

Os benefícios da imunoterapia e o impacto das terapias disponíveis para melanoma metastático no desfecho clínico dos pacientes no Sistema Único de Saúde (SUS)

The benefits of immunotherapy and the impact of available therapies for metastatic melanoma on the clinical outcome of patients in the Unified Health System (SUS)

Los beneficios de la inmunoterapia y el impacto de las terapias disponibles para el melanoma metastático en el resultado clínico de los pacientes en el Sistema Único de Salud (SUS)

Recebido: 02/05/2025 | Revisado: 11/05/2025 | Aceitado: 11/05/2025 | Publicado: 14/05/2025

Juliane Kaori Saito

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1310-0593>

Faculdades Pequeno Príncipe, Brasil

E-mail: julianesaito97@gmail.com

Larissa Dayelle Osternack

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3800-8641>

Faculdades Pequeno Príncipe, Brasil

E-mail: larissa.dayelle11@gmail.com

Rayssa Helena de Sena

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3133-1347>

Hospital São Vicente, Brasil

E-mail: rayssahsena@gmail.com

Michelle Simão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4262-0182>

Faculdades Pequeno Príncipe, Brasil

E-mail: michelle.simao@professor.fpp.edu.br

Resumo

O melanoma é um tipo de câncer de pele com origem nos melanócitos, podendo se manifestar em qualquer região corporal na forma de manchas, nevos ou sinais. É responsável por 3% das neoplasias cutâneas, com alta capacidade metastática e mortalidade. Com isso, o objetivo deste estudo foi avaliar os benefícios da imunoterapia sobre a sobrevida livre de progressão e sobrevida global em relação à terapêutica padrão disponível para tratamento de melanoma metastático no Sistema Único de Saúde (SUS). Foi desenvolvida uma revisão narrativa, a qual analisou 18 artigos científicos selecionados das bases PubMed, Cochrane e Scielo, abrangendo os últimos 10 anos. Os critérios de inclusão consideraram artigos completos em português, inglês ou espanhol, incluindo revisões sistemáticas, meta-análises e estudos de coorte ou randomizados. Os dados obtidos reforçam a maior eficácia e menor toxicidade da imunoterapia em relação à quimioterapia com dacarbazina no tratamento do melanoma metastático, destacando-se como uma alternativa terapêutica promissora. Apesar da superioridade no desfecho clínico da imunoterapia sobre a quimioterapia com dacarbazina, principalmente no que tange à sobrevida livre de progressão e sobrevida global, desafios permanecem quanto à sua implementação ampla no SUS, principalmente na esfera financeira. Por isso, destaca-se a necessidade desenvolvimento de estratégias que visem democratizar o acesso à imunoterapia no contexto do melanoma metastático, uma vez que, apesar do alto custo, é inegável o benefício para o paciente com melanoma metastático avançado, com melhora significativa da qualidade de vida.

Palavras-chave: Melanoma; Imunoterapia; Sistema Único de Saúde; Saúde Pública; Antineoplásicos.

Abstract

Melanoma is a type of skin cancer that originates in melanocytes and can manifest itself in any region of the body in the form of spots, nevi or moles. It accounts for 3% of cutaneous neoplasms and has a high metastatic capacity and mortality rate. The aim of this study was to assess the benefits of immunotherapy on progression-free survival and overall survival in relation to the standard therapy available for the treatment of metastatic melanoma in the Unified Health System (SUS). A narrative review was carried out, analyzing 18 scientific articles selected from the PubMed, Cochrane and Scielo databases, covering the last 10 years. The inclusion criteria were complete articles in Portuguese, English or Spanish, including systematic reviews, meta-analyses and cohort or randomized studies. The data obtained reinforces the greater efficacy and lower toxicity of immunotherapy compared to chemotherapy with dacarbazine in the treatment of metastatic melanoma, highlighting it as a promising therapeutic alternative. Despite the superior clinical outcome of immunotherapy over chemotherapy with dacarbazine, especially with regard to progression-free survival and overall survival, challenges remain regarding its widespread implementation in the SUS, especially in the

financial sphere. This highlights the need to develop strategies aimed at democratizing access to immunotherapy in the context of metastatic melanoma, since, despite the high cost, the benefit for patients with advanced metastatic melanoma is undeniable, with a significant improvement in quality of life.

Keywords: Melanoma; Immunotherapy; Unified Health System; Public Health; Antineoplastic Agents.

