

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

CLAUDIVANIA FERREIRA GOMES
IVALDO BARBOSA CAMELO
SUYLA MANUELLE DA SILVA LEITE

**O USO DA IMUNOTERAPIA COMO TRATAMENTO
ALVO PARA MELANOMA: UM OLHAR
FARMACÊUTICO**

RECIFE/2021

CLAUDIVANIA FERREIRA GOMES
IVALDO BARBOSA CAMELO
SUyla MANUELLE DA SILVA LEITE

**O USO DA IMUNOTERAPIA COMO TRATAMENTO
ALVO PARA MELANOMA: UM OLHAR
FARMACÊUTICO**

Artigo apresentado ao Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA,
como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em
Ciências Farmacêuticas

Professor Orientador: Me. Luiz da Silva Maia Neto

RECIFE/2021

G633u

Gomes, Claudivania Ferreira

O uso da imunoterapia como tratamento alvo para melanoma: um olhar farmacêutico./ Claudivania Ferreira Gomes; Ivaldo Barbosa Camelo; Suylla Manuelle da Silva Leite. - Recife: O Autor, 2021.

36 p.

Orientador: Msc. Luiz da Silva Maia Neto

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia , 2021

1. Câncer de pele. 2. Melanócitos. 3. Oncologia.
4. Neoplasia da pele. 5. Farmácia Clínica . I. Centro Universitário Brasileiro. - UNIBRA.

II. Título.

CDU: 615

*Dedicamos esse trabalho a nossos familiares e a pessoas especiais que estiveram
ao nosso lado em todos os momentos.*

AGRADECIMENTOS

Agradecemos, como uma equipe, primeiramente a Deus pelo milagre da vida e em nos proporcionar coragem e sabedoria ao realizar tamanha conquista, posteriormente em especial ao nosso professor orientador, MSc Luiz da Silva Neto que deu todo o apoio, esforço e dedicação,

Aos nossos pais e familiares em memória e presentes,

A todos os professores que fizeram parte dessa longa trilha de cinco anos, citando os mais corajosos em nos proporcionar conhecimento e companheirismo, como os Professores e futuros colegas de profissão Lígia Oliveira, Janira Alves, Raphaella Barreto, Cibelle Benjamin, Ana Carolina Messias, Natanael da Silva Bezerra Junior e entre outros tão especiais.

Aos nossos colegas de turma que nos acompanharam até o ultimo momento e nós a eles com muitas risadas, algumas confusões, mas muito aprendizagem e acima de tudo amizade,

Aos nossos amigos externos que não poderiam saber da nossa evolução universitária que comemoravam cada período conosco e mostraram que amizade vai muito além, vai para ajudar, chorar e ficarmos juntos.

A todos aqueles que cruzaram os nossos caminhos durante essa estadia longínqua e nos ensinaram a essência do bom profissional que vai muito além de um atendimento, de um bom profissional de saúde que sempre irá visar o paciente independente de qualquer circunstância, da essência do bom ouvinte para a gestão e colaboração profissional e pessoal, da essência do bom resoluto de problemas e dos bons companheiros para todas as horas.

“O saber deve ser como um rio, cujas águas doces, grossas, copiosas, transbordem do indivíduo, e se espraíem, estancando a sede dos outros. Sem um fim social, o saber será a maior das futilidades.”

(Gilberto Freyre)

O USO DA IMUNOTERAPIA COMO TRATAMENTO ALVO PARA MELANOMA: UM OLHAR FARMACÊUTICO

Claudivania Ferreira Gomes

Ivaldo Barbosa Camelo

Suyla Manuelle da Silva Leite

MSc Luiz da Silva Maia Neto¹

Resumo: A imunoterapia é uma forma de tratamento oncológica para muitos tipos de câncer e não é diferente para o melanoma. O melanoma é um tipo de câncer de pele com altas chances de causar metástase em níveis avançados e sua disseminação é rápida. A imunoterapia é uma das melhores formas de escolha para o tratamento deste tipo de câncer, pois pode ser associada a outras terapias oncológicas e tem consideráveis poucos efeitos adversos, além dos que existem serem reversíveis. O mercado industrial farmacêutico para o crescimento em biotecnologias do uso da imunoterapia está cada dia mais crescendo, trazendo assim também o lado do profissional que se encontra no lado dos laboratórios na parte de manipulação, onde pode executar o processo de ser o único profissional de saúde com responsabilidade na prática de manipular medicamentos oncológicos e também exercer a responsabilidade clínica e afetiva com o ser humano e com o dever de promover saúde. Este trabalho tem como objetivo a compreensão da escolha da terapia para o câncer de pele do tipo melanoma e qual o real papel do farmacêutico nestes casos e sua visão como pertencente a uma equipe multidisciplinar. Tratando de uma pesquisa bibliográfica resultando em análises concisas de 10 (dez) artigos explorados e discutidos concluindo que a imunoterapia tem grandes efeitos positivos além de propor melhoria de vida e da doença do paciente, não desencadeando em grandes efeitos citotóxicos quando comparado a outras terapias.

Palavras-chave: Câncer de pele. Melanócitos. Oncologia. Neoplasia da pele. Farmácia Clínica.

¹ Professor Mestre em Biomedicina do Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA

THE OF IMMUNOTHERAPY AS A TARGET TREATMENT FOR MELANOMA: A PHARMACEUTICAL VIEW

Claudivania Ferreira Gomes

Ivaldo Barbosa Camelo

Suyla Manuelle da Silva Leite

Me. Luiz da Silva Maia Neto¹

Abstract: Immunotherapy is a form of cancer treatment for many types of cancer and it is no different for melanoma. Melanoma is a type of skin cancer with a high chance of causing metastasis at advanced levels and its spread is rapid. Immunotherapy is one of the best forms of choice for the treatment of these types of cancer, as it can be associated with other oncological therapies and has considerable few adverse effects, in addition to those that are reversible. The industry is growing every day, thus bringing the role of the professional that is found on the side of the laboratories in the manipulation part, where they can carry out the process of being the only health professional with responsibility in the practice of oncological drugs and also exercise clinical and affective responsibility with the human being and with the duty to promote health. This work aims to understand the choice of therapy for skin cancer of the melanoma type and what the real role of the case pharmacist and his view as belonging to a multidisciplinary team. Dealing with a literature search available in concise analyzes of 10 (ten) explored and discussed articles concluding that immunotherapy has great positive effects in addition to proposing improvement in the patient's life and disease, not triggering major cytotoxic effects when compared to other therapies.

Keywords: Skin Cancer. Melanocytes. Oncology. Skin neoplasm. Clinical Pharmacy.

¹ Master Professor in Biomedicine at Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

INCA – Instituto Nacional de Câncer

UV – Ultravioletas

IV – Intravenoso

DNA – Ácido desoxirribonucleico

TNM – Total Network Monitor - Estadiamento do Câncer (T: Tumor; N: Linfonodo; M: Risco de metástase)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	13
2.1 <i>Objetivo geral.....</i>	13
2.2 <i>Objetivos Específicos.....</i>	14
3 REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1 Neoplasia maligna da pele	14
3.1.1 <i>O órgão pele e a relação de melanina.....</i>	14
3.1.2 <i>O câncer</i>	16
3.2 Terapias oncológicas	19
3.2.1 <i>Cirurgia.....</i>	20
3.2.2 <i>Quimioterapia.....</i>	22
3.2.3 <i>Radioterapia.....</i>	22
3.2.4 <i>Imunoterapia.....</i>	22
3.2.4.1 <i>Interferon-alfa</i>	23
3.2.4.2 <i>Checkpoint</i>	23
3.2.4.3 <i>Terapia alvo</i>	24
3.2.4.4 <i>Inibidor de BRAF</i>	24
3.3 Farmacêutico oncológico.....	24
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....	24
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
REFERÊNCIAS.....	33

1 INTRODUÇÃO

O câncer é um termo usado na área da saúde ou uma definição que envolve mais de 100 doenças que possuem em comum a multiplicação desordenada de células geneticamente modificadas, atingindo assim órgãos e tecidos adjacentes com o crescimento de tumores sendo eles considerados malignos (LOPES. RIBEIRO, 2019). Com a divisão celular acelerada, esses processos tendem a ser agressivos e incontroláveis. Além do crescimento tumoral as células modificadas tendem a ter a capacidade de invadirem outros órgãos, causando assim a metástase (BONIVENTO, 2018; SILVA, 2020).

