



AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE IMUNOTERAPIAS E TERAPIAS-ALVO NO TRATAMENTO DE MELANOMA EM UM CENTRO ONCOLÓGICO PRIVADO NA REGIÃO SUL DO BRASIL

Maria Luiza Pereira Fernandes

Jeanine Marie Nardin

1. RESUMO

O melanoma cutâneo é uma neoplasia maligna agressiva, cuja evolução terapêutica foi marcada pela incorporação de imunoterapias e terapias-alvo. Embora responsáveis por avanços significativos em sobrevida, essas estratégias estão associadas a eventos adversos que exigem monitoramento, especialmente em esquemas combinados. Diante disso, este estudo teve como objetivo avaliar a toxicidade decorrente do uso isolado ou associado dessas terapias em pacientes atendidos em um centro oncológico privado de Curitiba-PR. Trata-se de estudo observacional, retrospectivo, baseado na análise de prontuários eletrônicos de 60 pacientes tratados entre 2019 e 2024. A análise revelou que 46,67% apresentaram eventos adversos, em sua maioria manejáveis, não comprometendo a continuidade terapêutica. Observou-se predomínio de eventos imunomediatos em adjuvância e gastrointestinais em cenário paliativo. Conclui-se que tais terapias possuem aplicabilidade clínica relevante, destacando-se a importância da testagem molecular e da toxicovigilância institucional.

Palavras-chave: Melanoma; Imunoterapia; Terapias-alvo; Toxicidade; Medicina suplementar; Oncologia clínica.

2. ABSTRACT

Cutaneous melanoma is an aggressive malignant neoplasm whose therapeutic evolution has been marked by the incorporation of immunotherapies and targeted therapies. Although responsible for significant advances in survival, these strategies are associated with adverse events that require monitoring, especially in combined regimens. Therefore, this study aimed to evaluate the toxicity resulting from the isolated or combined use of these therapies in patients treated at a private oncology center in Curitiba, Brazil. This is an observational, retrospective study based on the analysis of electronic medical records of 60 patients treated between 2019 and 2024. The analysis revealed that 46.67% presented adverse events, mostly manageable, without compromising treatment continuity. Immune-mediated events predominated in the adjuvant setting and gastrointestinal manifestations in the palliative setting. It is concluded that such therapies have relevant clinical applicability, highlighting the importance of molecular testing and institutional toxicovigilance.

Keywords: Melanoma; Immunotherapy; Targeted therapies; Toxicity; Private healthcare; Clinical

3. INTRODUÇÃO

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE IMUNOTERAPIAS E TERAPIAS-ALVO NO TRATAMENTO DE MELANOMA EM UM CENTRO ONCOLÓGICO PRIVADO NA REGIÃO SUL DO BRASIL

O melanoma cutâneo é uma neoplasia maligna de alta agressividade, caracterizada pela capacidade de rápida progressão e elevada taxa de mortalidade quando diagnosticado em estágios avançados. Embora represente apenas cerca de 1% dos casos de câncer de pele, é responsável pela maioria dos óbitos relacionados a essas neoplasias (ERNST; GIUBELLINO, 2022). Sua incidência tem apresentado crescimento expressivo em âmbito global, registrando-se mais de 325 mil novos casos em 2020. No Brasil, a estimativa para 2023 foi de 8.980 novos casos, com destaque para a Região Sul, reforçando a relevância de estudos que avaliem estratégias terapêuticas e seus impactos clínicos (IARC, 2020; INCA, 2023).

Historicamente, o tratamento do melanoma baseava-se em cirurgia, quimioterapia e radioterapia, com resultados limitados em estágios avançados. A compreensão dos mecanismos moleculares da carcinogênese possibilitou o desenvolvimento das terapias-alvo, direcionadas sobretudo ao proto-oncogene BRAF, que codifica uma proteína integrante da via MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*), importante no controle de crescimento e sobrevivência celular. A mutação BRAF V600E mantém a ativação contínua da via MAPK, levando à proliferação celular descontrolada. Nessa via, a proteína MEK tem papel relevante, cuja mutação também sustenta a proliferação celular anômala (INCA, 2023; NATARELLI *et al.*, 2024).