Resumen

El melanoma es un tipo de cáncer de piel que se origina en los melanocitos y puede manifestarse en cualquier región del cuerpo en forma de manchas, nevus o lunares. Representa el 3% de todos los cánceres de piel y tiene una elevada capacidad metastásica y tasa de mortalidad. El objetivo de este estudio fue evaluar los beneficios de la inmunoterapia sobre la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en relación con la terapia estándar disponible para el tratamiento del melanoma metastásico en el Sistema Único de Salud (SUS). Se realizó una revisión narrativa, analizando 18 artículos científicos seleccionados de las bases de datos PubMed, Cochrane y Scielo, abarcando los últimos 10 años. Los criterios de inclusión incluyeron artículos completos en portugués, inglés o español, incluyendo revisiones sistemáticas, meta-análisis y estudios de cohortes o aleatorizados. Los datos obtenidos refuerzan la mayor eficacia y menor toxicidad de la inmunoterapia frente a la quimioterapia con dacarbazina en el tratamiento del melanoma metastásico, destacándola como una alternativa terapéutica prometedora. A pesar del resultado clínico superior de la inmunoterapia en comparación con la quimioterapia con dacarbazina, especialmente en lo que respecta a la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, siguen existiendo desafíos en cuanto a su implementación generalizada en el SUS, especialmente en el ámbito financiero. Esto pone de relieve la necesidad de desarrollar estrategias destinadas a democratizar el acceso a la inmunoterapia en el contexto del melanoma metastásico, ya que, a pesar del alto costo, los beneficios para los pacientes con melanoma metastásico avanzado son innegables, con una mejora significativa en la calidad de vida.

Palabras clave: Melanoma; Inmunoterapia; Sistema Único de Salud; Salud Pública; Antineoplásicos.

1. Introdução

O melanoma é um tipo de câncer de pele e tem origem nos melanócitos, podendo aparecer em qualquer região corporal na forma de manchas, nevus ou sinais (Instituto Nacional de Câncer - INCA, 2022). É um câncer que possui tanto os fatores ambientais quanto os genéticos contribuindo para sua etiopatogenia: história familiar, cor da pele, densidade de sardas, oncogene BRAF e fator MITF, além da exposição à luz ultravioleta (Ciren, Wang & Long, 2016).

O melanoma representa 3% das neoplasias malignas de pele (INCA, 2022), sendo considerado o tipo mais grave, dada sua alta probabilidade de provocar metástases, que podem levar ao óbito do paciente. Dessa forma, é de fundamental importância realizar o diagnóstico precoce e tratamento adequado para aumento da sobrevida dos pacientes com melanoma.

A maior parte dos melanomas é descoberta de forma acidental pelo próprio paciente ou seus familiares, que se atentam ao surgimento ou mesmo alterações dos nevus (popularmente chamados de “pintas”), sendo que os principais sinais da lesão são representados pela regra do ABCDE: Assimetria, Bordas (irregulares), Cor (marrom, cinza, azul ou preto), Diâmetro (maior do que 6 mm), Evolução (mudanças ao longo do tempo) (Grupo Brasileiro de Melanoma - GBM, 2021).

Uma vez identificada, a lesão suspeita deve ser avaliada por meio da dermatoscopia, método não invasivo no qual utiliza-se o dermatoscópio - instrumento que permite a visualização da derme e da epiderme ampliada em 6 a 400 vezes - para auxiliar na diferenciação das lesões melanocíticas (GBM, 2021). O diagnóstico, por sua vez, é realizado pela análise histopatológica da biópsia excisional da lesão suspeita.

Por conseguinte, após o estadiamento, o tratamento do melanoma deve ser instituído o mais precocemente possível. De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo (Brasil, 2022a), as modalidades terapêuticas disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) incluem: tratamento cirúrgico (excisão com margens ampliadas, investigação de linfonodo sentinela, esvaziamento linfático e ressecção de metástases à distância), terapia sistêmica (quimioterapia) e radioterapia. Em 2020, a imunoterapia com a classe anti-PD1 (nivolumab e pembrolizumab) foi incorporada ao SUS como tratamento de primeira linha para melanoma avançado não cirúrgico e metastático (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC, 2020), no entanto, ainda não se encontra amplamente disponível para os usuários do SUS.

Em Oncologia, os desfechos clínicos, como a sobrevida livre de progressão e sobrevida global, são utilizados para

avaliar tanto a eficácia dos tratamentos quanto a toxicidade inerente dos medicamentos oncológicos. Enquanto a sobrevida livre de progressão diz respeito ao tempo decorrido entre o início do tratamento e a progressão da doença ou morte por qualquer causa, a sobrevida global corresponde ao tempo entre o início do tratamento e a morte do paciente por qualquer etiologia, sendo considerada o desfecho clínico mais confiável (INCA, 2021).

Este artigo procurou responder à pergunta norteadora “A imunoterapia apresenta maior benefício sobre a sobrevida livre de progressão e sobrevida global em relação à terapêutica padrão disponível para tratamento de melanoma metastático no Sistema Único de Saúde? e, para tanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar os benefícios da imunoterapia sobre a sobrevida livre de progressão e sobrevida global em relação à terapêutica padrão disponível para tratamento de melanoma metastático no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. Metodologia

Foi realizado um estudo de revisão bibliográfica de natureza qualitativa em relação à discussão realizada (Gil, 2017; Pereira *et al.*, 2018) e, trata-se de uma revisão narrativa (Casarin *et al.*, 2020; Mattos, 2015; Rother, 2007).