O Melanoma é um câncer de pele que se origina nos melanócitos e sua incidência é mais frequente em pessoas adultas de pele branca, pois os melanócitos são as células que produzem a melanina e a melanina é a responsável por determinar a cor da pele. Se apresentam através de manchas, pintas ou sinais escuros que podem aparecer em qualquer parte do corpo, inclusive em mucosas. Em dados de incidência de acordo com o INCA, o câncer de pele é o tipo majoritário das neoplasias no Brasil, cerca de 30% de todos os casos registrados são os de pele, mas no escopo desse valor apenas 3% é representado pelo melanoma e também é considerado o mais grave que acomete este do órgão (pele) pois tem uma alta chance de provocar metástase (INCA, 2021; HUBER. LAUTENSCHLAGER, 2021).

O melanoma pode ser causado pela exposição prologada e repetida principalmente na infância e adolescência, a raios UV ou ao sol e a câmara de bronzeamento artificial. O fator genético da incidência do câncer na família é um grande fator de aparições, além do fenótipo da pessoa influenciar, como peles e olhos muito claros ou albinos. A prevenção a esse tipo de câncer nos fatores externos é evitar a exposição e ao ser exposto se proteger com bonés, roupas de proteção solar, protetores solares e se manter protegido em sombras, diretamente. Um sinal do melanoma é o surgimento de uma mancha ou pinta em pele normal com coloração mais escura que a tonalidade da pele, bordas irregulares associada a descamação, coceira e uma evolução do tamanho considerável (FERREIRA, 2020; BECKER, 2021).

Os primeiros protocolos de tratamento para o melanoma vão de acordo com o estágio da doença e consiste em quimioterapia oral ou injetável e existe também a possibilidade do uso da radioterapia. No entanto a cirurgia de retirada do tecido

afetado é o mais indicado (TERPOS, 2013). Atualmente a imunoterapia está se expandindo entre as alternativas para tratamento das neoplasias e para o melanoma, principalmente o metastático ou o que há chances de causar metástase. O que decide o uso desse tratamento vai a depender do estágio do câncer, e seu uso pode até ser como o primeiro protocolo pós ou pré-cirurgia de retirada do tecido (INCA, 2021).

Junto ao diagnóstico de melanoma, com a possibilidade ou não de causar metástase o uso da imunoterapia será uma forma de tratamento que utiliza de medicamentos orais ou injetáveis, sozinhos ou em combinações, que irão estimular o fortalecimento do sistema imunológico do indivíduo, além de atingir as células geneticamente modificadas que causam o tumor, sem causar muitos efeitos colaterais como as outras terapias já conhecidas (FREIRE, 2019).

O profissional farmacêutico que possui o cuidado clínico e assim também a especialização em oncologia está presente em praticamente todos os serviços de tratamentos oncológicos no Brasil, com o papel principal da manipulação e o gerenciamento dos quimioterápicos (RABELO. BORELLA, 2013) Além disso, este profissional também é chave fundamental para a garantia da qualidade do procedimento visto que o mesmo fará parte de uma equipe multiprofissional em oncologia e clínica e dará a sua efetiva visão técnica aos casos e participará também da escolha da terapia farmacológica que deverá ser apropriada ao estilo de vida e caso do paciente. É importante conseguir identificar qual o real papel deste profissional e onde ele poderá ser peça chave no tratamento oncológico (ROCHA, 2019).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Compreender como são realizados os protocolos de tratamento para o melanoma objetivando o uso da imunoterapia como principal escolha e benefício de cura do paciente.

2.2 Objetivos específicos

- Expressar o papel e a importância do farmacêutico como clínico e oncológico dentro de uma equipe multiprofissional para tratamento oncológico;
- Ressaltar importância do tratamento para um bom prognóstico;
- Identificar qual melhor escolha da imunoterapia dentro dos vários tipos para o tratamento do melanoma;
- Demonstrar o olhar farmacêutico, como profissional de saúde, e, indispensável no manejo e cuidado do paciente para com o melanoma.

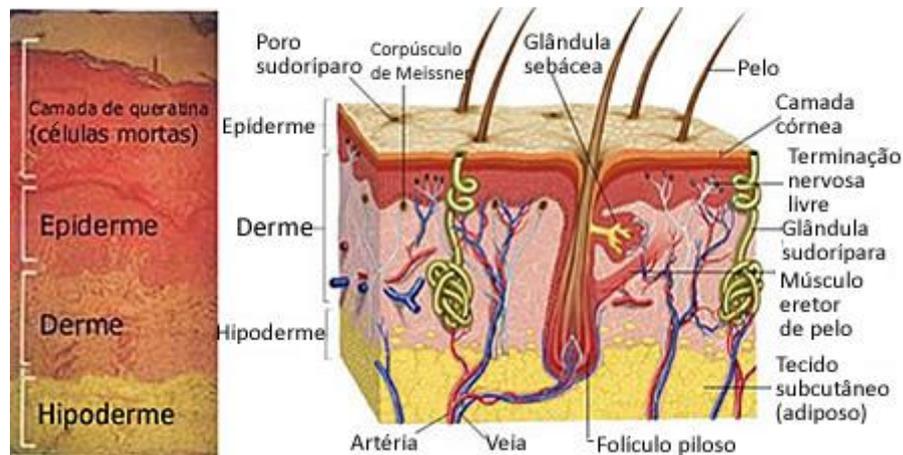
3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Neoplasias malignas da pele

3.1.1 *O órgão pele e a relação de melanina*

A pele que também é conhecida como tegumento, um dos, se não o maior órgão do corpo humano, é responsável por fornecer proteção de barreira física à vida no qual as células que constituem esse tecido podem sofrer alguma modificação sendo ela endógena ou exógena, ocasionando, assim, o câncer por diversos fatores (BARCAUI, 2015). A pele é formada por duas camadas que trabalham em conjunto, conhecidas como a epiderme e derme, vale ressaltar que a hipoderme (como observado no detalhe da figura 1), pode ser considerada como a terceira e mais profunda camada da pele, no entanto sua consideração vai a depender dos autores e os pesquisadores com maior relevância, pois existem teorias de que essa camada não é levada em consideração, pois a maioria dos seus componentes é lipídica do tecido conjuntivo (TORTORA. DERRICKSON, 2016; BERNARDO; SANTOS; SILVA, 2019).

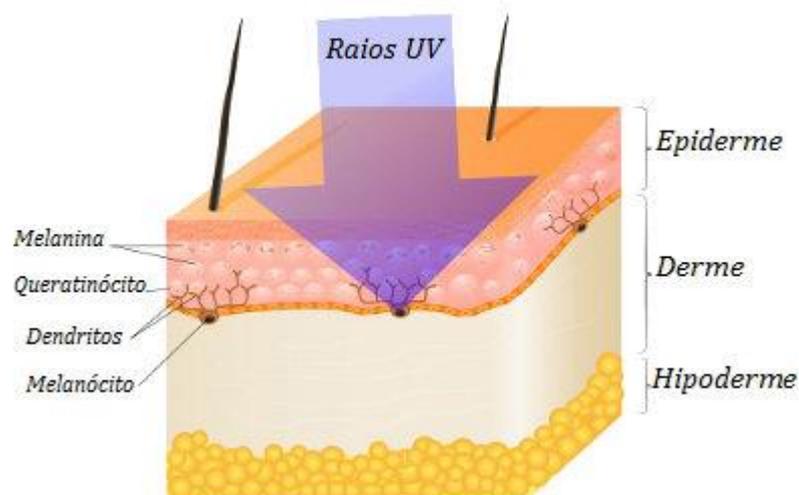
Figura 1: Divisões das camadas da pele e seus constituintes



Fonte: FOGAÇA, 2012.

