



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE BIOCÊNCIAS
CURSO DE BIOTECNOLOGIA

JOÃO IVYSSON ASSUNÇÃO SILVA

**ANÁLISE DO PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DE PACIENTES SUB-
METIDOS A IMUNOTERAPIA CONTRA O CÂNCER COM ANTICORPOS MONO-
CLONAIS NA LIGA MOSSOROENSE DE ESTUDOS E COMBATE AO CÂNCER**

MOSSORÓ

2021

JOÃO IVYSSON ASSUNÇÃO SILVA

ANÁLISE DO PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DE PACIENTES SUBMETIDOS A IMUNOTERAPIA CONTRA O CÂNCER COM ANTICORPOS MONOCLONAIS NA LIGA MOSSOROENSE DE ESTUDOS E COMBATE AO CÂNCER

Monografia apresentada à Universidade Federal Rural do Semi-Árido como requisito para obtenção do título de Bacharel em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Silvestre Brilhante Bezerra

MOSSORÓ

2021

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

S586a Silva, João Ivysson Assunção.
Análise do perfil sociodemográfico e clínico
de pacientes submetidos a imunoterapia contra o
câncer com anticorpos monoclonais na Liga Mosso-
roense de Estudos e Combate ao Câncer / João
Ivysson Assunção Silva. - 2021.
51 f. : il.

Orientador: Francisco Silvestre Brilhante
Bezerra.
Monografia (graduação) - Universidade Federal
Rural do Semi-árido, Curso de Biotecnologia,
2021.

1. Paciente oncológico. 2. mAbs. 3. Tratamento
antineoplásico. 4. Perfil sociodemográfico. 5.
Perfil clínico. I. Bezerra, Francisco Silvestre
Brilhante, orient. II. Título.

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

JOÃO IVYSSON ASSUNÇÃO SILVA

ANÁLISE DO PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DE PACIENTES SUBMETIDOS A IMUNOTERAPIA CONTRA O CÂNCER COM ANTICORPOS MONOCLONAIS NA LIGA MOSSOROENSE DE ESTUDOS E COMBATE AO CÂNCER

Monografia apresentada à Universidade Federal Rural do Semi-Árido como requisito para obtenção do título de Bacharel em Biotecnologia.

Defendida em: 19 / 11 / 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Francisco Silvestre Brilhante Bezerra (UFERSA)
Presidente

Profa. Dra. Ana Carla Diógenes Suassuna Bezerra (UFERSA)
Membro Examinador

Prof. Esp. Janpson Allan Ribeiro Gurgel (UnP)
Membro Examinador Externo

AGRADECIMENTOS

A este trabalho eu dedico e agradeço a várias pessoas, que acompanharam a minha jornada, que me incentivaram e me ajudaram a chegar até aqui.

Agradeço primeiramente a minha família. Meu pai, Ivan, homem trabalhador ao qual tenho orgulho de ser filho. A ele, que me proporcionou as melhores oportunidades possíveis na minha educação, eu agradeço. Minha irmã, Isadora, que me acompanha há 15 anos em uma jornada de companheirismo fraterno e especial. Minha avó, Maria e bisavó, Anália que dividiram sua experiência enquanto eu crescia. E à minha mãe, Késia, minha primeira professora, meu primeiro alicerce, em quem eu me espelho para seguir os passos na Academia. A ela eu não só agradeço como dedico este trabalho.

Falando em professores, não poderia deixar de agradecer imensamente a todos os professores e professoras que me educaram e mudaram a minha vida. Agradeço as minhas primeiras professoras na escola, Kaline, Dilma, Lucileide, Fátima, Cheila, Kaliane e Kati, muitas delas minhas tias que me educaram fora da escola. Aos meus professores e professoras do ensino fundamental e médio, Davi, Ana Maria, Nina, Socorro, Sônia e Francileide. E aos meus professores na faculdade, Ana Carla, Alexsandra, Karol, Aline, Michele, Raphaela, Emanuelle, Camila e meu orientador, Silvestre.

Não poderia deixar de agradecer a minha outra família, minha *Ohana*, com quem eu dividi e continuo dividindo os melhores anos da minha vida. Pessoas extremamente importantes que eu tive o privilégio de conhecer e ter na minha vida até hoje. Minhas primeiras amigas para vida toda, Bárbara, Marília, Emilly, Lorrane, Khadja, Thayná e Tereza. A elas, que me deram apoio quando mais precisei e que me aceitaram como eu sou, antes mesmo de mim, com quem eu construí momentos incríveis, viagens inesquecíveis e sonhos para o futuro, eu agradeço e compartilho meu amor. Aos meus amigos da graduação, meu melhor amigo, Jeliel, e a Sara, Ariane, Keven, Erick, Vinícius e Victória, onde eu encontrei acolhimento no assustador início da faculdade e compartilhei gargalhadas, crises, ambições e desafios.

Agradeço também aos meus colegas de laboratório, Maria, Mônica, Mirta e Hugo, que dividiram comigo cantorias e fofocas enquanto fazíamos experimentos e leituras intermináveis.

Gostaria de agradecer também à uma mulher incrível, Anna Zahri, que apesar de nunca ter conhecido em pessoa, me alegrou com seu trabalho e sua personalidade incríveis.

À todas essas pessoas eu agradeço por terem proporcionado momentos que impactaram minha vida e eu jamais esquecerei.