A elaboração da revisão iniciou-se com a identificação do tema e formulação da pergunta norteadora da pesquisa em questão, utilizando-se da estratégia PICO: “A imunoterapia apresenta maior benefício sobre a sobrevida livre de progressão e sobrevida global em relação à terapêutica padrão disponível para tratamento de melanoma metastático no Sistema Único de Saúde?”.

Em seguida, foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados PubMed, Cochrane e Scielo. Como estratégia de busca, foram utilizados os descritores e o booleano “Melanoma” AND “Definition”, “Melanoma” AND “Treatment”, “Melanoma” AND “Immunotherapy”, “Melanoma” AND “Nivolumab” AND “Survival rate”, em um recorte temporal que envolveu os últimos 10 anos.

A condução das buscas nas bases de dados escolhidas foi realizada por duas examinadoras independentes, levando em conta discernimentos pré-definidos. Ademais, houve uma comparação entre os artigos das examinadoras, a fim de instituir a seleção e justificar possíveis exclusões.

Como critérios de inclusão, foram escolhidos artigos nas línguas português, inglês e espanhol, com versões completas e disponíveis, e que possuísem o formato de revisão sistemática, revisão integrativa, meta-análise, estudo coorte e estudo randomizado controlado. Primeiramente, os artigos científicos foram selecionados por julgamento dos seus títulos, secundariamente por análise dos resumos e, por fim, por avaliação do contexto completo.

As exclusões dos artigos científicos foram baseadas na impossibilidade de responder à pergunta norteadora da pesquisa, pela seleção prévia em outra base de dados (duplicatas), pela não adequação ao formato de artigo científico ou trabalhos sem metodologia clara.

Ao final, foram incluídos 18 artigos para elaboração da revisão. Como fontes de busca alternativas, cita-se a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o Instituto Nacional de Câncer (INCA), a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), o Grupo Brasileiro de Melanoma (GBM) e as Portarias aprovadas pelo Ministério da Saúde.

3. Resultados

O melanoma é uma neoplasia de pele caracterizado por crescimento anormal dos melanócitos existentes em nevos (melanoma associado ao nevo) ou da pele normal (melanoma “de novo”), podendo ocorrer na pele, em mucosas, nas meninges e no plexo coróide no fundo do olho (Wong *et al.*, 2020). É o câncer de pele mais agressivo e com elevado potencial metastático, com tendência a proliferação contígua e metástases precoces por via linfática e hematogênica para pulmões, fígado, ossos e encéfalo, principalmente (Cazzato *et al.*, 2021; GBM, 2021). Uma vez que há metastização do melanoma,

devido à agressividade biológica intrínseca e a resistência aos tratamentos, a sobrevida do paciente é baixa ou muito baixa, com uma mediana de 24 meses de sobrevida (Pasquali *et al.*, 2018).

No ano de 2012, a incidência de melanoma aumentou para mais de 200.000 novos casos diagnosticados, com uma estimativa de 55.000 mortes e acredita-se que esse aumento esteja relacionado com uma maior exposição recreativa ao sol, uso de máquinas de bronzeamento artificial e uma população mais envelhecida e, portanto, com maior exposição temporal à radiação ultravioleta (Dinnes *et al.*, 2018). Já no Brasil, em 2016, ocorreram 1.773 óbitos pelo melanoma e, em 2018, um total de 6.260 casos novos de melanoma de pele foram estimados com, aproximadamente, 78% dos casos nas regiões Sul e Sudeste (Guerra *et al.*, 2019). Ressalta-se que a incidência de melanoma cutâneo está aumentando com o passar dos anos e a taxa de mortalidade está diminuindo em uma proporção menor se comparada a outras neoplasias (Pasquali *et al.*, 2018).

Mesmo que o desenvolvimento de novas terapias moleculares direcionadas a alvos específicos e imunoterapia tenha permitido melhorar a sobrevida e o desfecho clínico dos pacientes, o diagnóstico precoce ainda é o fator mais importante na taxa de sobrevida do paciente, uma vez que está envolvido no sucesso do tratamento desse tipo de câncer (Cazzato *et al.*, 2021). O algoritmo ABCDE, desenvolvido em 1985, é utilizado para identificar sinais clínicos de alerta, no qual se analisa características morfológicas dos melanomas, incluindo: simetria, bordas, cor, diâmetro e evolução (Dinnes *et al.*, 2018). Se presentes, esses sinais clínicos de alerta, somados à anamnese e exame dermatoscópico, indicam a realização de biópsia por excisão de urgência (Dinnes *et al.*, 2018; GBM, 2021).