A camada da derme é constituída principalmente de tecido conjuntivo e também tem suas próprias subcamadas, como a papilar, composta por fibras, e a reticular, camada mais profunda e mais próxima da hipoderme. Nas proximidades entre a epiderme e derme ser encontrados os melanócitos (figura 2), que são responsáveis pela produção da melanina e que possuem a função principal de proteger o DNA de ações danosas a raios UV (CLEBSCH. VENTURI, 2016; YOSHINAGA. GALIAS, 2018).

Figura 2: Proteção contra raios UV pela melanina produzida através dos melanócitos



Fonte: SANTOS, 2015.

Contudo é interessante compreender que a melanina possui dois tipos de produção estimulante: a melanina construtiva, se referindo à produção de cor através

dos genes; e a facultativa, que se refere à produção da cor da pele através dos raios UV. A produção dessa proteína ocorre através dos melanócitos, estrutura celular dos pigmentos, e armazenada nos melanosomos, além de possuírem as enzimas tirosinase (Tyr), tirosinase-1 (Trp1) e dopacromotautomerase (Dct) que são importantes para a biossíntese da melanina. As lesões de pele podem estar diretamente ligadas à presença de estímulo nos melanócitos que é direcionado a produção de melanina (LOPES; SILVA, 2017; GHELLERE; BANDÃO, 2020).

Dentre as lesões características da pele estão aquelas conhecidas como, Queratose actínica e Leocoplasia oral, ambas consideradas lesões da pele não malignas, mas que se não tratadas podem se tornar um câncer. A queratose actínica é uma lesão áspera e avermelhada frequente no rosto, colo e braços de pessoas com peles claras provocada pelos raios do sol, essas lesões aparecem com mais frequência no meio da vida humana. Entretanto a Leocoplasia oral são manchas brancas na mucosa oral ou língua provocadas por próteses dentárias, fumo ou até mesmo traumas químicos, como a incidência recorrente de vômitos. Essas lesões consideravelmente comuns podem ter prevenção através do cuidado com os raios UV, diretamente e também a diminuição dos fatores externos, mas que seu tratamento não é medicamentoso e sim cirúrgico (PIRES, 2015; MOURA; BEDIN, 2021).

3.1.2 O câncer

De acordo com o INCA, existem dois tipos de câncer de pele, são eles o não melanoma e o melanoma, sendo o primeiro tipo o de maior incidência neoplásica no Brasil, atingindo em torno de 160.000 brasileiros (INCA, 2021). Enquanto o do tipo melanoma atinge em torno de 6.000 habitantes e é conhecido pelo seu alto risco de letalidade. Há dados epidemiológicos que traduzem que o do tipo de melanoma está relacionado com a raça da população com característica da cor da pele branca, além disso, existem fatores de grupos de risco a pessoas com olhos claros, albinos, imunossuprimidos e até mesmo pré-disposição devido ao histórico familiar de casos. E logicamente a excessiva exposição aos raios solares ou radiação UV (EGGERMONT, 2016; PURIM, 2020).

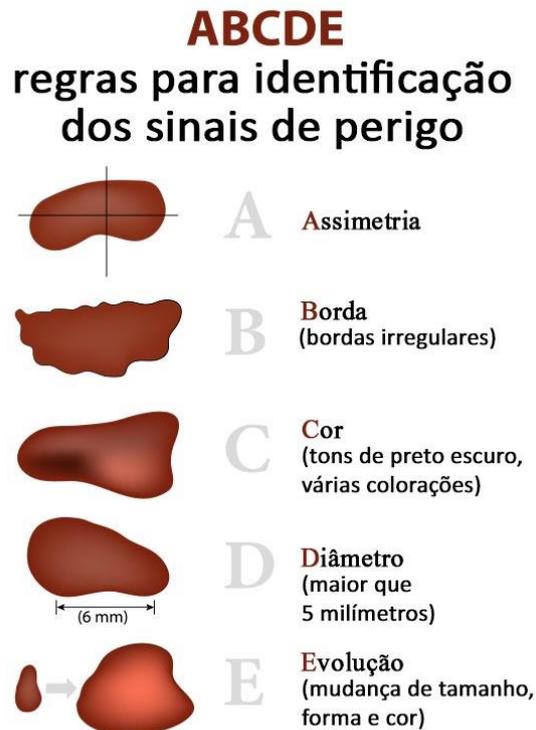
Para o diagnóstico da neoplasia da pele são necessários os exame físico observacionais e laboratorial do tipo biopsia, solicitado pelo médico dermatologista, que irá verificar e identificar as características da lesão externa, onde pode iniciar

através de pintas conhecidas do paciente como as de nascimento, como um sinal, que mudou suas propriedades repentinamente, feridas que não possuem cicatrização dentre 4 semanas ou mais e/ou agregado a visualização de nódulos roseados, avermelhados ou escuros de crescimento progressivo (EGGERMONT, 2016; BERNARDO, 2019; INCA, 2021).

Essas observações isoladamente não favorecem um diagnóstico clínico, pois precisam de uma ou mais características que façam parte da regra *ABCDE*, no qual é possível a desconfiança do melanoma. Para se encaixar nessa regra é necessário verificar sinais como assimetria da pinta, bordas irregulares, cores variadas, diâmetro maior que 6mm (milímetros) e evolução da mancha, como pode-se ser visto na figura 3 (AGUIAR; SILVA, 2012; FERREIRA, 2020).

O tipo de câncer de pele não melanoma tem suas próprias características e é necessário identificar o fator TNM para assim poder escolher qual a melhor forma de tratamento. Tumores primários não melanoma têm tamanho maior a 2mm, possuem capacidade de invadir a derme ou hipoderme profundamente, podem ser achados inicialmente nas orelhas e lábios e suas células tumorais são poucos diferenciadas ou indiferenciadas. Dentre os cânceres de pele não melanoma, cerca de 70% dos casos são do subtipo Carcinoma Basocelular, onde acomete na maioria das vezes cabeça e pescoço, ocupando a derme com blocos arredondados e tem capacidade de adentrar até as cartilagens e ossos e a depender do estágio da doença tem 95% de chance de cura. O segundo subtipo de câncer de pele não melanoma é o Carcinoma Espinocelular que ocorre nas células escamosas expostas ao sol e tem forte relação externa com o tabagismo e infecções por HPV. Este tipo apresenta lesões descamativas, verrucosas, irregulares e ulcerativas provenientes também na maioria das vezes das lesões de Queratose actínica e possuem capacidade de metástase (SBD, 2017; BRASIL, 2018; PEDRO, 2020).

Figura 3: Regra do *ABCDE* para diagnóstico de melanoma



Fonte: Melanoma, 2017.

O câncer de pele melanoma é encontrado com menos frequência, no entanto é o considerado o mais agravante e letal de acordo com os casos já encontrados, sua característica é o que se conhece como pinta, lesão ou mancha mais escura na tonalidade preta ou marrom, essa mancha pode visivelmente mudar de cor, de forma ou de tamanho em pouco tempo. Esse tipo de câncer possui alto potencial de causar metástase adentrando a pulmões, fígados, ossos e cérebro. A possibilidade e a agilidade da classificação TNM, no estadiamento clínico, (tabela 1) para esse tipo de câncer é de extrema importância para assim poder determinar a forma do melhor tratamento. Dentro da classificação TNM observa-se no laudo de biópsia se há lesões de Breslow, ulcerações e índice mitótico, visto que o fator M (índice mitótico) é muito frequente e de rápida disseminação, sendo necessária uma boa escolha de terapia alvo e assim poder observar a melhora do caso (EGGERMONT, 2016; SANTOS, 2019; PURIM, 2020;).