Paralelamente, a imunoterapia emergiu como outra inovação no manejo do melanoma, estimulando a resposta imune contra células tumorais. Essa modalidade atua sobre *checkpoints* imunológicos, como CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4*) e PD-1 (*Programmed Death-1*), que, no caso do melanoma, são utilizados como mecanismo de evasão, contribuindo para o crescimento tumoral. A introdução dessas terapias ofereceu alternativas mais eficazes em contextos antes limitados a abordagens convencionais, demonstrando benefícios em sobrevida global e livre de recidiva (ERNST; GIUBELLINO, 2022; ROBERT *et al.*, 2015; ZIMMER *et al.*, 2020).

Apesar dos avanços obtidos com imunoterapias e terapias-alvo, a toxicidade associada a essas modalidades permanece como desafio clínico relevante. A complexidade torna-se ainda mais evidente em esquemas combinados, nos quais a eficácia tende a ser superior, porém acompanhada de toxicidades relevantes. Nessa

perspectiva, os estudos de mundo real são especialmente úteis para compreender a incidência, severidade e perfil dos efeitos adversos, pois revelam cenários clínicos fora das condições controladas de ensaios clínicos randomizados (ZIMMER *et al.*, 2020).

No Brasil, a análise desse panorama assume relevância singular devido às especificidades da estrutura em saúde. O sistema de saúde conta com o Sistema Único de Saúde (SUS) e o setor privado, denominado medicina suplementar. Enquanto o SUS enfrenta maiores limitações na incorporação de terapias inovadoras, instituições privadas frequentemente adotam novos protocolos terapêuticos de forma mais ágil. Essa dinâmica possibilita avaliações precoces de efetividade e toxicidade, mas ainda carece de investigações sistematizadas em âmbito nacional, reforçando a relevância de estudos locais que abordem essa lacuna científica (ANS, 2019; ANVISA, 2025).

Diante disso, o presente projeto teve como objetivo avaliar a toxicidade da associação entre imunoterapias e terapias-alvo no tratamento de pacientes com melanoma em um centro oncológico privado de Curitiba-PR. Buscou-se identificar e caracterizar o perfil de toxicidade decorrente da combinação terapêutica em comparação ao uso isolado dessas estratégias, analisando a incidência dos eventos adversos conforme o contexto e em relação às terapias convencionais. Os resultados obtidos têm potencial para contribuir para o aprimoramento do cuidado oncológico, fornecendo evidências aplicáveis à realidade brasileira contemporânea e ao manejo clínico desses pacientes.

4. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi delineado como observacional e de caráter retrospectivo, fundamentado na revisão de prontuários eletrônicos de pacientes diagnosticados com melanoma e tratados em uma clínica privada especializada em oncologia localizada em Curitiba-PR. O período considerado para análise compreendeu de abril de 2019 a abril de 2024, abrangendo um universo inicial de 120 pacientes, contemplando todos os estágios da doença. A população-alvo foi composta por pacientes com

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE IMUNOTERAPIAS E TERAPIAS-ALVO NO TRATAMENTO DE MELANOMA EM UM CENTRO ONCOLÓGICO PRIVADO NA REGIÃO SUL DO BRASIL

diagnóstico confirmado de melanoma cutâneo, classificados sob os códigos CID-10 C43 e derivados.

Foram incluídos no estudo indivíduos maiores de 18 anos que receberam tratamento na instituição durante o período estabelecido. Consideraram-se elegíveis pacientes submetidos a ressecção cirúrgica com intuito curativo ou paliativo, radioterapia somado à um ou mais tratamentos sistêmicos, incluindo imunoterapia e terapias-alvo. Para assegurar maior consistência, foram excluídos pacientes com dados clínicos incompletos nos prontuários eletrônicos e aqueles em seguimento ativo na instituição. Casos de pacientes com diagnóstico confirmado de melanoma, mas sem registro suficiente sobre terapêutica instituída, também foram desconsiderados.

A coleta de dados ocorreu por meio de formulário eletrônico padronizado, no qual foram registradas variáveis sociodemográficas, clínicas e terapêuticas. Entre as variáveis analisadas destacaram-se: idade, sexo, dados moleculares ao diagnóstico e estadiamento clínico da doença, presença de comorbidades, tipo de tratamento instituído, perfil de toxicidade observado e evolução clínica registrada. O instrumento foi preenchido a partir da análise criteriosa dos prontuários eletrônicos, respeitando a padronização previamente definida.