3.1 Terapêuticas para tratamento do melanoma

Muitas intervenções, incluindo abordagens terapêuticas cirúrgicas e não cirúrgicas, são usadas para o tratamento do melanoma (Tzellos *et al.*, 2014). Ressalta-se que o tratamento de melanoma, principalmente o avançado, objetiva não somente o aumento da sobrevida, mas também a melhora na qualidade de vida dos pacientes e deve levar em conta tanto o controle dos sintomas da neoplasia quanto as reações adversas intrínsecas à terapia utilizada (Guerra *et al.*, 2019).

Procedimentos cirúrgicos são recomendados para pacientes com lesões ressecáveis, enquanto procedimentos não cirúrgicos, como a quimioterapia, a radioterapia, a imunoterapia e a terapia-alvo são recomendados para pacientes com melanomas irresssecáveis e metastáticos (estágios III e IV) (Ciren, Wang & Long, 2016). Caracteristicamente, em estágios metastáticos, o melanoma raramente é curável, por isso novas abordagens terapêuticas foram desenvolvidas, como os inibidores farmacológicos de vias moleculares (terapia-alvo) e os inibidores de checkpoints imunológicos (imunoterapia), os quais já têm demonstrado benefícios clínicos em relação a quimioterapia citotóxica (Rodríguez *et al.*, 2016).

3.1.1 Cirúrgico

A maioria dos pacientes com melanoma cutâneo, no momento do diagnóstico, apresenta-se em estágios iniciais, portanto, o tratamento cirúrgico é curativo em 70% a 90% dos casos (Brasil, 2022c). As modalidades cirúrgicas disponíveis incluem: excisão com margens ampliadas, investigação de linfonodo sentinela, esvaziamento linfático e ressecção de metástases a distância (Tzellos *et al.*, 2014).

A excisão cirúrgica regular com margens varia a depender do Breslow (grau de profundidade do acometimento cutâneo), mas apresenta as maiores taxas de cura para todos os cânceres de pele, e é o tratamento de primeira linha para melanomas (Kadhum *et al.*, 2019).

Os linfonodos sentinela são os linfonodos para onde ocorre a drenagem da linfa do local onde o melanoma cutâneo se encontra e, conseqüentemente, é o segundo local com maior risco de invasão regional, logo, determinar a presença ou ausência de células tumorais no linfonodo sentinela pode ser preditora de recorrência neoplásica e de sobrevida de pacientes com melanoma cutâneo (Brasil, 2022c).

Acerca do esvaziamento linfático, a observação e o acompanhamento ultrassonográfico da região afetada são mais benéficos do que a dissecação linfonodal completa, sendo esta reservada para casos de recidiva ou quando o exame patológico dos linfonodos definir o tratamento adjuvante (Brasil, 2022a).

Por fim, a ressecção de metástases à distância é indicada apenas para casos selecionados, nos quais as metástases estejam limitadas em pele distante, linfonodo ou víscera; porém a conduta deve ser individualizada, dado que o procedimento cirúrgico pode ter caráter paliativo ou curativo (Brasil, 2022b).

3.1.2 Não cirúrgico

Locais de difícil tratamento cirúrgico, bem como as lesões metastáticas irrecutíveis, estimularam o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para o melanoma, especialmente o metastático (Tzellos *et al.*, 2014; Ciren, Wang & Long, 2016). Nesse contexto, cita-se a quimioterapia, a radioterapia e a imunoterapia como intervenções alternativas aos pacientes com melanoma metastático (Tzellos *et al.*, 2014).

O tratamento convencional padrão no Sistema Único de Saúde (SUS) é a quimioterapia com dacarbazina, um agente alquilante que produz dano ao DNA pela adição de um grupo metil, levando à apoptose (Guerra *et al.*, 2019). No entanto, nenhum medicamento quimioterápico, quando submetido a ensaios clínicos randomizados, demonstrou qualquer benefício na taxa de sobrevida global e, além disso, mesmo quando a dacarbazina foi associada com outros quimioterápicos (poliquimioterapia) ou citocinas imunoestimulantes (interleucina-2), relatou-se pouca melhora na resposta ao tumor, sem qualquer aumento na taxa de sobrevida global do paciente (Pasquali *et al.*, 2018).

O melanoma é um tipo de câncer resistente à radioterapia se comparado a outros tipos de tumores (Brasil, 2022b). Assim, a radioterapia possui um papel secundário no tratamento e sendo utilizada principalmente na presença de metástases cerebrais e controle dos sintomas (Pasquali *et al.*, 2018).

Devido à alta imunogenicidade do melanoma, a imunoterapia se constitui como uma das estratégias terapêuticas mais eficientes (Ralli *et al.*, 2020), logo, foram desenvolvidos diferentes regimes imunoterápicos que podem levar à diminuição do volume tumoral, além de conferir uma resposta duradoura e completa para alguns pacientes (Pasquali *et al.*, 2018). Dessa maneira, a imunoterapia utilizando inibidores do checkpoint imune (ipilimumab, nivolumab e pembrolizumab) revolucionou o tratamento do melanoma metastático ao atuar como antagonistas dos receptores inibitórios co-estimuladores, neutralizando a desativação do sistema imune causada pelo câncer e promovendo a ativação imune (Garrett *et al.*, 2021).