Tabela 1: Classificação TNM do estadiamento clínico do câncer de pele

ESTADIAMENTO CLÍNICO			
Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b/T2a	N0	M0
IIA	T2b/T3a	N0	M0
IIB	T3b/T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Qualquer	>N1	M0
IV	Qualquer	Qualquer	M1

Fonte: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, 2017.

Legenda: O estadiamento é o avanço da doença; T significa a extensão do tumor primário; N significa a ausência (N0) ou presença (N1) a extensão de metástase em linfonodos regionais; M significa ausência (M0) ou presença (M1) de metástase a distância.

3.2 Terapias oncológicas

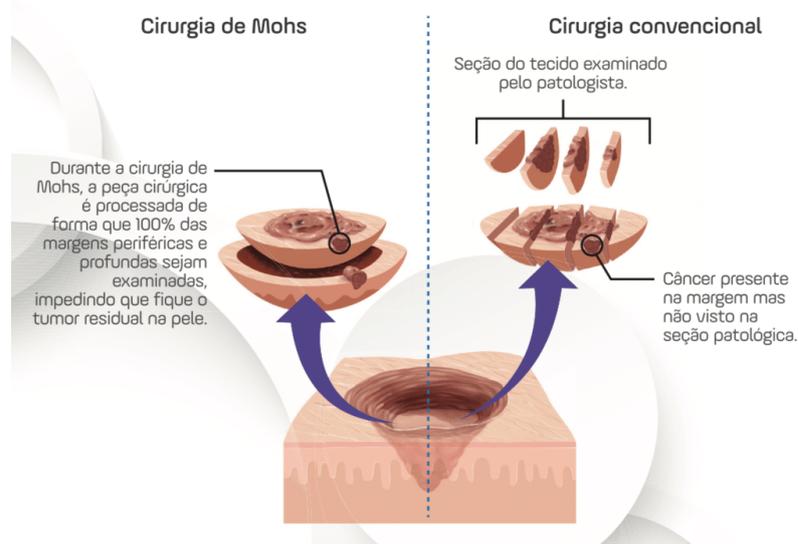
Após a descoberta do câncer de pele através da observação da regra *ABCDE*, dos exames de imagem, como tomografias, exames laboratoriais de biopsia e o estadiamento da doença TNM são gerados os protocolos de tratamento da neoplasia maligna da pele. Esses protocolos podem ser em conjunto ou únicos e consistem em realizar o processo de retirada do tumor cirurgicamente, tratamento adjuvante com quimioterapia, radioterapia ou imunoterapia e posteriormente os seguimentos após o tratamento que irá classificar um novo estadiamento da doença (PURIM, 2020; FERREIRA, 2018).

3.2.1 Cirurgia

Como forma de evitar o crescimento do tumor ou da mancha com as características da regra *ABCDE* do câncer de pele, o melhor a ser feito é a cirurgia de retirada do tumor, a excisão cirúrgica. Esse procedimento estará acordo e dependerá do subtipo histopatológico, localização e tamanho, além do grau ou estadiamento da doença que se caracterize como não-melanoma. Após a identificação do tipo da neoplasia é possível iniciar o tratamento com a excisão, sendo considerado método mais seguro e também de melhor escolha para promover sobre vida e cura do paciente (BROETTO, 2012; PAEZ, 2014).

Os procedimentos cirúrgicos da retirada da neoplasia podem ser realizados de forma convencional ou pela cirurgia de *Mohs*. Ambos os tipos de excisão se diferenciam muito de acordo com a sua técnica de retirada e análise histológica do tumor (figura 4), pois na de forma convencional a massa neoplásica é retirada junto a uma pequena margem de tecido normal e saudável, essa técnica também é conhecida como a retirada de “pão de forma”, e é analisado apenas 1% patologicamente da margem na massa retirada será avaliada, enquanto na cirurgia de *Mohs*, desenvolvida pelo cirurgião Frederic Mohs em 1938, consiste na avaliação de 100% do material histológico retirado das margens cirúrgicas, impedindo que tenha resíduos periféricos na pele, e é a melhor indicada para o câncer que se localiza na face, cabeça e pescoço (CERCI, 2020; BITTNER, 2020; JETTER, 2021).

Figura 4: Diferenças cirúrgicas da retirada do tumor de câncer de pele



Fonte: Dermacenter, 2019.

É importante ressaltar que apenas o procedimento cirúrgico não é a única forma de dar continuidade ao tratamento e que garantirá a cura 100% da neoplasia, todo o estágio e protocolo de tratamento vai depender do estadiamento do câncer junto à classificação TNM e a equipe multiprofissional oncológica com o paciente que irá determinar a melhor maneira do andamento da terapia que pode ser realizado junto a medicações do tipo quimioterápico, radioterapias e imunoterapias (FREIRE, 2019; PURIM, 2020).

3.2.2 Quimioterapia

A quimioterapia é uma forma de tratamento contra neoplasias ou tumores que irá destruir as células cancerígenas através do uso de medicamentos, com essas funções, administrados oralmente ou de forma injetável. O mecanismo da ação dos fármacos que fazem parte da quimioterapia vai depender do tipo de câncer e, em maioria, os fármacos irão agir diretamente no DNA da célula tumoral, retardando seu crescimento ou ocasionando apoptose celular, morte direta da célula (PEREDO, 2021; BRONW, 2021).

Como terapia medicamentosa oral dentro da quimioterapia, podemos mencionar o uso do *Fluorouracil a 5%* (5-FU) em forma de creme com uso tópico ou *Imiquimode* na apresentação também em creme e na mesma forma de administração. O *5-Fluorouracil* é um antineoplásico que inibe a enzima timidilato sintetase que é importante na formação da fita do DNA. O *Imiquimode* é um imunomodulador que irá promover aumento de interferon alfa e citocina no local da lesão e usado de forma pós-cirúrgica 5 vezes ao dia por 6 semanas (MARTINS; WAGNER; LINDEN, 2013; RONDINELLI, 2017).

Os medicamentos de formas tópicas, em creme, possuem boa ação direta nas lesões, para as que ainda ficam reincidentes logo após a remoção do tecido em cirurgia. No entanto, em alguns casos, é o método de tratamento com o uso da quimioterapia sistêmica de forma oral ou injetável, a depender do estadiamento e escolha para melhor servir ao paciente. Para as terapias oncológicas do tipo das que tratam as neoplasias malignas da pele, não se pode informar que há muitos quimioterápicos, mas essa forma de tratamento é muito eficaz a depender também do avanço da doença ou para o tipo não melanoma (ANJOS, 2018; PURIM, 2020).

Os fármacos que fazem parte da quimioterapia para o tratamento de câncer de pele são: a *Cisplatina*, *Cetuximabe*, *Doxorrubicina* e *Flourouracil*. Estes mencionados irão agir de forma singular ou em permuta, conjunto, a outros também que fazem parte da lista. A concentração e dose dos oncoterápicos injetáveis irão depender do protocolo e do ciclo de tratamento adequado para assim matar a célula tumoral, diminuir seu crescimento, ou paralisá-lo tendo em vista que todo o processo irá depender do estadiamento da doença (SBOC, 2017; SANTOS, 2019; CORREA, 2019).