RESUMO

A imunoterapia com anticorpos monoclonais (mAbs) representa uma alternativa terapêutica à quimioterapia e à radioterapia, e é necessário verificar se o Sistema Único de Saúde (SUS) arca os custos relacionados a esse tipo de imunoterapia. O estudo teve como objetivo caracterizar o perfil dos pacientes oncológicos tratados com mAbs na Liga Mossoroense de Estudos e Combate ao Câncer (LMECC) entre os anos de 2014 e 2019. A partir do banco de dados da LMECC, 159 prontuários foram selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade: ter sido tratado na LMECC entre os anos de 2014 e 2019; ser ou ter sido tratado com mAbs; ser ou ter sido paciente oncológico pediátrico ou adulto. Do total de 7.614 casos atendidos na LMECC entre 2014 e 2019, 2,25% foram tratados com mAbs, e destes, 19% foram tratados com o anticorpo isolado. Em relação aos prontuários incluídos no estudo, a média de idade dos pacientes é de 61,05 anos, com intervalo de 21 a 90 anos, 60% são do sexo feminino, 68% de etnia branca, 59% residem em Mossoró (59%) e 81% utilizaram o SUS como principal órgão financiador do tratamento. 18% dos pacientes atua como agricultores e 16% são aposentados. 12% dos pacientes confirmaram tabagismo, 6% para etilismo e 9% para ambos. 20% dos pacientes relataram casos de câncer em parentes. 45% dos pacientes foram diagnosticados com linfoma não-Hodgkin e 23% com neoplasia maligna da mama. Quanto ao estadiamento, 33% foram classificados como sem classificação aparente nos sistemas TNM, seguidos dos casos com classificação IV (28%), III (23%), II (11%) e I (6%). Seis anticorpos monoclonais foram utilizados, empregados em diferentes abordagens terapêuticas: Rituximab (49%); Bevacizumab (41%); Nivolumab (5%); Brentuximab (3%); Ipilimumab (2%); e Denosumab (1%). Para a análise do desempenho, o tratamento foi classificado em: tratamento concluído com sucesso e em fase de acompanhamento (24%), ainda em tratamento (35%), tratamento interrompido (13%) e ainda pacientes que, por motivos não descritos, não retornaram a LMECC para dar continuidade ao tratamento (28%). Assim, o SUS permitiu a sobrevivência de 59% dos pacientes tratados com mAbs na LMECC, sendo aqueles que finalizaram o tratamento e aqueles que continuam na terapia. O alto custo dos mAbs aprovados pela ANVISA para uso isolado e a necessidade de processos judiciais podem representar obstáculos para a adoção desse tipo de imunoterapia. Propõe-se uma análise dos arquivos judiciais da LMECC para busca dessas informações já que não aparecem nos prontuários.

Palavras-chave: Paciente oncológico. mAbs. Tratamento antineoplásico. Perfil sociodemográfico. Perfil clínico.

ABSTRACT

Immunotherapy with monoclonal antibodies (mAbs) represents a therapeutic alternative to chemotherapy and radiotherapy, and it is necessary to verify whether the Unified Health System (SUS) adequately covers the costs related to this type of immunotherapy. The study aimed to characterize the profile of cancer patients treated with mAbs in the Mossoroense League for Studies and Fight against Cancer (LMECC) between 2014 and 2019. From the LMECC database, 159 medical records were selected from according to the eligibility criteria: having been treated at the LMECC between 2014 and 2019; being or having been treated with mAbs; being or having been a pediatric or adult cancer patient. Of the total 7614 cases seen at the LMECC between 2014 and 2019, 2.25% were treated with mAbs, and of these, 19% were treated with the antibody alone. Regarding the medical records included in the study, the mean age of patients is 61.05 years, with a range of 21 to 90 years, 60% are female, 68% are white, 59% live in Mossoró and 81% used the SUS as the main financing agency for the treatment. 18% of patients work as farmers and 16% are retired. 12% of patients confirmed smoking, 6% for alcoholism and 9% for both. 20% of patients reported cases of cancer in relatives. 45% of patients were diagnosed with non-Hodgkin's lymphoma and 23% with malignant breast cancer. As for staging, 33% were classified as having no apparent classification in the TNM systems, followed by cases with classification IV (28%), III (23%), II (11%) and I (6%). Six monoclonal antibodies were used in different therapeutic approaches: rituximab (49%); bevacizumab (41%); nivolumab (5%); brentuximab (3%); ipilimumab (2%); and denosumab (1%). For performance analysis, treatment was classified into: treatment successfully completed and in follow-up (24%), still in treatment (35%), treatment interrupted (13%) and patients who did not return to LMECC to continue to treatment, for reasons not described (28%). Thus, the SUS allowed the survival of 59% of patients treated with mAbs in the LMECC, including those who completed treatment and those who continued on therapy. The high cost of mAbs approved by ANVISA for isolated use and the need for legal proceedings may represent obstacles to the adoption of this type of immunotherapy. An analysis of the LMECC judicial files is proposed to search for this information as it does not appear in the medical records.

