindicação, e se for possível, todos os sobreviventes do câncer são aconselhados a seguir as recomendações, na medida do possível, após a fase aguda do tratamento.