3.2.3 Radioterapia

A radioterapia é o uso de raios x que irá destruir as células cancerosas diretamente, usada em alguns casos quando o melanoma está localizado onde o procedimento cirúrgico é considerado arriscado. Mesmo com alguns usos, esse método atualmente não é muito utilizado, pois foi observado que sua eficácia é apenas de controle local, sem fornecer cura ou ganho de sobrevida global, melhora significativa, além de poder causar radiosensibilidade individual, sendo assim um problema crítico e que causa restrições ao tratamento (OCOLOTOBICHE; DAUDER; GUERCI, 2021).

3.2.4 Imunoterapia

O câncer de pele do tipo melanoma tem altas chances de causar metástase, além de ser considerado irreversível de acordo com o seu estadiamento patológico, mesmo com o procedimento de retirada do tumor com a cirurgia. Para o melanoma metastático, a melhor forma de tratamento da atualidade encontrada é uso da imunoterapia *Anti-PD1* ou terapias alvo com inibidores de *BRAF V600*. Essas terapias são realizadas para gerar qualidade de vida ao paciente. Podem ser utilizadas em conjunto com os medicamentos quimioterápicos ou com altas doses de interferon (FREIRE, 2019; PHOON. TANNENBAUM, DIAZ-MONTERO, 2021).

3.2.4.1 Interferon-alfa

O uso de Interferon-alfa (INF) é conhecido pelos métodos mais antigos, no entanto não é o mais utilizado. O INF podem ser proteínas naturais ou citocinas artificiais que modificam as respostas imunológicas, que inibem os fatores de crescimento da célula tumoral e nesses casos suas doses podem ser altas, médias e baixas através da via intravenosa de administração. Quando utilizado, a melhor indicação é para o estágio clínico III, de acordo com a tabela TNM, e também já foi utilizado como terapia adjuvante pós-cirurgia dos melanomas em estágio inicial, no qual impedia o crescimento e disseminação das células que poderiam ser remanescentes no achado histológico. O uso do Interferon teve sua queda, pois melhores tecnologias foram sendo estudadas, outras formas de atingir a célula tumoral também e essa proteína causava fortes efeitos colaterais ao paciente (FERREIRA, 2014; TROLIO, 2015).

3.2.4.2 Checkpoint

As células de defesa do corpo humano ou os linfócitos T possuem uma proteína de ponto checagem no qual normalmente ao encontrar uma célula ou corpo estranho irá traduzir e “matar” para não gerar alguma doença no corpo. As células cancerígenas do melanoma conseguem ficar invisíveis e terem a mesma configuração do sistema imunológico e assim ambiente propício para multiplicação. No entanto hoje existem medicamentos que foram desenvolvidos através de proteínas que irão inibir essa configuração do melanoma, permitindo que as células tumorais sejam identificadas (RAMOS, 2017).

Os medicamentos, como o *Ipilimumab*, *Pembrolizumab* e *Nivolumab* irá utilizam de bases de anticorpos monoclonais responsáveis por inibir alguma proteína da célula tumoral, como a inibição da *CTLA-4*, que é uma proteína que fica na superfície dos linfonodos T do câncer e que irá diminuir a resposta imune do organismo. Também pode-se ter a inibição do *PD-1* que poderá se ligar ao *PDL-1* de uma célula cancerígena impedindo que as células imunes as ataquem (HEPNER; MUNHOZ; 2017; VIDAL, 2018).

3.2.4.3 Terapia alvo

A terapia-alvo se refere ao uso de fármacos ou outras substâncias que irão bloquear ou impedir o crescimento multicelular e conseqüentemente a disseminação do câncer agindo em moléculas específicas ou moléculas alvo. Esse tipo de terapia tem diferença quando comparada a quimioterapia, pois além de ser citostático ela é formulada e escolhida para interagir diretamente com o alvo, tendo assim uma tecnologia mais avançada enquanto a quimioterapia é reconhecida por sua capacidade de matar células. Contra o melanoma a terapia alvo irá inibir o crescimento tumoral e a sobrevivência das células geneticamente modificadas dentro da ação em vias de sinalização intracelular ou com alterações genéticas, se tornando assim uma terapêutica mais eficaz e com menos efeitos colaterais (COSTA, 2018; CORRÊA, 2019).

3.2.4.4 Inibidor de BRAF

O *BRAF* é uma proteína presente em células da pele responsável pela multiplicação da célula quando necessário. No entanto é possível que essa proteína sofra modificações específicas, como o v600E, que está presente na maioria dos pacientes portadores de melanoma. Outras alterações possíveis são v600K e v600D, que serão capazes de produzir uma versão anormal da proteína e irão permanecer ligada diretamente ao crescimento celular que começará a ser desordenado, formando assim o câncer. O *Vemurafenib* é um medicamento capaz de silenciar o mutante v600E e seu uso traz bons resultados em 6 meses de tratamento, trazendo como benefício a regressão tumoral (KALIKS, 2016)

3.3 O farmacêutico oncológico

O farmacêutico oncológico é um profissional da saúde formado em ciências farmacêuticas com especialização ou mestrado em oncologia ou no mínimo 3 anos de experiência comprovada e autorizada pelo Conselho Regional de Farmácia do estado exercido. Esse profissional tem grande importância dentro das terapias contra o câncer, incluindo nas equipes multiprofissionais que comportam essa área dentro de hospitais e clínicas (SOUZA, 2013).

O primeiro contato do farmacêutico com um paciente oncológico pode acontecer dentro de uma farmácia comercial na hora da dispensação do medicamento que o mesmo irá fazer uso doméstico como os cremes nas lesões pós-cirúrgicas. Nesses casos o farmacêutico deverá sempre orientar o paciente quanto ao uso do produto e as possíveis reações adversas e seus efeitos, além das complicações (ANDRADE, 2009; RABELO. BORELLA, 2013).

O farmacêutico especialista oncológico fará parte de uma equipe multiprofissional encontrado nos hospitais que tratam o câncer, em clínicas de oncologias, e, dentro das seções de terapias oncológicas. Esse profissional deve ter o conhecimento sobre os protocolos de tratamento, identificar o câncer pela leitura dos laudos e dos resultados clínicos e laboratoriais, realizar a manipulação, de dever exclusivo do farmacêutico, também deve realizar a farmácia clínica diretamente com o paciente dando a devida assistência à atual situação (RECH; FRANCELLINO; COLACITE, 2019; ROCHA, 2019).

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

O presente estudo trata-se de uma pesquisa qualitativa, com característica de uma revisão bibliográfica, uma vez que seu objetivo é realizar o agrupamento e síntese através de um determinado tema ou questão ao qual levantado, organizando os resultados da pesquisa de forma sistemática com o intuito de acrescentar no desenvolvimento e conhecimento do tema estudado que é a imunoterapia. O mesmo, foi elaborado com base em artigos científicos amplos de maior relevância sobre o tema, disponíveis nos periódicos de sites e revistas como: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Conselho Federal de Farmácia (CFF), Instituto Nacional do Câncer (INCA), MEDLINE, LILACS, Google acadêmico etc. A partir da combinação dos descritores como palavras chaves de forma singular ou em permuta: imunoterapia câncer, imunoterapia, câncer de pele, melanoma, metástase e oncologia.