Keywords: Cancer patient. mAbs. Anticancer treatment. Sociodemographic profile. Clinical profile.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma da metodologia adotada para a realização desta pesquisa.	30
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Mortalidade e casos novos de câncer no Brasil para homens e mulheres em 2026-2030, com taxa de mortalidade ajustada à população mundial (TMA/100.000 habitantes). ...	22
Quadro 2 - Efeitos colaterais esperados decorrentes do uso de quimioterápicos.....	25
Quadro 3 - Gastos anuais efetuados pelo Governo Federal baseado no preço médio ponderado de mAbs destinados ao tratamento antineoplásico no Brasil entre 2015 e 2019.....	27
Quadro 4 - Casos em que ocorreu a troca de protocolo terapêutico dentre os pacientes analisados.	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Cinco maiores índices de casos novos de câncer diagnosticados em 2020 a nível mundial e a quantidade de óbitos registrados para cada um.....	17
Tabela 2 - Incidência e mortalidade de câncer de mama feminina por fatores étnico-raciais nos EUA entre 2008-2012.....	18
Tabela 3 - Mortalidade proporcional não ajustada de todas as neoplasias para homens e mulheres no Brasil entre 2014 e 2019.	20
Tabela 4 - Incidência esperada para cada ano do triênio 2020-2022 no Brasil, de 19 tipos de neoplasias diferentes.....	20
Tabela 5 - Frequência esperada para os principais efeitos colaterais físicos em pacientes oncológicos submetidos à radioterapia.....	23
Tabela 6 - Gastos anuais efetuados pelo governo federal do Brasil, no período 2015-2019, com anticorpos monoclonais destinados ao tratamento antineoplásico aprovados pela ANVISA..	28

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Perfil étnico-racial dos pacientes selecionados.	31
Gráfico 2 - Cidades onde residem os pacientes dos prontuários selecionados.	32
Gráfico 3 - Ocupações e profissões dos pacientes inclusos no estudo.	32
Gráfico 4 - Neoplasias e estadiamentos diagnosticados dentre os prontuários selecionados..	33
Gráfico 5 - Tipos de tumores diagnosticados para cada neoplasia dos pacientes incluídos na pesquisa.	34
Gráfico 6 - Anticorpos monoclonais utilizados em diferentes abordagens terapêuticas encontradas nos prontuários selecionados.	35
Gráfico 7 - Órgãos financiadores do tratamento com mAbs dos pacientes incluídos no estudo.	37
Gráfico 8 - Relação entre a conclusão do último tratamento adotado para cada paciente e o mAb utilizado na abordagem teerapêutica escolhida.	38
Gráfico 9 - Motivos que levaram a interrupção permanente da terapia de 20 pacientes.	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CID	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde
EUA	Estados Unidos
FDA	Food and Drug Administration
GLOBOCAN	Observatório Global de Câncer
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LMECC	Liga Mossoroense de Estudos e Combate ao Câncer
m ²	Superfície corporal
mAbs	Anticorpos monoclonais
mg	Miligrama
mL	Mililitro
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SUS	Sistema Único de Saúde

LISTA DE SÍMBOLOS

\$	Cifrão
™	Marca não-registrada
®	Marca registrada
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	17
2.1 Aspectos epidemiológicos do câncer em nível global.....	17
2.2 Aspectos epidemiológicos do câncer no brasil	19
2.3 Evolução do tratamento no combate ao câncer	22
2.3.1 Cirurgia.....	22
2.3.2 Radioterapia.....	23
2.3.3 Quimioterapia	24
2.3.4 Imunoterapia com mAbs	25
2.3.4.1 Custo associado ao tratamento oncológico com mAbs	27
3 METODOLOGIA.....	29
3.1 Local da pesquisa.....	29
3.2 Critérios de elegibilidade e exclusão	29
3.3 Dados coletados.....	29
3.4 Análise estatística.....	29
4 RESULTADOS	31
5 DISCUSSÃO	40
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	43
REFERÊNCIAS	44

1 INTRODUÇÃO

O câncer é um dos responsáveis pelo maior número de mortes no mundo, sendo o líder dos índices de mortes por doenças não-transmissíveis em 57 países, e no Brasil a segunda maior causa de mortes prematuras (BRAY *et al.*, 2021). De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), para cada ano do período 2020-2022, irão surgir 625 mil novos casos de câncer no Brasil. Essa estimativa prevê os maiores números de casos para câncer de pele (do tipo não-melanoma), câncer de mama e próstata, cólon e reto, pulmão e estômago (INCA, 2019). Outros 14 tipos de neoplasias também aparecem na estatística do INCA, onde as mulheres aparecem com um maior número de casos novos (290.462), em comparação aos homens (261.190).

As causas de um maior número de casos notificados podem incluir diversos fatores, desde uma exposição diferenciada a fatores de risco (exposição ao sol, hábitos de consumo de álcool, inatividade física), como também diferenças significativas no sistema de saúde desses países (BRINTON *et al.* 2018). As barreiras encontradas por populações economicamente fragilizadas no diagnóstico precoce do câncer, bem como na disponibilidade de um tratamento de alta qualidade influenciam diretamente nas estatísticas anuais dos casos de pacientes oncológicos (IARC, 2005; SINGH *et al.*, 2012).

Convencionalmente, os tratamentos não-cirúrgicos para o câncer se baseiam principalmente nas técnicas de quimioterapia e radioterapia, métodos estabelecidos desde a década de 1940. Todavia, tais terapias geram fortes efeitos adversos, variáveis de acordo com o tipo de neoplasia, o sexo e a idade do paciente e via de administração, o que implica em um espectro de efeitos colaterais significativamente amplo (SIEGEL *et al.*, 2012; MILLER *et al.*, 2016). Assim, um dos grandes objetivos das novas abordagens terapêuticas antineoplásicas é a especificidade somente para as células malignas, aliada a efeitos colaterais mínimos (CHEN *et al.*, 2016). Um exemplo desta abordagem terapêutica alternativa é a imunoterapia utilizando anticorpos monoclonais (mAbs) uma vez que sua alta especificidade molecular e baixa toxicidade, no caso dos anticorpos humanizados, garantem uma posição privilegiada no mercado de novos fármacos (COUZIN-FRANKEL, 2017).