Os inibidores de checkpoint imunológico constituem-se de anticorpos monoclonais direcionados contra os receptores de linfócitos ou seus ligantes, bloqueando os pontos de controle imunológico (Rangel-Sosa *et al.*, 2017). O ipilimumab (anticorpo anti-CTLA-4) foi o primeiro inibidor de checkpoint imunológico a ser aprovado para uso clínico, no entanto, seu uso em monoterapia vem perdendo espaço para as terapias com anti-PD-1 devido ao seu perfil tóxico e menor atividade antitumoral (Garrett *et al.*, 2021). Dentre os anticorpos monoclonais anti-PD-1, o pembrolizumab e nivolumab são os mais utilizados (Diogo *et al.*, 2017). A terapia combinada (bloqueio anti-PD-1 e anti-CTLA-4), por sua vez, apresenta aumento no bloqueio da atividade tumoral, porém, também aumenta a toxicidade associada ao tratamento (Rangel-Sosa *et al.*, 2017; Diogo *et al.*, 2017).

3.2 Sobrevida livre de progressão e sobrevida global

3.2.1 Sobrevida livre de progressão (SLP)

Corresponde ao tempo entre a randomização e a progressão da doença ou morte do paciente por qualquer causa, uma vez que estão relacionados à progressão do tumor (ANVISA, 2015).

Estudos coortes demonstraram que o uso da quimioterapia citotóxica com dacarbazina como tratamento de primeira

linha para o melanoma metastático possui resultados limitados na taxa de sobrevida livre de progressão: as taxas de sobrevida livre de progressão estimadas aos 6 meses foram de 42% para dacarbazina e 73% para o nivolumab (anti-PD1) (Mangin *et al.*, 2021).

O estudo CheckMate 067 por sua vez, avaliou pacientes com melanoma avançado, não tratados anteriormente, e submetidos a regimes com inibidores de checkpoint imunológico durante 3 anos: a sobrevida livre de progressão mediana foi de 11,5 meses no grupo utilizando terapia combinada (nivolumab mais ipilimumab), 6,9 meses no grupo em monoterapia com nivolumab, e 2,9 meses no grupo em monoterapia com ipilimumab, demonstrando que, os resultados de sobrevida a longo prazo foram mais expressivos nas terapêuticas envolvendo nivolumab (Wolchok *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2021).

3.2.2 Sobrevida global (SG)

É definida como o tempo da randomização até a morte por qualquer causa, e é mensurada na população em que há a intenção de tratar: é o desfecho clínico mais confiável, visto que é uma medida direta e universalmente aceita sobre o benefício clínico do medicamento, principalmente se não ocorrer aumento importante ou não usual da toxicidade (ANVISA, 2015).

O estudo CheckMate 066 comparou os desfechos clínicos em pacientes com melanoma avançado tipo selvagem BRAF sem tratamento prévio tanto em monoterapia com nivolumab (anti-PD1) quanto em quimioterapia padrão (dacarbazina) durante 5 anos, no qual demonstrou-se o benefício significativo da imunoterapia com anti-PD1: em uma avaliação de 3 anos do estudo, a sobrevida global mediana foi de 37,5 meses (52%) com nivolumab e 11,2 meses (22%) com dacarbazina; o desfecho primário de sobrevida global ao final dos 60 meses foi de 39% com nivolumab e 17% com dacarbazina, enquanto a sobrevida livre de progressão foi de 28% e 3%, respectivamente (Robert *et al.*, 2020).

Até o momento, a imunoterapia com nivolumab e ipilimumab é referência na taxa de sobrevida global no melanoma metastático, com aproximadamente metade dos pacientes vivos aos 7,5 anos, segundo a última atualização do estudo CheckMate-067 (Boutros *et al.*, 2023). No âmbito do SUS, conforme exposto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), o Ministério da Saúde evidencia o benefício da imunoterapia sobre a taxa de sobrevida global em cinco anos: 70% em pacientes tratados com anti-PD1, em contraste com cerca de 40% dos tratados com dacarbazina (Brasil, 2022a).

4. Discussão

O tratamento oncológico entrou no campo das Políticas de Saúde Pública através da Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer, instituída pela Portaria nº 868 de 2013, a qual estabelece um cuidado descentralizado ao paciente oncológico (Brasil, 2013). Essa Rede de Atenção Oncológica é composta por estabelecimentos de saúde habilitados conhecidos como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), os quais atuam de forma integral na assistência ao paciente através de sete modalidades: diagnóstico, cirurgia, radioterapia, quimioterapia, medidas de suporte, reabilitação e cuidados paliativos (Secretaria de Saúde do Paraná, s.a).