O estudo foi conduzido no segundo semestre de 2021 utilizando 60 artigos e publicações para a elaboração dos setores de definições e introdutórios, neles foram estabelecidos como critérios de inclusão: produções em português, inglês, espanhol, textos completos, periódicos, monografia e artigos, publicados entre 2012 a 2021. E, como critérios de exclusão: textos que não se adaptaram com a temática pesquisada,

duplicados, que não estavam em consonância ao tema e publicações de data anterior aos últimos 10 anos. A análise dos dados pesquisados foi realizada de forma descritiva. Posteriormente, os estudos foram reunidos com a temática imunoterapia e melanoma, com o intuito de avaliar os avanços nas pesquisas da nova modalidade do tratamento do câncer e o seu atual uso como terapia alvo.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados que foram levantados para a iniciação da produção do trabalho começaram a partir dos meses de julho a outubro de 2021, sendo analisado 90 estudos com uma avaliação geral e inicial baseada nos critérios de exclusão da pesquisa, dentre esses através de leitura minuciosa, 73 foram selecionados e após uma análise filtrada, 63 dos estudos estavam incompatíveis com o objetivo apresentado. Assim a revisão foi estruturada por meio de 10 artigos científicos que seguem relacionados na tabela 2. Para a análise dos estudos foi filtrado em consideração e avaliado o autor, título do estudo, objetivo, método, conclusão e ano da publicação. A distribuição dos dez artigos selecionados de acordo com o ano de publicação foi a seguinte: 4 artigos publicados (40%) nos anos de 2016; 4 artigos (40%) nos anos de 2018 e 2019; 2 artigos (20%) nos anos de 2017 e 2020, conforme disposto na tabela.

Tabela 2: Distribuição dos artigos de acordo com o título, autores, objetivo, método, conclusão e ano de publicação.

N	Título	Autor	Objetivo	Método	Conclusão	Ano
I	O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer	VIDAL, T.J. FIGUEIREDO, TA. PEPE, VLE.	Identificar as principais características dos anticorpos monoclonais, destinados ao tratamento de câncer, com registro sanitário ativo, no Brasil, em 2016.	Estudo descritivo no ano 2016.	Aponta-se a necessidade de que se pense até que ponto as inovações propostas a esses novos produtos biotecnológicos são, de fato, inovadoras, para que não aconteça no mercado biotecnológico o mesmo que aconteceu com o mercado farmacêutico: o surgimento de um grande número de medicamentos e método.	2016
II	Imunoterapia	SILVESTRINI, AA. SANTO, LHP.	Descrever a importância do sistema imunológico no combate e eliminação de células tumorais.	Revisão de literatura	Nos últimos anos a utilização de imunoterapia no tratamento oncológico tem se tornado uma estratégia atrativa e interessante principalmente pelo fato de poder ser utilizado contra um grande número de diferentes tumores.	2016
III	Efeitos adversos da imunoterapia	FARIA, ET. DINIZ, PER. GOMES, IP. LIMA, JF.	Observar os efeitos da imunoterapia e como age essa nova terapia alvo.	Revisão de literatura	A imunoterapia baseada em ICIs tem mudado paradigmas no tratamento de diversos cânceres. A importância do diagnóstico precoce e o monitoramento clínico rigoroso são essenciais para o sucesso do manejo dos efeitos adversos da imunoterapia. Embora o tempo de início e a duração sejam bastante variados, de acordo com cada agente, a grande maioria dos efeitos adversos da imunoterapia é	2016

					reversível. Embora o tempo de início e a duração sejam bastante variados, de acordo com cada agente, a grande maioria dos efeitos adversos da imunoterapia é reversível.	
IV	Atuação do farmacêutico hospitalar na oncologia	SOUZA, <i>et al.</i>	Apresentar algumas das atribuições, competências e atuações desenvolvidas pelo farmacêutico hospitalar no serviço da oncologia.	Revisão de literatura	Nas atividades desenvolvidas observou-se a atuação privativa do profissional em todas as atribuições técnicas do farmacêutico oncológico.	2016
V	Efeitos adversos da imunoterapia: lesões cutâneas e bucais	MELO, NS. MESQUITA, CRM. REIS, PED.	Descrever a imunoterapia que está a ponto de transformar a prática da oncologia, esperando que possa haver efeitos adversos novos ou modificará os já conhecidos.	Revisão de literatura	Um exame sistemático da mucosa oral é recomendado como parte do regime de monitoramento de pacientes tratados com imunoterapia. O reconhecimento precoce e a pronta administração de cuidados terapêuticos podem limitar as modificações da dose, impedir a interrupção do tratamento, e, muito importante, preservar a qualidade de vida.	2017
VI	Imunoterapia no tratamento do câncer, novas alternativas de tratamento	SANTOS, BS.	Descrever as técnicas de imunoterapia, bem como suas aplicações, como elas interagem com o tumor, e quais são as perspectivas para estes novos tratamentos e as vantagens para o paciente.	Revisão de literatura	A imunoterapia consiste em utilizar de maneira efetiva o sistema imunológico para tratar o câncer, mas para que isso aconteça é necessário criar uma maneira que ele consiga evitar todos os escapes das células tumorais, assim tornar o tratamento bem-sucedido.	2018
VII	Principais avanços no tratamento do melanoma cutâneo:	LOPES, JD.	Descrever os métodos atualmente utilizados para o tratamento do câncer de pele do tipo melanoma, com destaque para seus efeitos colaterais, a eficácia do tratamento, sendo observado que várias abordagens	Revisão de literatura	Mesmo a cirurgia de excisão sendo a base terapêutica novos tratamentos podem adicionar mais confiabilidade, fazendo com que seja possível o aumento da	2018

	imunoterapia e terapia alvo.		promissoras surgiram recentemente com a descoberta do mecanismo que levam às células		sobrevida do paciente longe de recidivas, como é o caso da terapia gênica e imunoterapias.	
VIII	Cuidados farmacêuticos no tratamento oncológico: Uma revisão integrativa da literatura	LOBATO, LC. CAMPOS, LO. CAETANO, SA. BRAZ, WR.	Buscou-se neste trabalho conhecer e discutir por meio de levantamento bibliográfico as contribuições do cuidado farmacêutico ao paciente oncológico.	realizada uma revisão integrativa da literatura	É essencial a atuação do profissional farmacêutico na oncologia como contribuinte para promoção, prevenção, melhora da qualidade de vida e recuperação da saúde dos pacientes oncológicos, acometidos pelos efeitos adversos da quimioterapia.	2019
IX	Imunoterapia oncológica: uma revisão integrativa	SOUZA, L. <i>et al.</i>	Analisar a produção científica a respeito da imunoterapia com as finalidades de demonstrar a eficácia da imunoterapia do tratamento do câncer.	Revisão integrativa da literatura de abordagem transversal.	Mediante o exposto, foi possível identificar que as imunoterapias variam em sua fisiopatologia e oferecem um potencial para ser altamente eficaz para a gestão de uma ampla gama de cânceres	2019
X	IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA EQUIPE MULTIDISCIPLINAR NO CUIDADO PALIATIVO	NOBREGA, M. <i>et al.</i>	explanar as áreas em que o farmacêutico pode atuar dentro do grupo multidisciplinar e suas ações diante da assistência em cuidados paliativos.	realizada uma revisão integrativa da literatura	É o farmacêutico executa papéis fundamentais e importantes na equipe multiprofissional, além de que é a disparidade em harmonia de profissionais e a ação de suas atividades integradas que vai proporcionar ao paciente um melhor apoio a sua terapia.	2020

Fonte: Autores (2021).

Como pode ser observado na tabela 2 de acordo com os mais recentes estudos realizados por NOBREGA *et al* (2020) e SOUZA *et al* (2016) foi explanada a real importância do papel do profissional farmacêutico enquanto colaborador de uma equipe multidisciplinar para a adesão, continuidade e melhoria do paciente em realizar terapia contra um tumor, sendo essa terapia também proveniente da melhor decisão da equipe e de escolha junto ao paciente. Assim como também observado na revisão de literatura de LOBATO, *et al.*, (2019) que retrata a atuação do farmacêutico dentro do âmbito oncológico como essencial para a contribuição, promoção, prevenção e também a melhoria do paciente até então portador de uma doença que a sua devida terapia de escolha irá trazer e até mesmo esperança de melhoria em sua recuperação e assim também lhe entregar saúde de forma paliativa ou de cura.