Nesse contexto, a imunoterapia contra o câncer busca aperfeiçoar os mecanismos nativos do organismo contra a doença, a partir da administração de moléculas sintéticas e altamente específicas às células tumorais, permitindo que o próprio sistema imune consiga responder de forma mais ativa às células cancerígenas, sendo uma tecnologia inovadora e de alta qualidade (YANG, 2015; LOHMUELLER *et al.*, 2017; YOUSEFI *et al.*, 2017). Contudo, altos valores financeiros têm sido associados a essas inovações, em especial ao tratamento oncológico. Os

gastos despendidos para a sua pesquisa, desenvolvimento e produção afetam diretamente o preço de mercado desses novos medicamentos, o que acaba limitando o seu acesso, em especial por grupos socioeconomicamente fragilizados (VIDAL *et al.*, 2018). Em 2019 o Governo Federal do Brasil adquiriu mais de 600 mil unidades de mAbs oncológicos, ultrapassando 900 milhões de reais em investimento destinado à essa terapia (MOSEGUI *et al.*, 2021). Isso demonstra o esforço desempenhado para aquisição dessas novas abordagens terapêuticas. Entretanto, é preciso averiguar se esses medicamentos chegam de fato até a população comum.

A Liga Mossoroense de Estudos e Combate ao Câncer (LMECC) atende pacientes oncológicos, adultos e pediátricos, há 21 anos, contando com duas unidades hospitalares na cidade de Mossoró/RN, oferecendo suporte para a cidade e também regiões adjacentes, com mais de 600 mil pacientes registrados durante essa trajetória de mais de duas décadas (LMECC, 2018; MESQUITA, 2020). De acordo com o Observatório de Dados da LMECC, entre 2006 e 2016, 6.906 pacientes, de mais de 90 cidades diferentes, foram atendidos nos hospitais da Liga (DAVI, 2018). Assim, a LMECC providencia o atendimento de milhares de pacientes oncológicos de Mossoró e região. A análise de prontuários de pacientes tratados com mAbs pode revelar se o Sistema Único de Saúde (SUS) contempla, de forma adequada, os pacientes diagnosticados com câncer e arca os custos relacionados à imunoterapia com os mAbs. Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi caracterizar o perfil desses pacientes nos hospitais oncológicos da LMECC, avaliando a quantidade de tratamentos com mAbs no período 2014-2019.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Aspectos epidemiológicos do câncer em nível global

Há pouco mais de dois séculos, o câncer vem sido reconhecido como uma das doenças mais perigosas do mundo, justificado pelo crescente número de casos e óbitos desde o final do século XVIII, disputando o primeiro lugar no ranking mundial de doenças não-transmissíveis com os maiores índices de incidência e mortalidade (FERLAY *et al.*, 2015). O câncer se origina a partir de uma anomalia no processo de divisão celular, que pode resultar em uma multiplicação anormal de células, formando um tumor restrito apenas à sua área de origem; ou no desenvolvimento de uma metástase, danificando tecidos e órgãos distantes do tumor primário e, por fim, comprometendo todo organismo (DEVITA *et al.*, 2018).

Em 2015, cerca de 8,7 milhões de mortes e 17,5 milhões de novos casos de neoplasias foram registrados (WANG *et al.*, 2016). A doença continua crescendo em números de incidência e mortalidade, onde em 2019, o câncer foi o principal causador de mortes, em pessoas com menos de 70 anos, em 57 países; e o segundo em 55 países, incluindo o Brasil, sendo precedido apenas pelos números de óbitos por doenças cardiovasculares (SUNG *et al.*, 2021). De acordo com as estatísticas do GLOBOCAN de 2020, foram diagnosticados mais de 19 milhões de novos casos para 36 tipos de neoplasias diferentes, com um total de 9,9 milhões de mortes. Os cinco principais tipos de câncer que apareceram nos casos novos em 2020 são: neoplasia maligna da mama, câncer de pulmão, próstata, pele não-melanoma e cólon (Tabela 1).

Tabela 1 - Cinco maiores índices de casos novos de câncer diagnosticados em 2020 a nível mundial e a quantidade de óbitos registrados para cada um.

Tipo de câncer	Número de casos novos	Número de óbitos
Mama feminina	2.261.419	684.996
Pulmão	2.206.771	1.796.144
Próstata	1.414.259	375.304
Pele (não-melanoma)	1.198.073	63.731
Cólon	1.148.515	576.858

FONTE: Adaptado de Sung *et al.* (2021).

O câncer de mama já era o tipo de neoplasia mais comum no mundo em 2008, sendo o responsável pela maior taxa de mortalidade de pacientes oncológicos do sexo feminino, com quase 1,4 milhões de novos casos diagnosticados no mesmo ano e mais de 450 mil mortes (FERLAY *et al.*, 2010; JEMAL *et al.*, 2011). Nos países desenvolvidos, é mais comum o diagnóstico em mulheres acima de 50 anos, com cerca de 2/3 dos casos totais de câncer de mama, enquanto que nos países em desenvolvimento, os casos de mulheres entre 19 e 49 aparecem duas vezes mais (FOROUZANFAR *et al.*, 2011; DESANTIS *et al.*, 2011). Além da idade, outros fatores podem significar um risco ao aumento da incidência do câncer de mama: situação socioeconômica, diagnóstico tardio e estágio avançado da doença, diferenças biológicas, genéticas e moleculares em tumores, acesso diferencial a tratamentos eficazes (ADEMUYIWA *et al.*, 2011).