Como averiguado por Pasquali *et al* (2018) e Brasil (2022a), as terapêuticas atualmente utilizadas no SUS para o tratamento do melanoma metastático possui muitas limitações, apresentando resistência ao tratamento com radioterapia e sem benefício na sobrevida global do paciente com a quimioterapia com dacarbazina.

A CONITEC, em seu Relatório de Recomendação nº 541, publicado em julho de 2020, recomendou a incorporação no SUS de imunoterápicos anti-PD1 (nivolumab e pembrolizumab) para tratamento de primeira linha do melanoma metastático. Apesar de possuir os oito critérios de relevância estabelecidos pela CONITEC (segurança, eficácia, efetividade, eficiência e impacto orçamentário, éticos, sociais e ambientais) e ter sido incorporada em 2020, a imunoterapia para tratamento de melanoma metastático ainda não está disponível aos pacientes oncológicos do SUS.

É importante ressaltar que o próprio Ministério da Saúde reconhece, através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), o benefício muito limitado e às custas de alta toxicidade do atual tratamento de primeira linha com dacarbazina disponível para melanoma metastático. Além disso, ainda no referido relatório, demonstrou-se que a imunoterapia era superior à dacarbazina sobre a sobrevida livre de progressão e sobrevida global: a sobrevida global em cinco anos foi de 70% com as imunoterapias isoladas anti-PD1 (nivolumab e ipilimumab), enquanto para aqueles tratados com dacarbazina, a sobrevida global foi de apenas 40%; já a sobrevida livre de progressão dos pacientes em uso da imunoterapia isolada foi de 36 meses, ao passo que com o uso de dacarbazina era de 11 meses (Brasil, 2022a).

Outro ponto importante de discussão é o tempo de tratamento com os imunoterápicos, dado que seu alto impacto econômico já tem limitado o tempo de tratamento a 1 ano em pacientes com melanoma metastático livres de progressão em muitos sistemas de saúde em todo o mundo (Coen *et al.*, 2021). Vale lembrar que a imunoterapia está associada à uma estabilização prolongada da doença - mesmo após a interrupção do imunoterápico -, com pacientes vivos após 3 e 5 anos do início do tratamento e sem uso de terapias sistêmicas subsequentes; a dacarbazina, por sua vez, possui uma resposta ao tratamento de curta duração e está associada à rápida progressão do melanoma metastático e morte, principalmente em pacientes com metástases cerebrais e viscerais (Petrelli *et al.*, 2016; Robert *et al.*, 2020).

Como um dos grandes impasses para o acesso à imunoterapia no tratamento de primeira linha para melanoma metastático no SUS é o custo dos medicamentos, destaca-se a possibilidade de investir no treinamento e qualificação dos profissionais na Atenção Primária, principalmente dos médicos generalistas, para atuar tanto na prevenção, quanto no encaminhamento do paciente a um médico especialista (dermatologista ou oncologista clínico/cirúrgico) ao identificarem uma lesão de pele suspeita (Brasil, 2022c). Ao identificar o melanoma em seus estágios iniciais, diminui-se não só a chance de diagnosticar a doença em estágio avançado e/ou irresssecável, como também reduz-se os possíveis gastos com o tratamento, visto que a maioria dos casos são cirurgicamente tratáveis e, apesar de demandarem acompanhamento, não necessitarão de intervenções terapêuticas maiores e onerosas (como imunoterapia) ou causarão morbidade significativa ao paciente.

5. Conclusão

A falta de estudos que evidenciem o benefício da quimioterapia com dacarbazina sobre as taxas de sobrevida livre de progressão e de sobrevida global, somada à alta toxicidade inerente ao tratamento de primeira linha disponível pelo SUS, destaca a urgência de adotar terapêuticas mais eficazes para tratar o melanoma metastático na esfera da Saúde Pública, evidenciando a necessidade de tratamentos alternativos e menos agressivos que possam oferecer resultados mais favoráveis aos pacientes.

Neste contexto, a imunoterapia emerge como uma alternativa promissora. Seus resultados, evidenciados por estudos e ensaios clínicos recentes, demonstram não apenas taxas de resposta mais substanciais, mas também uma redução relativa dos efeitos colaterais quando comparada ao tratamento convencional. Apesar de ter sido recomendada pela CONITEC e incorporada em 2020, a imunoterapia para tratamento de melanoma metastático ainda não está disponível no SUS e seu processo de judicialização atrasa o início do tratamento, reduzindo a possibilidade de um desfecho clínico positivo para os pacientes.

Desta maneira, torna-se imprescindível a real disponibilização da imunoterapia para melanoma metastático no SUS, bem como o desenvolvimento de estratégias que visem democratizar o acesso à imunoterapia no contexto do melanoma metastático, uma vez que, apesar do alto custo, é inegável o benefício para o paciente com melanoma metastático, com melhora significativa do desfecho clínico e da qualidade de vida.