Em direcionamento à imunoterapia como forma de tratamento geral para os tipos de câncer que a mesma pode tratar e promover saúde, tem-se como análise os resultados trazidos dos estudos de SILVESTRINI. SANTO. (2016) SANTOS. (2018) e SOUZA. *et al* (2019), que se baseiam em afirmar sua definição, como agem, sua eficácia e sua evolução no mercado visto de forma estratégica, sendo uma forma de terapia atrativa e interessante na compatibilidade da técnica e tecnologia junto com a diminuição do crescimento tumoral de diversos tipos. Esses estudos, principalmente o de SANTOS (2018) traz consigo uma interrogativa sobre a maneira de evitar o escape das células tumorais, no qual poderá abrir espaço par a discussão dos possíveis efeitos adversos do uso da imunoterapia e se esse uso pode ser melhor que a quimioterapia em efeitos e tratamento. FARIA; DINIZ; GOMES. (2016) destacam que os efeitos adversos da imunoterapia são reversíveis e irão depender do tempo da descoberta da doença e da duração do uso da terapia, sendo, logicamente, a melhor forma e mais indicada que seu descobrimento e uso precise ser no início do crescimento tumoral.

Assim como se pode discorrer sobre os dados de resultados apresentados por VIDAL; FIGUEIREDO; PEPE; (2016) que trazem consigo o crescimento do mercado farmacêutico de indústria para a produção e estudos tecnológicos dos medicamentos em si com função imunoterapia, para tratamento oncológico, e assim não tornar o mercado saturado de produções biotecnológicas que poderá cair em desuso, algo tão valioso e de ótima escolha terapêutica.

Diretamente se retratando sobre a imunoterapia para câncer de pele melanoma tem-se em destaque a revisão de literatura de MELO; MESQUITA; REIS; (2017) sobre os possíveis efeitos adversos do uso da imunoterapia, mas com o destaque às lesões cutâneas que, em resumo, seus resultados trazem que o acompanhamento clínico da observação dos exames da mucosa oral, feridas orais podem ser efeitos adversos da imunoterapia, podendo fornecer dados de controle sobre a dose utilizada, a qual pode-se ser aumentada ou diminuída ou até mesmo interromper o tratamento e proporcionar a qualidade de vida do paciente. O melanoma é um dos tipos de câncer mais letais já existentes encontrados por sua rápida disseminação, sendo assim, procuram-se diversas formas de um rápido tratamento e com grandes efeitos benéficos. Por isso a justificativa do uso da revisão bibliográfica de LOPES (2018) traz resultados de confiabilidade do uso da imunoterapia como escolha de tratamento alvo logo após a retirada de tumor cirurgicamente, possibilitando assim aumento de sobrevida do paciente e diminuição da multiplicação celular tumoral.

O farmacêutico oncológico além de ser o único profissional ativo responsável pela manipulação dos antineoplásicos poderá também, junto a uma equipe multidisciplinar, fornecer conhecimento clínico para a melhor escolha de tratamento para determinado tipo de câncer, poderá verificar juntamente com os médicos as doses e ciclos de tratamento. O papel do farmacêutico oncológico hospitalar está exemplificado no resultado de SOUZA (2016) e, mais uma vez retornando mais um pouco em NOBREGA (2020), no qual o olhar do farmacêutico para esse avanço na saúde possui extrema importância. Para o tratamento do melanoma, em estágios do câncer de pele mais avançados que poderão ocorrer com grandes chances a metástase, a imunoterapia é uma forma de tratamento alvo e de primeira escolha de acordo com os atuais protocolos de tratamento para essa doença. Apesar dos efeitos adversos, que, comparados à quimioterapia, são considerados poucos e mesmo assim reversíveis, é ainda a melhor escolha para seu tratamento que irá fornecer ao paciente qualidade de vida.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabendo-se que a imunoterapia é uma das melhores formas de tratamento com o menor índice de efeito colateral para alguns tipos de câncer, sendo os existentes reversíveis não seria diferente para melanoma, um tipo de câncer de pele, no qual sua terapia alvo além da retirada do tumor cirurgicamente a continuidade da mesma é a indicação da imunoterapia que é vista como uma esperança e de qualidade de vida para os que estão acometidos com o estágio mais avançado da doença que poderá ser acometido por metástase.

Os resultados apresentados apontam os usos benéficos e aceitáveis da imunoterapia em geral e diretamente contra o câncer de pele também para melanoma, além do papel do farmacêutico como clínico hospitalar oncológico tem grande importância para a continuidade do tratamento dos pacientes e assim também a geração das pesquisas farmacêuticas para a indústria em formular medicamentos, com biotecnologia de ponta, para assim a diminuição ainda maiores dos efeitos adversos que traz consigo um tratamento oncológico. O olhar do farmacêutico responsável pela manipulação e por fazer parte de uma grande equipe transforma a saúde em um elo de segurança e responsabilidade direta ao que até então está a precisar.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR R. M.; SILVA, G. R. C. Os cuidados de enfermagem em feridas neoplásicas na assistência paliativa. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 2, p. 82-88, 2012.
- ANJOS, CH. *et al.* **MELANOMA**. Diretrizes oncológicas. Capítulo, 32. 2018.
- BARCAUI, EO. *et al.* Estudo da anatomia cutânea com ultrassom de alta frequência (22 MHz) e sua correlação histológica. Ensaio iconográfico. **Radiologia Brasileira**. 48 (5). 2015.
- BECKER, P. *et al.* *Treatment Modalities of Recurrent Oral Mucosal Melanoma In Situ*. **Medicina (Kaunas)** ; 57(9)2021
- BERNARDO, AFC. SANTOS, C. SILVA, DP. PELE: Alterações anatômicas e fisiológicas do nascimento à maturidade. **Revista saúde em foco**. Ed. 11. 2019.
- BITTNER, GC. *et al.* Cirurgia micrográfica de Mohs: revisão de indicações, técnica, resultados e considerações. **Anais brasileiros de dermatologia**. Vol. 96. Issue 3. 2021.
- BONFÁ, R. *et al.* A precocidade diagnóstica do melanoma cutâneo: uma observação no sul do Brasil. **An. Bras. Dermatol.** 86 (2) • Abr 2011
- BONIVENTO, JP. *et al.* *Carcinoma Espinocelular: Reporte de caso em paciente com fototipo tipo 05 según clasificación Fitzpatrick*. **rev.fac.med**, Bogotá, v. 26, n. 2, p. 52-59, Dec. 2018.
- BROETTO, J. *et al.* Tratamento cirúrgico dos carcinomas basocelular espinocelular: Experiência dos serviços de cirurgia plástica do hospital Ipiranga. **Rev. Bras. Cir. Plást.** 27(4). 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Câncer: o que é, causas, tipos, sintomas, tratamentos, diagnóstico e prevenção**. Brasília, 2018.
- BROWN, MW. *et al.* *Cáncer de colon con metástasis hepáticas sincrónicas*. **Rev Cubana Cir**, Ciudad de la Habana, v. 60, n. 2, e989, jun. 2021.

CERCI, FB. KUBO, EM. WERNER, B. Comparação de subtipos de carcinoma basocelular observados em biópsia pré-operatória e cirurgia micrográfica de Mohs. **Um. Bras. Dermatol.** 95 (5) • Set-Out 2020

CLEBSCH, AB. VENTURI, T. Ensino do câncer de pele na escola básica utilizando material de educação científica. **Revista de investigação.** Nº88 vol40. Rio Grande do Sul, 2016.

CORRÊA, FM. *et al.* Terapia-alvo versus dacarbazina no tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático: análise de impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde, 2018-2020. **Epidemiol Serv Saúde.** V.28 nº2. Distrito Federal do Brasil, 2019.

COSTA, MK. *et al.* ARTIGO DE REVISÃO: NOVAS OPÇÕES DE TRATAMENTO DO MELANOMA METASTÁTICO REVIEW ARTICLE: NEW TREATMENT OPTIONS FOR METASTATIC MELANOMA. **Revista de Patologia do Tocantins.** 2018; 5(2): 58-66.