A análise dos dados foi realizada utilizando o *software* IBM SPSS Statistics v30, com inspeção prévia de *outliers* e valores ausentes. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$, com apresentação de intervalos de confiança de 95%. Ademais, a pesquisa foi conduzida de forma criteriosa, em conformidade com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde) após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa responsável pela avaliação dos estudos conduzidos na instituição em estudo. Isso assegurou o cumprimento dos princípios éticos aplicáveis à pesquisa em saúde.

5. RESULTADOS

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE IMUNOTERAPIAS E TERAPIAS-ALVO NO TRATAMENTO DE MELANOMA EM UM CENTRO ONCOLÓGICO PRIVADO NA REGIÃO SUL DO BRASIL

O universo amostral inicial do estudo compreendia 120 pacientes com melanoma, abrangendo diferentes estágios da doença e submetidos a múltiplas modalidades terapêuticas. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, seis foram excluídos devido à ausência de informações completas nos prontuários, enquanto um não teve diagnóstico confirmado de melanoma. Os demais foram desconsiderados por estarem em acompanhamento ativo na instituição. Após esse processo, obteve-se uma amostra final composta por 60 pacientes, evitando vieses relacionados à disponibilidade de informações e permitindo análises mais robustas sobre toxicidade e desfechos clínicos.

A **Tabela 1** apresenta as principais características demográficas, clínicas e patológicas da amostra final. Entre as variáveis descritas, destacam-se sexo, idade ao diagnóstico, presença de comorbidades, perfil molecular do gene BRAF V600E/K, estadiamento clínico TNM e tipo histológico de melanoma.

Tabela 1. Variáveis sociodemográficas e clínicas.

Variável	Categoria	Resultado	p (Teste)
Sexo (n = 60)	Feminino	43,3% (n = 26)	
	Masculino	56,7% (n = 34)	
Idade ao diagnóstico (n = 60)	Média	Total = 55,8 anos Homens = 54,9 anos Mulheres = 55,2 anos	0,168 (Shapiro-Wilk) 0,077 (Shapiro-Wilk) 0,313 (Shapiro-Wilk) 0,750 (t-test)
BRAF V600E/K (n = 60)	Mutados <i>Wild-type</i> Desconhecido não testados	26,7% (n = 16) 21,7% (n = 13) 51,7% (n = 31)	
Estadiamento clínico (n = 60)	0 I II III IV	6,7% (n = 4) 18,3% (n = 11) 28,3% (n = 17) 25% (n = 15) 21,7% (n = 13)	
Tipo de melanoma (n = 60)	<i>In situ</i> Invasivo	21,7% (n = 13) 76,7% (n = 46)	

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE IMUNOTERAPIAS E TERAPIAS-ALVO NO TRATAMENTO DE MELANOMA EM UM CENTRO ONCOLÓGICO PRIVADO NA REGIÃO SUL DO BRASIL

Outro	1,7% (n = 1)
-------	--------------

Fonte. Do próprio autor.

Quanto aos aspectos moleculares, verificou-se baixa taxa de investigação genética na coorte analisada. Do total (N = 60), 31 pacientes não apresentaram dados sobre mutações no gene BRAF V600E/K ou não foram testados para tal marcador, limitando conclusões sobre sua prevalência. Apenas um paciente foi testado para o gene NRAS e quatro indivíduos foram avaliados para o gene KIT. Os demais genes de relevância oncológica, como ROS1, NF1, TERT, CDKN2A, PTEN, não foram investigados, conforme os registros disponíveis.

Em relação à terapêutica adotada, a maioria dos pacientes (81,7%, N = 60) foi submetida a algum tipo de cirurgia ao longo do tratamento. Observou-se predomínio de intervenções com intuito curativo, em comparação às cirurgias realizadas para controle de sintomas. Além da cirurgia, 11 pacientes (18,3%, N = 60) receberam radioterapia adjuvante, enquanto 20 pacientes (33,3%, N = 60) receberam pelo menos uma linha de radioterapia em caráter paliativo, inclusive após adjuvância. Nenhum paciente foi tratado com neoadjuvância, conforme os registros disponíveis nos prontuários clínicos analisados.

Em etapa subsequente, investigou-se a utilização de terapias sistêmicas avançadas, foco central desta pesquisa, envolvendo imunoterapias e terapias-alvo (**Tabela 2**). A análise demonstrou que 43,3% dos pacientes receberam terapia sistêmica adjuvante em algum momento do tratamento, enquanto 33,3% foram submetidos a terapias sistêmicas paliativas, utilizadas tanto como primeira linha quanto em estágios subsequentes de evolução clínica. Além disso, alguns pacientes transitaram entre as duas abordagens, conforme progressão da doença durante o acompanhamento.