Referências

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). (2015). Medicamentos guia nº 03/2015 - versão 1 guia para desfechos para estudos clínicos de medicamentos oncológicos. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/desfechos-para-estudos-clinicos-de-medicamentos-oncologicos.pdf>
- Boutros, A., Enrica Teresa Tanda, Croce, E., Catalano, F., Marcello Ceppi, Bruzzone, M., Cecchi, F., Luca Arecco, Matteo Fraguiglia, Paolo Pronzato, Genova, C., Lucia Del Mastro, Matteo Lambertini, & Spagnolo, F. (2023). Activity and safety of first-line treatments for advanced melanoma: A network meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 188, 64–79. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.04.010>
- Brasil. (2013). Portaria nº 874, de 16 de maio de 2013: Institui a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União*, 94(Seção 1), 129–132. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0874_16_05_2013.html
- Brasil. (2022a). Portaria Conjunta nº 19, de 25 de outubro de 2022: Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo. *Diário Oficial da União*, 210 (Seção 1), 69. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/20221109_ddt_melanoma_cutaneo.pdf
- Brasil. (2022b). Portaria GM/MS nº 638, de 28 de março de 2022: Altera atributos de procedimentos e exclui procedimentos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde - SUS. *Diário Oficial da União*, 60(Seção 1), 121–123. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2022/prt0638_29_03_2022.html
- Brasil. (2022c). Secretaria de atenção especializada à saúde departamento de regulação, avaliação e controle coordenação-geral de gestão dos sistemas de informações em saúde SIA/SUS sistema de informações ambulatoriais oncologia manual de bases técnicas agosto/2022 Brasília-DF - Brasil 30ª edição. https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/manual_oncologia_30a_edicao_agosto_2022_25_08_2022_-_26-08-2022.pdf
- Casarin, S. T. *et al.* (2020). Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health. *Journal of Nursing and Health*. 10 (5). <https://periodicos.ufpel.edu.br/index.php/enfermagem/article/view/19924>.
- Cazzato, G., Colagrande, A., Cimmino, A., Abbatepaolo, C., Bellitti, E., Romita, P., Lospalluti, L., Foti, C., Arezzo, F., Loizzi, V., Lettini, T., Sablone, S., Resta, L., Cormio, G., Ingravalle, G., & Rossi, R. (2021). GLUT1, GLUT3 Expression and 18FDG-PET/CT in Human Malignant Melanoma: What Relationship Exists? New Insights and Perspectives. *Cells*, 10(11), 3090. <https://doi.org/10.3390/cells10113090>
- CiRen, B., Wang, X., & Long, Z. (2016). The evaluation of immunotherapy and chemotherapy treatment on melanoma: a network meta-analysis. *Oncotarget*, 7(49), 81493–81511. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13277>
- Coen, O., Corrie, P., Marshall, H., Plummer, R., Ottensmeier, C., Hook, J., Bell, S., Sagoo, G. S., Meads, D., Bestall, J., Velikova, G., Gallagher, F. A., Smith, A., Howard, H., Mason, E., Katona, E., Silva, S., Collinson, M., Rodwell, S., & Danson, S. (2021). The DANTE trial protocol: a randomised phase III trial to evaluate the Duration of ANti-PD-1 monoclonal antibody Treatment in patients with metastatic mElanoma. *BMC Cancer*, 21(1), 761. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08509-w>
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). (2020). Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2019/sociedade/resoc189_terapiaalvo_imunoterapia_melanoma.pdf
- Dinnes, J., Deeks, J. J., Chuchu, N., Ferrante di Ruffano, L., Matin, R. N., Thomson, D. R., Wong, K. Y., Aldridge, R. B., Abbott, R., Fawzy, M., Bayliss, S. E., Grainge, M. J., Takwoingi, Y., Davenport, C., Godfrey, K., Walter, F. M., & Williams, H. C. (2018). Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011902.pub2>
- Diogo, R., Leopoldo, & Garicochea, B. (2017). Cancer immunology and melanoma immunotherapy. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 92(6), 830–835. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.201756511>
- Garrett, S., Cristina, A., Elaine Barros Ferreira, Damiani, G., Elaine, P., & Christiane Inocência Vasques. (2021). Prevalence of dermatological toxicities in patients with melanoma undergoing immunotherapy: Systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 16(8), e0255716–e0255716. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255716>
- Gil, A. C. (2017). *Como elaborar projetos de pesquisa*. 6ªed. Atlas.
- Guerra, R. L., Corrêa, F. de M., Fernandes, R. R. A., & Zimmerman, I. R. (2019). Cost Utility of Target Therapies Compared to Dacarbazine for First-Line Treatment of Advanced Non-Surgical and Metastatic Melanoma in the Brazilian National Health System. *Value in Health Regional Issues*, 20, 103–109. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2019.04.001>
- Grupo Brasileiro Melanoma. (2021). Melanoma. https://gbm.org.br/wp-content/uploads/2021/09/cartilhamelanoma_GBM.pdf
- Instituto Nacional de Câncer (INCA). (2022). Câncer de pele melanoma. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pele-melanoma>
- Instituto Nacional de Câncer (INCA). (2021). Detecção precoce do câncer. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/deteccao-precoce-do-cancer.pdf>
- Kadhun, M., Shuber, E., Abdhulhusein, D., & Sinclair, P. (2019). Who should carry out skin cancer excisions? A systematic review. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 12(3), 153. https://doi.org/10.4103/jcas.jcas_174_18
- Liu, S., Zhu, Y., Cheng, H., Zhong, M., Hu, Y., Li, Q., & Gao, X. (2021). The efficacy and safety of combined ipilimumab and nivolumab versus ipilimumab in patients with Stage III/IV unresectable melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 17(7), 1679. https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_1669_21