DERMACENTER. Site informativo. Cirurgia de Mohs: o que é e para que serve?
Acessado em: 2021. Disponível em: <https://dermacenterav.com.br/cirurgia-de-mohs-o-que-e-e-para-que-serve/>

EGGERMONT, AM. *et al.* *Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy.* **N Engl J Med** 2016; 375: 1845-55.

FERREIRA, RI. *et al.* *Primary gastric melanoma: a case report of a rare malignancy.* **J. Bras. Patol. Med. Lab.** 56. Rio de Janeiro, 2020.

FERREIRA, T. Estudo retrospectivo dos pacientes portadores de melanoma cutâneo atendidos na Universidade Federal de São Paulo. **Rev Col Bras Cir.** 2018;45(4): e1715

FOGAÇA, J. "A Química Envolvida na Cor da Pele "; *Brasil Escola.* 2012.

FREIRE, D. Imunoterapia: a virada do sistema imunológico contra o câncer. **Cienc. Cult.,** São Paulo, v. 71, n. 4, p. 13-15, Oct. 2019.

GHELLERE, IC. BANDÃO, BJF. A pele e o Melasma: Prevenção e tratamento na gravidez. **BWS Journal.** Vol.03. Brasil, 2020.

HEPNER, A. MUNHOZ, R. Tratamento de melanoma avançado - Um panorama em transformação. INVITED REVIEW • **Rev. Assoc. Med. Bras.** 63 (9) • Sept 2017.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. **Câncer de pele melanoma**. Rio de Janeiro, 2021.

JETTER, N. *et al.* *Pemphigus vegetans developing after Mohs micrographic surgery and cryotherapy. Case Letter* • **An. Bras. Dermatol.** 96 (4) • May-Jun 2021.

KALIKS, R. Avanços em oncologia para o não oncologista. **Einstein.** 2016;14(2):294-9

KOPKE, LFF. Cirurgia micrográfica: o que ela significa e por que é tão pouco desenvolvida em nosso meio. *Micrographic surgery: what it means and why it is underdeveloped in our country.* **Rev Med Minas Gerais**; 16.3:154-159, Jul/Set, 2020.

LOPES, VAS. RIBEIRO, JM. **Fatores limitadores e facilitadores para o controle do câncer de colo de útero: uma revisão de literatura.** • Ciênc. saúde coletiva 24 (9) • Set 2019.

LOPES, DS. SILVA, AC. A utilização do ácido tranexâmico para o tratamento de Melasma. **Revista científica da FHO/UNIARARAS.** v. 5. n. 1. 2017.

MARTINS, CG. WAGNER, SC. LINDEN, R. Individualização Farmacocinética das Doses de 5-Fluoruracil no Câncer Colorretal. **Revista Brasileira de Cancerologia** 2013; 59(2): 271-280.

MELANOMA. Site informativo. **Sinais e sintomas do melanoma.** 2017. Acessado em: 2021. Disponível em: <https://saude.novartis.com.br/melanoma/sinais-e-sintomas-do-melanoma/>

MOURA, JÁ. BEDIN, G. Avaliações de lesões planas na face pela dermatoscopia. **BWS Journal.** 4 e210200172: 1-12. 2021

OCOLOTOBICHE, E. DAUDER, R. GUERCI, AM. *Radiosensitivity of radiotherapy patients: The effect of individual DNA repair capacity.* **Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen** ; 867: 503371, 2021 jul.

- PAEZ, AM. *et al.* CARCINOMA EPIDERMÓIDE CUTÂNEO INVASIVO A CRÂNIO: REPORTE DE UN CASO. **rev.fac.med**, Bogotá, v. 22, n. 1, p. 50-57, jun. 2014.
- PEDRO, RM. *et al.* Avaliação de conhecimentos sobre exposição solar. **Rev Port Med Geral Fam** [online]. 2020, vol.36, n.3, pp.233-240. ISSN 2182-5173.
- PEREDO, AL. RIVERA, MGA. *Cirurgía de salvamento en un caso de condrosarcoma de rodilla*. **Gac Med Bol**, Cochabamba, v. 44, n. 1, p. 99-102, jun. 2021.
- PIRES, CA. *et al.* Infecções bacterianas primárias da pele: perfil dos casos atendidos em um serviço de dermatologia na Região Amazônica, Brasil. **Rev Pan-Amaz Saude**, Ananindeua, v. 6, n. 2, p. 45-50, jun. 2015.
- PHOON, YP. TANNENBAUM, C. DIAZ-MONTERO, M. *Immunobiology of Melanoma*. **Clin Plast Surg** ; 48(4): 561-576, 2021 Oct.
- PURIM, KSM *et al.* Características do Melasma em idosos. **Rev. Col. Bras. Cir.** 47 • 2020.
- PURIM, KSM *et al.* Análise de sobrevida no melanoma infantojuvenil. Artigo original • **Rev. Col. Bras. Cir.** 47 • 2020.
- RABELLO, ML. BORELLA, MLL. Papel do farmacêutico no seguimento farmacoterapêutico para o controle da dor de origem oncológica. **Rev. Dor.** 14 (1) 2013.
- RAMOS, AS. *et al.* Avanços e implicações da imunoterapia no melanoma: uma revisão. **Editora Realize**, Campina Grande, 2017. II Conbracis – Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde.
- RECH, AB. FRANCELLINO, MA. COLACITE, J. ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NA ONCOLOGIA - UMA REVISÃO DE LITERATURA. **Revista Uningá.** v. 56 n. 4 (2019).
- ROCHA, BC. *et al.* O papel do farmacêutico em oncologia. **Revista de Iniciação Científica e Extensão (REICEN)**- Anais do I Congresso de Ciências Farmacêuticas do Centro-Oeste. v. 2 n. 1, 2019.
- RONDINELLI, MFC. *et al.* Neuropatia periférica tardia induzida pelo 5-Fluorouracil. Relato de caso. **RELATO DE CASOS • Rev. dor 18** (02) • Apr-Jun 2017.
- SBOC. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. **Melanoma.** 2017.

SILVA, GA. *et al.* *Cancer mortality in the capitals and in the interior of Brazil: a four-decade analysis.* **Rev. Saúde Pública.** v54. Rio de Janeiro, 2020.

SANTOS, CA. SOUZA, DLB. *Melanoma Mortality in Brazil: trends and projections (1998-2032). Free themes.* **Ciênc. Saúde colet.** Vº24 nº04. Rio de Janeiro, 2019.

SANTOS, V. **Melanina.** Portal da educação. Brasília, 2015.

SBD. Sociedade Brasileira de Dermatologia. **Queratose Actínica.** Rio de Janeiro, 13 abr. 2017.

SOUZA, BF. *et al.* Pacientes em uso de quimioterápicos: Depressão e adesão ao tratamento. **Revista esc.** Enferm. USP 47. São Paulo, 2013.

TERPOS, E. *et al.* *International Myeloma Working MIELOMA MÚLTIPLO 349 Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease.* **J Clin Oncol**, 2013; 31(18):2347-57.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Princípios de anatomia e fisiologia.** 14 Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LTDA, 2016.

TROLIO R, Simeone. *et al.* *The use of interferon in melanoma patients: a systematic review.* **Cytokine Growth Factor Rev.** 2015 Apr;26(2):203-12.

VIDAL, Thais. *et al.* O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer. **ARTIGO • Cad. Saúde Pública** 34 (12) 29 Nov 2018.

YOSHINAGA, Iara Galiás; GALIAS, Iraci. A pele que somos e a pele que sentimos: Pele - símbolo - consciência. **Junguiana**, São Paulo, v. 36, n. 2, p. 77-88, dez. 2018