Tabela 2. Categoria terapêutica dos principais medicamentos utilizados na terapia sistêmica.

Medicamentos	Categoria
Cobimetinibe	Terapia alvo – Inibidor de MEK
Dabrafenibe	Terapia alvo – Inibidor de BRAF mutado

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE IMUNOTERAPIAS E TERAPIAS-ALVO NO TRATAMENTO DE MELANOMA EM UM CENTRO ONCOLÓGICO PRIVADO NA REGIÃO SUL DO BRASIL

Interferon-alfa	Citocina imunomoduladora
Ipilimumabe	Imunoterapia – Inibidor de CTLA-4
Nivolumabe	Imunoterapia – Inibidor de PD-1
Pembrolizumabe	Imunoterapia – Inibidor de PD-1
Trametinibe	Terapia alvo – Inibidor de MEK
Vemurafenibe	Terapia alvo – Inibidor de BRAF mutado

Fonte. Do próprio autor.

Na análise dos esquemas com intenção adjuvante, a coorte identificou 16 pacientes (N = 60) tratados exclusivamente com imunoterapia, incluindo interferon-alfa, interleucinas, ipilimumabe, nivolumabe e pembrolizumabe, em monoterapia ou combinações. Dois pacientes foram tratados apenas com terapias-alvo, com combinações de inibidores BRAF e MEK. Um paciente recebeu terapia-alvo em esquema apresentando imunoterapia, constituindo o único caso de combinação simultânea adjuvante. Esses dados refletem a revisão individual dos prontuários, refletindo a heterogeneidade das abordagens adjuvantes no período estudado.

A **Tabela 3** resume a distribuição das estratégias utilizadas, demonstrando predomínio de agentes imunomoduladores no cenário adjuvante.

Tabela 3. Distribuição dos esquemas adjuvantes.

Categoría	Valor	Percentual	Observações
Imunoterapia somente (n = 26)	21	80,8%	Predomínio de interferon-alfa, ipilimumabe, nivolumabe e pembrolizumabe
Terapia-alvo somente (n = 26)	2	7,7%	Dabrafenibe + trametinibe
Imunoterapia + Terapia-alvo (n = 26)	1	3,8%	Combinação nivolumabe com inibidores BRAF/MEK
Outra combinação (n = 2)	2	7,7%	Presença de agentes quimioterápicos

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE IMUNOTERAPIAS E TERAPIAS-ALVO NO TRATAMENTO DE MELANOMA EM UM CENTRO ONCOLÓGICO PRIVADO NA REGIÃO SUL DO BRASIL

= 26)

ao longo do regime

Fonte. Do próprio autor.

A **Tabela 4** apresenta a proporção de pacientes tratados em cada categoria, facilitando comparação.

Tabela 4. Distribuição dos esquemas paliativos.

Categoría	Valor	Percentual	Observações
Imunoterapia somente (n = 20)	11	55,0%	Inclui monoterapias e combinações imunoterápicas (ex.: nivolumabe, pembrolizumabe, nivolumabe+ipilimumabe).
Terapia-alvo somente (n = 20)	5	25,0%	Vemurafenibe + cobimetinibe; dabrafenibe + trametinibe
Imunoterapia + Terapia-alvo (n = 20)	3	15,0%	Combinação sequencial de nivolumabe com inibidores BRAF/MEK
Outra combinação (n = 1)	1	5%	Presença de agentes quimioterápicos ao longo do regime

Fonte. Do próprio autor.

A sobreposição entre adjuvância e cenário paliativo foi observada em seis pacientes, que transitaram entre as duas fases durante o acompanhamento clínico. Dentre esses, quatro receberam apenas imunoterapia em ambas as fases, reforçando a consistência dessa modalidade como eixo central do manejo oncológico, mesmo após progressão da doença. Outros dois pacientes migraram de imunoterapia em adjuvância para terapias-alvo em cenário metastático, evidenciando mudança de conduta terapêutica orientada por evolução clínica e características moleculares.