Apesar dos fatores étnico-raciais serem bastante controversos, nos Estados Unidos (EUA) o número de casos em mulheres negras cresceu na última década, enquanto os casos em mulheres brancas se mantiveram estáveis, apesar dos números serem superiores neste último grupo (DESANTIS *et al.*, 2015). Entretanto, a mortalidade das mulheres negras diagnosticadas com câncer de mama se mostrou como a mais elevada dentre os grupos étnico-raciais avaliados (Tabela 2). Este fato pode estar associado aos fatores socioeconômicos, onde historicamente, a população negra concentra os maiores índices de pobreza (MICHALSKI & NATTINGER, 1997). As disparidades nas situações socioeconômicas de diferentes grupos étnico-raciais implicam em barreiras no sistema de saúde, onde o diagnóstico tardio e a dificuldade em adquirir um bom tratamento são situações recorrentes em mulheres de baixa renda (FREEMAN, 2004; FREEMAN & CHU, 2005; BIGBY & HOLMES, 2005).

Tabela 2 - Incidência e mortalidade de câncer de mama feminina por fatores étnico-raciais nos EUA entre 2008-2012.

Grupos étnico-raciais	Incidência (por 100 mil)	Mortalidade (por 100 mil)
Branças/Não-hispânicas	128.1	21.9
Negras/Não-hispânicas	124.3	31.0
Nativas americanas	91.9	15.0
Hispânicas/Latinas	91.9	14.5
Asiáticas	88.3	11.4

FONTE: Adaptado de DeSantis *et al.* (2015).

No que diz respeito ao câncer em crianças e adolescentes, estima-se que para cada ano irão surgir quase 400 mil novos casos (STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2017). Os tipos de neoplasias mais comuns para jovens com menos de 15 anos são: leucemias agudas, linfomas, tumores cerebrais, sarcomas de tecido ósseo e de tecidos moles e tumores de células germinativas (GUPTA *et al.*, 2015). Embora a taxa de sobrevivência de pacientes oncológicos dessa faixa etária tenha melhorado na década passada, aumentando em cerca de 80% com a admissão de novos tratamentos, esse índice se aplica apenas a países desenvolvidos (HOWARD *et al.*, 2007; PRITCHARD-JONES & HARGRAVE, 2014). As diferenças socioeconômicas se evidenciam quando a maior parcela de casos não diagnosticados se concentra nos países africanos de menor Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), onde menos da metade dos casos são diagnosticados e as crianças possuem apenas 30% de taxa de sobrevivência para as neoplasias (LAM *et al.*, 2019).

2.2 Aspectos epidemiológicos do câncer no Brasil

Em 2018 o câncer foi a segunda maior causa de mortes na população brasileira, com 17,3% das taxas de óbitos totais no país e no contexto regional o cenário é o mesmo exceto na região Norte, onde as neoplasias detinham 14% da mortalidade total no mesmo ano, sendo a terceira maior causa de mortes na região (INCA, 2020). A região Sul apresentava os maiores índices, com 21,2%, à frente das regiões Sudeste (17,9%) e Centro-oeste (17,4%). O Nordeste por sua vez se encontrava na quarta posição do ranking, com 14,7%. De acordo com o Informativo: Vigilância do Câncer de dezembro/2020, as neoplasias com maiores índices de mortalidade em 2018 foram: câncer de pulmão, com 12,8% dos casos totais; cólon e reto, 8,8%; mama, 7,9%; próstata, 7,0%; e estômago, 6,6% (INCA, 2020).

No Brasil, o INCA é o responsável por divulgar os números correspondentes aos casos de câncer, bem como prever a estimativa para os anos seguintes. De acordo com o Atlas de Mortalidade por Câncer, com informações disponibilizadas pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), do Ministério da Saúde: o número de óbitos para todas as codificações oncológicas da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID) aumentou de 199.167 casos em 2014, para 232.040 em 2019; um aumento de aproximadamente 16% em um período de 5 anos (Tabela 3).

Tabela 3 - Mortalidade proporcional não ajustada de todas as neoplasias para homens e mulheres no Brasil entre 2014 e 2019.

Ano	Total de óbitos por câncer	Homens	Mulheres
2014	199.167	105.879	93.257
2015	206.833	109.659	97.147
2016	212.284	112.771	99.499
2017	218.649	115.057	103.583
2018	224.727	117.477	107.235
2019	232.040	121.686	110.344
TOTAL	1.293.700	682.529	611.065

FONTE: Dados do SIM, divulgados pelo INCA através do Atlas de Mortalidade por Câncer (BRASIL, 2019).

A curva crescente de casos novos de câncer é esperada para o próximo ano. A estimativa é que para cada ano do triênio 2020-2022, o Brasil apresente mais de 600 mil casos novos, para 19 tipos de neoplasias diferentes (Tabela 4). Os dados são da última previsão do INCA feita em 2019, onde o câncer de pele não-melanoma possui a maior incidência, seguido pelo câncer de mama, câncer de próstata, cólon e reto, pulmão, estômago e colo do útero (INCA, 2019). As mulheres possuem as maiores estimativas de incidência, com um total de 290.462 casos esperados para 2022. Para os índices regionais o Sudeste possui mais de 60% das estimativas de incidência, seguido pela região Nordeste (27,8%) e Sul (23,4%), o que difere dos dados coletados em 2008. O mesmo estudo também indica que o número de casos de câncer novos em crianças e adolescentes será de 4.310 para o sexo masculino e 4.150 para o sexo feminino.

Tabela 4 - Incidência esperada para cada ano do triênio 2020-2022 no Brasil, de 19 tipos de neoplasias diferentes.