- Mangin, M., Boespflug, A., Boulch, D. M., Charles-Hervé Vacheron, Carpentier, I., Thomas, L., & Dalle, S. (2021). Decreased survival in patients treated by chemotherapy after targeted therapy compared to immunotherapy in metastatic melanoma. *Cancer Medicine*, 10(10), 3155–3164. <https://doi.org/10.1002/cam4.3760>
- Mattos, P. C. (2015). Tipos de revisão de literatura. Unesp, 1-9. <https://www.fca.unesp.br/Home/Biblioteca/tipos-de-evisao-de-literatura.pdf>.
- Pasquali, S., Hadjinicolaou, A. V., Chiarion Sileni, V., Rossi, C. R., & Mocellin, S. (2018). Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011123.pub2>
- Pereira A. S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFSM.
- Petrelli, F., Coinu, A., Cabiddu, M., Borgonovo, K., Ghilardi, M., Lonati, V., & Barni, S. (2016). Early analysis of surrogate endpoints for metastatic melanoma in immune checkpoint inhibitor trials. *Medicine*, 95(26), e3997–e3997. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000003997>
- Ralli, M., Botticelli, A., Visconti, I. C., Angeletti, D., Fiore, M., Marchetti, P., Lambiase, A., de Vincentiis, M., & Greco, A. (2020). Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Melanoma: Current Knowledge and Future Directions. *Journal of Immunology Research*, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2020/9235638>
- Rangel-Sosa, M. M., Aguilar-Córdova, E., & Rojas-Martínez, A. (2017). Immunotherapy and gene therapy as novel treatments for cancer. *Colombia Médica*, v48(i3), 138–147. <https://doi.org/10.25100/cm.v48i3.2997>
- Robert, C., Long, G. V., Brady, B., Dutriaux, C., Di Giacomo, A. M., Mortier, L., Rutkowski, P., Hassel, J. C., McNeil, C. M., Kalinka, E. A., Lebbé, C., Charles, J., Hernberg, M. M., Savage, K. J., Chiarion-Sileni, V., Mihalcioiu, C., Mauch, C., Arance, A., Cognetti, F., & Ny, L. (2020). Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 38(33), 3937–3946. <https://doi.org/10.1200/jco.20.00995>
- Rodríguez, R., Parra, A., González, S., Molgó, M., Droppelmann, N., Acevedo, F., Peña, J., & Uribe, P. (2016). Entendiendo las terapias actuales en melanoma metastásico. *Revista Médica de Chile*, 144(11), 1448–1458. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872016001100011>
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paul. Enferm.* 20(2). <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.
- Secretaria de Saúde do Paraná. (n.d.). Medicamentos Oncológicos. <https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Medicamentos-Oncologicos>
- Tzellos, T., Kyrgidis, A., Mocellin, S., Chan, A.-W., Pilati, P., & Apalla, Z. (2014). Interventions for melanoma in situ, including lentigo maligna. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010308.pub2>
- Wolchok, J. D., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Rutkowski, P., Grob, J.-J., Cowey, C. L., Lao, C. D., Wagstaff, J., Schadendorf, D., Ferrucci, P. F., Smylie, M., Dummer, R., Hill, A., Hogg, D., Haanen, J., Carlino, M. S., Bechter, O., Maio, M., Marquez-Rodas, I., & Guidoboni, M. (2017). Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 377(14), 1345–1356. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1709684>
- Wong, A. Y. S., T. Frøslev, Dearing, L., Forbes, H. J., Mulick, A., Mansfield, K. E., Silverwood, R. J., A. Kjærsgaard, H.T. Sørensen, L. Smeeth, Lewin, A., Schmidt, S. A. J., & Langan, S. M. (2020). The association between partner bereavement and melanoma: cohort studies in the U.K. and Denmark. *British Journal of Dermatology*, 183(4), 673–683. <https://doi.org/10.1111/bjd.18889>