No que tange a avaliação da toxicidade, a **Tabela 5** apresenta a relação de eventos adversos durante o tratamento sistêmico. A análise demonstrou que as toxicidades envolveram tanto esquemas adjuvantes quanto paliativos, reforçando a relevância de monitoramento sistemático em ambas as fases do tratamento. Além disso, a ocorrência foi frequentemente atribuída a agentes imunoterápicos e terapias-

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE IMUNOTERAPIAS E TERAPIAS-ALVO NO TRATAMENTO DE MELANOMA EM UM CENTRO ONCOLÓGICO PRIVADO NA REGIÃO SUL DO BRASIL

alvo, refletindo o perfil heterogêneo das estratégias utilizadas no manejo do melanoma avançado.

Tabela 5. Distribuição de pacientes segundo ocorrência e número de eventos adversos.

Categoría	Sub-categoría	% (n)
Toxicidade nos pacientes (n = 60)	Pelo menos 1 evento	46,67% (n = 28)
	Sem eventos	53,33% (n = 32)
Número de eventos por paciente (n = 28)	1 evento	57,14% (n = 16)
	2 eventos	10,71% (n = 3)
	3 ou mais eventos	32,14% (n = 9)
Consequência toxicidade (n = 49)	da Interrupção do tratamento	10,2% (n = 5)
	Diminuição de dose	10,2% (n = 5)
	Sem intercorrências	79,6% (n = 39)

Fonte. Do próprio autor.

A caracterização detalhada dos eventos adversos permitiu associar as toxicidades às classes terapêuticas utilizadas (**Tabela 6**). Entre os imunoterápicos, destacaram-se prurido cutâneo, fadiga, rash, cefaleia, pneumonite e hipotireoidismo, sobretudo vinculados ao uso de nivolumabe, pembrolizumabe e ipilimumabe. Já entre as terapias-alvo, observou-se maior frequência de rash cutâneo, diarreia, dor oral e fotossensibilidade, notadamente associadas a inibidores BRAF/MEK. Embora a intensidade dos eventos tenha variado, a maior parte foi manejada clinicamente, sem necessidade frequente de redução de dose ou interrupção definitiva do tratamento sistêmico, de acordo com os registros.

Tabela 6. Principais eventos adversos observados segundo medicamento associado.

Medicamento	Eventos relatados
Nivolumabe	Prurido, fadiga, mucosite, cefaleia, hepatotoxicidade, neuropatia, náusea/vômito, nefrotoxicidade
Pembrolizumabe	Constipação, rash cutâneo, cefaleia, vitiligo, hipotireoidismo, pneumonite, fadiga, inapetência,

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE IMUNOTERAPIAS E TERAPIAS-ALVO NO TRATAMENTO DE MELANOMA EM UM CENTRO ONCOLÓGICO PRIVADO NA REGIÃO SUL DO BRASIL

eritema nodoso	
Ipilimumabe (isolado ou combinado)	Rash cutâneo, fadiga
Dabrafenibe + Trametinibe	Dor oral, rash cutâneo, diarreia
Vemurafenibe + Cobimetinibe	Eritema, prurido, diarreia, fotossensibilidade, irregularidade menstrual
Outros agentes (interferon, interleucina, cisplatina, vincristina etc.)	Fadiga, constipação, prurido, toxicidades inespecíficas

Fonte. Do próprio autor.

A distribuição das toxicidades entre os contextos adjuvante e paliativo apresentou diferenças relevantes. No cenário adjuvante, predominaram eventos endócrinos e imunomediados, frequentemente associados a imunoterapia isolada. No cenário paliativo, destacaram-se manifestações gastrointestinais e cutâneas, mais comumente relacionadas a terapias-alvo. Além disso, nove pacientes manifestaram três ou mais eventos distintos, apresentando maior frequência de terapias combinadas, o que sugere influência cumulativa do tratamento. Esta análise permite melhor compreensão da relação entre terapia sistêmica empregada, perfil de toxicidade e impacto clínico, colaborando para estratégias de acompanhamento mais seguras.

6. DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a toxicidade associada ao uso de imunoterapias e terapias-alvo, isoladas ou em combinação, no tratamento de pacientes com melanoma em um centro oncológico privado da Região Sul do Brasil. A proporção de pacientes com ao menos um evento adverso foi de 46,67%, predominantemente manejável, com baixa necessidade de interrupção, sustentando a aplicabilidade dessas estratégias na prática de mundo real. A análise contemplou adjuvância e paliativo, permitindo comparar usos isolados e combinações na prática oncológica real, conforme a proposta central do projeto.