Localização primária	Casos novos em homens	Casos novos em mulheres
Mama feminina	-	66.280
Próstata	65.840	-
Cólon e Reto	20.540	20.470
Pulmão	17.760	12.440
Estômago	13.360	7.870
Colo do útero	-	16.590

Cavidade Oral	11.180	4.010
Sistema Nervoso Central	5.870	5.220
Leucemia	5.920	4.892
Esôfago	8.690	2.700
Linfoma não-Hodgkin	6.580	5.450
Tireoide	1.830	11.950
Bexiga	7.590	3.050
Laringe	6.470	1.180
Corpo do útero	-	6.540
Ovário	-	6.650
Linfoma de Hodgkin	1.590	1.050
Pele (não-melanoma)	83.770	93.160
Melanoma	4.200	4.250
TOTAL	261.190	290.462

Fonte: INCA (2019).

Barbosa *et al.* (2015) e Curado e Souza (2014) afirmam que um dos principais obstáculos no controle do câncer, no Brasil e nos demais países da América Latina, é a fragmentação do sistema de saúde desses países. Mais especificamente, a má distribuição dos profissionais de saúde, concentrados apenas em grandes cidades e capitais, bem como a disparidade na distribuição de recursos entre os municípios representam barreiras no combate ao câncer em praticamente todo território Latino (CURADO & SOUZA, 2014). Nesse contexto, espera-se que entre 2026 e 2030, os casos de câncer no Brasil sejam mais de 600 mil para as mulheres e mais de 700 mil para os homens (Quadro 1). Além dos fatores socioeconômicos associados, outros riscos que corroboram para o aumento no número de casos de câncer no Brasil desde o início do século XXI são: fumo; exposição a químicos cancerígenos como pesticidas e agrotóxicos, resíduos de atividades industriais; e agentes físicos, como a radiação ultravioleta (KOIFMAN & KOIFMAN, 2003).

Quadro 1 - Mortalidade e casos novos de câncer no Brasil para homens e mulheres em 2026-2030, com taxa de mortalidade ajustada à população mundial (TMA/100.000 habitantes).

	Homens		Mulheres	
	Novos casos	TMA	Novos casos	TMA
Brasil	757.806	88.04	690.394	70.27
Nordeste	205.388	107.13	193.959	80.57
Norte	38.567	74.51	38.428	67.58
Centro-Oeste	52.020	85.67	43.737	61.69
Sudeste	362.992	94.7	303.589	66.59
Sul	150.454	110.12	118.292	72.78

FONTE: Adaptado de Barbosa *et al.* (2015). TMA - taxas de mortalidades ajustadas.

2.3 Evolução do tratamento no combate ao câncer

2.3.1 Cirurgia

A história do tratamento do câncer não se inicia na modernidade. Sabe-se que na Idade Antiga, os cirurgiões utilizavam técnicas de remoção de tumores superficiais semelhantes aos procedimentos cirúrgicos atuais, sendo o cirurgião romano Cornelius Celsus um dos mais famosos nessa área (KÖCKERLING *et al.*, 2013). Logo, a intervenção cirúrgica é o primeiro e mais antigo tratamento contra o câncer. Após a invenção da anestesia, em 1846, a oncologia deu mais um passo na evolução do tratamento oncológico, quando três cirurgiões: Bilioth, Handley e Halsted, em trabalhos independentes, conseguiram remover tumores inteiros (HALSTED, 1894; KAPUR, 2014).

Com o passar dos séculos e o desenvolvimento das tecnologias de imagens (tomografias, ressonâncias e ultrassonografias), a cirurgia passou a ser um procedimento mais seguro e minimamente invasivo na maioria dos casos, e estima-se que até 2030, serão realizados 45 milhões de procedimentos cirúrgicos (SULLIVAN *et al.*, 2015). Entretanto, a cirurgia como tratamento para o câncer apresenta certas limitações, como a capacidade do câncer de se espalhar pelo corpo através da corrente sanguínea (metástase), possibilidade do retorno do tumor mesmo após o procedimento cirúrgico e a ineficácia em remover totalmente tumores em estádios avançados da doença (HADJU, 2011; HAJDU & VADMAL, 2013).

2.3.2 Radioterapia

A radioterapia moderna, criada em 1920 por Claudius Regaud, é um tipo de tratamento antineoplásico que consiste na aplicação de doses de radiação, direcionada ao local do tumor, a fim de inibir o crescimento do número das células cancerígenas (DELOCH *et al.*, 2016; MOUDLER & SEYMOUR, 2017). Outra modalidade da radioterapia, desenvolvida também no início do século XX, é a braquiterapia, uma forma de administrar doses de radiação de maneira interna, a partir de fontes radioativas implantadas diretamente ou nas proximidades do tumor (CHARGARI *et al.*, 2019). As ondas radioativas utilizadas em ambas técnicas causam danos à estrutura do material genético celular, comprometendo assim as células tumorais (GI-ANFALDONI *et al.*, 2017). Assim, a radioterapia contribui na melhoria global da qualidade de vida do paciente, diminuindo o tamanho do tumor, aliviando a pressão, reduzindo hemorragias, dores e demais sintomas, proporcionando alívio e conforto aos pacientes (KARKOW *et al.*, 2014).