O padrão terapêutico identificado destacou o predomínio do uso de imunoterapias em adjuvância, sobretudo agentes anti-PD-1, e sua manutenção também no cenário paliativo, refletindo seu papel como eixo do manejo contemporâneo do melanoma. O uso de terapias-alvo foi limitado pela baixa testagem molecular, restringindo a elegibilidade para terapias-alvo e comparações mais amplas entre subgrupos. Esse achado reforça a necessidade de padronizar fluxos diagnósticos para viabilizar medicina de precisão e otimizar o sequenciamento terapêutico na jornada do paciente. A descrição de múltiplas linhas paliativas em alguns pacientes, inclusive com combinações, também evidencia a incorporação gradual dessas modalidades em prática institucional, reforçando o caráter dinâmico do tratamento oncológico contemporâneo (ESMO, 2024; NATARELLI *et al.*, 2024; ZIMMER *et al.*, 2020).

No que tange ao perfil de toxicidade, os resultados foram consistentes com o descrito para as classes terapêuticas investigadas. Pacientes expostos a imunoterapias apresentaram principalmente eventos imunomediados, como rash cutâneo, fadiga, prurido e disfunções endócrinas, enquanto os tratados com inibidores de BRAF/MEK desenvolveram, em maior frequência, toxicidades cutâneas e gastrointestinais. Em esquemas combinados, observou-se aumento da frequência de toxicidades, coerente com a sobreposição do perfil de toxicidade. Esses resultados reforçam a previsibilidade dos perfis de segurança e a possibilidade de condução terapêutica com suporte adequado, preservando a continuidade do tratamento (HODI *et al.*, 2021; ROBERT *et al.*, 2019; ROBERT *et al.*, 2023).

A comparação entre contextos adjuvante e paliativo revelou nuances clínicas relevantes. Em adjuvância, predominaram eventos endócrinos e cutâneos leves de baixo a moderado impacto, geralmente associados ao uso de anti-PD-1, porém sem impacto substancial sobre o seguimento terapêutico. Já no cenário paliativo, observaram-se com maior frequência diarreia, mucosite e fotossensibilidade, características de inibidores BRAF/MEK, além de fadiga. Essa distribuição reflete combinações empregadas, exposição acumulada e condição clínica basal, exigindo vigilância e algoritmos de intervenção rápidos. Tal comparação evidencia que o perfil de toxicidade depende do contexto terapêutico e da classe farmacológica dominante

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE IMUNOTERAPIAS E TERAPIAS-ALVO NO TRATAMENTO DE MELANOMA EM UM CENTRO ONCOLÓGICO PRIVADO NA REGIÃO SUL DO BRASIL

e permite analisar a incidência de eventos adversos (EGGEMONT *et al.*, 2021; HOLMSTROEM *et al.*, 2024; NCCN, 2024).

A sobreposição de contextos, observada em seis pacientes que transitaram entre adjuvância e paliativo, acrescenta informações relevantes ao entendimento do manejo clínico. Dentre eles, quatro mantiveram imunoterapia nas duas fases, sugerindo consistência no uso desses agentes mesmo após progressão. Os dois pacientes que migraram para terapias-alvo em cenário metastático evidenciam a influência de alterações moleculares na redefinição da conduta terapêutica. Esse achado reforça a importância do sequenciamento adequado, que impacta não apenas a eficácia, mas também o perfil de toxicidade observado. Portanto, a análise desses trajetos amplia a compreensão sobre a jornada terapêutica, atendendo aos objetivos propostos e fortalecendo o caráter aplicado deste estudo (HOLMSTROEM *et al.*, 2024; LONG *et al.*, 2017).

A discussão sobre toxicidade exige, ainda, um contraponto histórico. Antes do advento das terapias-alvo e imunoterapias, o tratamento sistêmico disponível baseava-se principalmente na quimioterapia com dacarbazina e temozolomida. Esses fármacos apresentavam respostas limitadas, entre 15% e 28%, com mínima taxa de resposta completa e alta toxicidade, incluindo mielossupressão, náuseas, vômitos e fadiga intensa. Mesmo em esquemas combinados, não houve ganho de sobrevida global, e a mediana em doença avançada não ultrapassava cinco meses, com sobrevida em três anos inferior a 5%. Em contraste, as toxicidades das terapias inovadoras, embora clinicamente relevantes, são majoritariamente manejáveis e permitem maior continuidade do tratamento (ERNST; GIUBELLINO, 2022; NATARELLI *et al.*, 2024).