Algumas complicações podem ser observadas devido ao uso desse tipo de terapia. Embora seja possível direcionar a radiação emitida, a radioterapia ainda é capaz de causar danos aos tecidos e órgãos saudáveis. Dessa forma, efeitos colaterais são esperados em pacientes que utilizam a radioterapia como tratamento antineoplásico. Esses efeitos adversos dependem de alguns fatores como: a extensão e o local da área que será submetida à radioterapia, as doses de radiação, e as características do próprio paciente como sexo e idade (ARISAWA *et al.*, 2005). Williams *et al.* (2019) realizaram um estudo a fim de identificar os efeitos colaterais mais severos, observados em pacientes tratados por radioterapia e quimiorradioterapia. A pesquisa reconheceu 36 sintomas físicos associados ao tratamento, dentre os quais a sensação de queimação, pele seca, diarreia, náuseas, perda de apetite e fadiga foram os distúrbios com maior frequência (Tabela 5).

Tabela 5 - Frequência esperada para os principais efeitos colaterais físicos em pacientes oncológicos submetidos à radioterapia.

Efeitos colaterais	Frequência (%)
Queimação, dores ou pele seca	27
Náusea	24
Diarreia	22
Perda de apetite	22

Cansaço constante	20
Dificuldade em dormir	18
Micção frequente	16
Perda de peso	16
Dor ao deglutir	15
Mucosite	15
Boca seca	13
Dor ao urinar	13

FONTE: Adaptado de Williams *et al.* (2019).

2.3.3 Quimioterapia

Pode-se dizer que a quimioterapia foi o primeiro tratamento farmacológico desenvolvido para o tratamento oncológico, utilizando drogas de ação citotóxica capazes de tratar diversos tumores (FALZONE *et al.*, 2018). Durante a Segunda Guerra Mundial notou-se que uma arma química utilizada em combate, popularmente conhecida como gás mostarda, apresentava uma toxicidade tão alta que causava danos severos à medula óssea, destruindo glóbulos brancos (BROOKES, 1990). Ainda na década de 1940, A. Gilman e L. Goodman descobriram os efeitos farmacológicos do gás sobre alguns linfomas e leucemias (GOODMAN *et al.*, 1946).

A Mecloretamina foi o primeiro quimioterápico utilizado no tratamento do câncer, em pacientes de câncer de próstata e linfomas (KIELER, 1951). Desde então, diversos grupos de medicamentos foram desenvolvidos para serem utilizados na quimioterapia, como: os antineoplásicos à base de platina, cisplatina e oxaliplatina (OUN *et al.*, 2018; ZAJACZKOWSKA *et al.*, 2019); o grupo dos taxanos, paclitaxel e docetaxel (MINISINI *et al.*, 2003; SARAFRAZ & AHMADI, 2008; PIZZAMIGLIO *et al.*, 2020); as antraciclinas, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e idarubicina (SIEGEL *et al.*, 2012; MCGOWAN *et al.*, 2017; JAIN *et al.*, 2019); e os alcaloides da vinca, vincristina, vinbalina e vinorelbina (MOUDI *et al.*, 2013; LI *et al.*, 2020).

A lista de efeitos colaterais ocasionados pelos quimioterápicos é extensa e a frequência com que ocorrem varia de acordo com o tipo de câncer, a dosagem e forma de administração. Além dos primeiros sintomas, as sequelas a longo prazo são uma das principais preocupações médicas envolvendo o uso da quimioterapia, o que implica no uso de medicamentos adicionais para melhorar a sobrevida do paciente (NURGALI *et al.*, 2018). Além disso, a maioria dos

quimioterápicos não estão relacionados com apenas uma complicação média, mas sim a uma gama de efeitos colaterais (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Quadro 2 - Efeitos colaterais esperados decorrentes do uso de quimioterápicos.

Grupo de quimioterápicos	Efeitos colaterais	Frequência	Referências
A base de platina	Insuficiência renal aguda	até 90%	OUN <i>et al.</i> (2018)
	Perda total ou parcial da audição	entre 4% e 90% (>60mg/m ²)	Landier (2016); Rademaker-Lakhai <i>et al.</i> (2006)
	Neurotoxicidade	entre 60% e 95% (>750mg/m ²)	Kagiava <i>et al.</i> (2015); Park <i>et al.</i> (2009)
Taxanos	Náusea e vômitos	40,8%	Sarafriz e Ahmadi (2008)
	Tontura	35,91%	
Antraciclinas	Disfunção sistólica ventricular esquerda	até 5% (150mg/m ²)	Zamorano <i>et al.</i> (2016)
	Cardiotoxicidade subclínica	27% (300mg/m ²)	Hequet <i>et al.</i> (2004)
Alcaloides da vinca	Queda de cabelo leve à moderada	entre 10% e 20%	Rowinsky (2003)
	Neuropatia periférica leve e moderada	entre 7% e 31%	
	Constipação	30%	
	Citotoxicidade grave	entre 2% e 3%	

2.3.4 Imunoterapia com mAbs

Naturalmente, o sistema imunológico conta com mecanismos próprios para a defesa contra células cancerígenas, contando com a ação das moléculas do complemento por exemplo e sua associação aos receptores de linfócitos, induzindo à destruição das células tumorais, mediado por células citotóxicas, como as células NK e os linfócitos T citotóxicos. Contudo, as células tumorais são capazes de expressar fenótipos que permitem o escape de tais mecanismos,

comprometendo o tecido afetado e, conseqüentemente, todo o organismo (GUIMARÃES *et al.*, 2008; YANG, 2015).

Assim, de maneira geral, a imunoterapia auxilia o sistema imunológico a melhor reconhecer os antígenos das células cancerígenas, desencadeando reações imunes capazes de reverter o mecanismo de escape das células tumorais, impedindo seu crescimento e, portanto, o desenvolvimento da doença (ONITILO *et al.*, 2020). Dentre os tipos de imunoterapias, como a imunoterapia celular e as vacinas recombinantes, destaca-se o uso da imunoterapia com anticorpos monoclonais. Os mAbs são moléculas construídas *in vitro* cuja especificidade e toxicidade podem ser moduladas para atuar de forma mais eficiente contra o tipo de neoplasia a ser tratada.