Essa ponderação torna-se particularmente relevante no cenário brasileiro, sobretudo considerando o Sistema Único de Saúde (SUS). Embora imunoterapias como nivolumabe e pembrolizumabe já tenham sido incorporadas pelo SUS para melanoma metastático irrессecável ou avançado, a efetiva disponibilização ainda enfrenta barreiras estruturais e prazos prolongados. Diante disso, em muitas instituições públicas, a quimioterapia permanece como tratamento mais frequentemente empregado, tornando sua toxicidade ainda um desafio clínico

relevante. Tal realidade acentua desigualdades assistenciais entre sistemas de saúde e reforça a necessidade de acelerar processos de incorporação e ampliar o acesso a tecnologias inovadoras em oncologia no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Entre as limitações do estudo, destacam-se o delineamento retrospectivo, a condução em único centro, a perda amostral após critérios éticos e a incompletude de dados, sobretudo na testagem molecular para BRAF, NRAS e KIT. Além disso, a ausência de casos tratados em neoadjuvância reflete rotinas institucionais do período analisado, embora essa estratégia tenha ganhado relevância crescente em estágios III ressecáveis. Tais restrições dificultam análises comparativas entre subgrupos, restringindo a generalização dos achados, e podem subestimar a real frequência de toxicidades em terapias-alvo. Ainda assim, os resultados oferecem contribuição prática e consistente para o entendimento da toxicidade em futuras coortes (AMARIA *et al.*, 2019; LOPES *et al.*, 2019; PELSTER; AMARIA, 2020).

Diante dos resultados, recomenda-se a implementação de protocolos institucionais de toxicovigilância e algoritmos rápidos de intervenção para eventos imunomediados e alvo-relacionados. Também se destaca a importância da universalização da testagem molecular no diagnóstico e na progressão, viabilizando a medicina de precisão e o sequenciamento racional das terapias. O registro prospectivo padronizado, aliado a análises multicêntricas, poderá robustecer as evidências em tempo real e orientar ajustes nas condutas clínicas. Portanto, o estudo contribui para o fortalecimento de estratégias institucionais voltadas à segurança do paciente no contexto privado regional.

7. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que o uso de imunoterapias e terapias-alvo, isoladas ou em associação, está associado a toxicidades previsíveis e, em sua maioria, manejáveis, no tratamento de pacientes com melanoma em um centro oncológico privado da Região Sul do Brasil. A ocorrência de eventos adversos em quase metade da amostra ressalta a relevância de protocolos institucionais de monitoramento contínuo. O predomínio de imunoterapias em adjuvância e sua

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE IMUNOTERAPIAS E TERAPIAS-ALVO NO TRATAMENTO DE MELANOMA EM UM CENTRO ONCOLÓGICO PRIVADO NA REGIÃO SUL DO BRASIL

manutenção em cenário paliativo também destaca o papel desses agentes, enquanto o uso restrito de terapias-alvo foi condicionado à testagem molecular.

A análise comparativa entre adjuvância e paliativo evidenciou diferenças relevantes no perfil de toxicidade, com predomínio de eventos imunomedidos em adjuvância e manifestações gastrointestinais e cutâneas em contexto paliativo. A sobreposição entre fases terapêuticas contribuiu para compreender a influência do sequenciamento sobre eficácia e toxicidade. Além disso, quando comparadas à quimioterapia convencional historicamente utilizada no melanoma, como dacarbazina e temozolomida, as toxicidades observadas mostraram-se menos agressivas e mais passíveis de manejo, destacando o impacto clínico das terapias inovadoras.

Apesar das limitações metodológicas, os achados são relevantes para a realidade nacional, sobretudo diante dos desafios de incorporação tecnológica no SUS. A ausência de casos em neoadjuvância reflete o período estudado, mas aponta para a necessidade de monitorar essa modalidade em futuras coortes. Em conjunto, os resultados sustentam a importância da padronização de registros clínicos, da ampliação da testagem molecular e do fortalecimento de protocolos de toxicovigilância. Dessa forma, este estudo contribui para o aprimoramento das práticas institucionais e para a consolidação de estratégias terapêuticas mais seguras e eficazes no manejo do melanoma.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS). *Caderno de Informação da Saúde Suplementar*. Brasília, DF: ANS, 2019. v. 13, n. 2, p. 1-61.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *Novos medicamentos e indicações* [Internet]. Brasília, DF, 2025. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes?b_start:int=0. Acesso em: 25 ago. 2025.

AMARIA, Rodabe N. *et al.* Neoadjuvant systemic therapy in melanoma: recommendations of the International Neoadjuvant Melanoma Consortium. *The Lancet Oncology*, [s. l.], v. 20, n. 7, p. e378-e389, jul. 2019.

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE IMUNOTERAPIAS E TERAPIAS-ALVO NO TRATAMENTO DE MELANOMA EM UM CENTRO ONCOLÓGICO PRIVADO NA REGIÃO SUL DO BRASIL

EGGERMONT, Alexander M. M.; BLANK, Christian U.; MANDALÀ, Mario, *et al.* Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 May 1;22(5):643–54.

ERNST, Michael; GIUBELLINO, Alessandra. The Current State of Treatment and Future Directions in Cutaneous Malignant Melanoma. *Biomedicines.* 2022 Mar 31;10(4):822.

EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY. ESMO Clinical Practice Guidelines: Cutaneous Melanoma. [S.I.], 2024.

HODI, F. Stephen; CHIARION-SILENI, Vanna; GONZALEZ, Robert, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 6-year outcomes from a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, v. 22, n. 7, p. 951- 964, 2021.

HOLMSTROEM, Rasmus B.; PEDERSEN, Simon; JURLANDER, Jacob, *et al.* Outcome of adjuvant immunotherapy in a real-world nation-wide cohort of patients with melanoma. *Eur J Cancer.* 2024 May;202:114023. doi:10.1016/j.ejca.2024.114023. Epub 2024 Mar 19. PMID: 38518533.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA), BRASIL. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ; 2023.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC), WHO. Global burden of cutaneous melanoma in 2020 and projections to 2040 [Internet]. [Cited 2025 Aug 25]. Available from: <https://www.iarc.who.int/infographics/global-burden-of-cutaneous-melanoma-in-2020-and-projections-to-2040>

LONG, Georgina V.; HAUSCHILD, Axel; SANTINAMI, Mario, *et al.* Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *The New England Journal of Medicine*, v. 377, n. 19, p. 1813-1823, 2017.

LOPES, Júlia D.; PEREIRA, Thiago A. Principais Avanços no Tratamento do Melanoma Cutâneo [Internet] [Trabalho de Conclusão de Curso]. [Uberada]: Universidade de Uberada; 2018. Available from: <https://repositorio.uniube.br/handle/123456789/158?mode=full>

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). Ministério da Saúde incorpora imunoterapia para tratamento do melanoma — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), 05 ago. 2020.

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE IMUNOTERAPIAS E TERAPIAS-ALVO NO TRATAMENTO DE MELANOMA EM UM CENTRO ONCOLÓGICO PRIVADO NA REGIÃO SUL DO BRASIL

NATARELLI, Nicholas; ALEMAN, Stephanie J.; MARK, Ian M, *et al.* A Review of Current and Pipeline Drugs for Treatment of Melanoma. *Pharmaceuticals*. 2024 Feb 7; 17(2):214.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cutaneous Melanoma. [S.I.], 2024.

PELSTER, Marc S.; AMARIA, Rodabe N. Neoadjuvant immunotherapy for locally advanced melanoma. *Current Treatment Options in Oncology*, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 10, 5 fev. 2020.

ROBERT, Caroline; SCHACHTER, Jacob; LONG, Georgina V, *et al.* Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25; 372(26):2521–32.

ROBERT, Caroline; GROBB, Jean-Jacques; STROYAKOVSKIY, Dmitry, *et al.* Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):626-636. doi: 10.1056/NEJMoa1904059. Epub 2019 Jun 4. PMID:31166680.

ROBERT, Caroline; CARLINO, Melissa S.; McNEIL, Christopher, *et al.* Seven-Year Follow-Up of the Phase III KEYNOTE-006 Study: Pembrolizumab Versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2023 Aug 20;41(24):3998-4003. doi: 10.1200/JCO.22.01599. Epub 2023 Jun 22. PMID: 37348035.

ZIMMER, Lisa; LIVINGSTONE, Elisabeth; HASSEL, Jessica C, *et al.* Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2020 May 16;395(10236):1558–68.