Os primeiros mAbs começaram a ser desenvolvidos em 1975, onde Kohler e Milsten publicaram os resultados de seu trabalho em desenvolvimento para a produção de hibridomas, uma linhagem de células capazes de produzir anticorpos de alta especificidade para um epítopo do antígeno previamente definido (KOEHLER *et al.*, 1975). A técnica então passou para fases de testes clínicos para a produção de tais moléculas que se mostraram promissoras no tratamento de neoplasias. Em 1986 o primeiro mAb aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA), Muromonab, fora utilizado em casos de rejeitos de transplantes, porém, apenas em 1997 haveria a aprovação do primeiro mAb para o tratamento de neoplasias (STERN *et al.*, 2005).

O Rituximab foi o primeiro mAb a ser utilizado para o tratamento de um tipo de câncer, o linfoma de grandes células B, o que representou um marco para a indústria farmacêutica, uma vez que fora comprovado a viabilidade da produção de anticorpos monoclonais em larga escala (STERN *et al.*, 2005; KEATING, 2010; WEINER, 2010; TSUMOTO *et al.*, 2019). Um outro mAb famoso é o Ipilimumab, disponível no mercado nacional de biofármacos. A sua aprovação pelo FDA, em 2011, para o tratamento de melanoma metastático (YANG, 2015; LOHMUELLER *et al.*, 2017; YOUSEFI *et al.*, 2017), rendeu aos pesquisadores James P. Allison e Tasuku Honjo o prêmio Nobel de Medicina de 2018 (INCA, 2018).

Atualmente já se encontram no mercado mundial mais de 60 mAbs, aprovados pelo FDA (SINGH *et al.*, 2018; TSUMOTO *et al.*, 2019). Em 2017, 14 mAbs se encontravam disponíveis no mercado nacional (PIMENTA *et al.*, 2019), e atualmente, 22 princípios ativos de mAbs estão registrados no sistema da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (MOSEGUI *et al.*, 2021).

2.3.4.1 Custo associado ao tratamento oncológico com mAbs

A imunoterapia contra o câncer com anticorpos monoclonais sofre, assim como os demais biofármacos, gradativos aumentos em seu custo. Os pesquisadores afirmam que o alto custo da terapia se deve aos gastos despendidos para a sua pesquisa, desenvolvimento e produção, entretanto, não se pode negar a carência de acessibilidade a essas terapias, em especial por grupos socioeconomicamente fragilizados. Em 2018, nos Estados Unidos, estimou-se que o custo da imunoterapia com mAbs na oncologia supera em mais de 100 mil dólares, quando comparado com os custos de outras terapêuticas (HERNANDEZ *et al.*, 2018).

No ano de 2008, nos EUA, o tratamento com o Cetuximab, usado para o tratamento de câncer colorretal metastático, durante 18 semanas para um único paciente custava, em torno de 80 mil dólares, enquanto que o uso de Bevacizumab em um único paciente com câncer de mama metastático custava aproximadamente, 90 mil dólares (FOJO *et al.*, 2009; WHO, 2015). Em 2013, no Japão, o tratamento com Bevacizumab em único paciente custava cerca de 64 mil dólares; no mesmo ano, o tratamento com Cetuximab, no continente europeu, mas especificamente na Alemanha, Bélgica, Noruega e Reino Unido, chegou a atingir 57 mil dólares (LANGE *et al.*, 2014). A nível nacional, no ano de 2015, os custos com o tratamento com Cetuximab podiam atingir quase 4 mil reais por aplicação; também se observa o alto custo com os tratamentos que utilizam Bevacizumab, que custavam quase 12 mil reais por aplicação (QUEIRÓZ, 2014).

Mosegui *et al.* (2021) analisaram as aquisições dos mAbs de maior custo para o governo brasileiro entre 2015 e 2019 (Quadro 3). 10 medicamentos aparecem nessa análise, todos com o custo anual médio acima de 10 mil reais, sendo o Ipilimumab (Yervoy® 200mg/40mL) o de maior preço médio ponderado. O custo para todos os 22 mAbs aprovados pela ANVISA apresentam uma curva de crescimento deste 2015, com mais de 280 mil reais nesse mesmo ano, indo até quase 950 mil em 2019 (Tabela 6).

Quadro 3 - Gastos anuais efetuados pelo Governo Federal baseado no preço médio ponderado de mAbs destinados ao tratamento antineoplásico no Brasil entre 2015 e 2019.

Princípio ativo	Marca e concentração	PMP (R\$)				
		2015	2016	2017	2018	2019
Ipilimumab	Yervoy® 200mg/40mL	69.353,02	70.322,52	72.898,46	71.635,17	70.720,34
Atezolizumab	Tecentriq®	SI	SI	SI	SI	24.656,43

	1200mg/ 20mL					
Obinutuzumab	Gazyva® 1000mg/ 40mL	SI	17.399,20	21.541,70	21.181,93	20.242,78
Pertuzumab/ Trastuzumab	Perjeta HER® 420mg/14mL + 440mg	8.822,86	19.953,16	20.767,80	19.374,62	19.112,45
Ipilimumab	Yervoy® 50mg/10mL	16.562,01	17.983,94	18.171,85	17.907,50	17.680,07
Ramucirumab	Cyramsa™ 500mg/50mL	SI	SI	18.037,41	17.060,05	16.931,43
Brentuximab	Adcentris® 50mg	13.944,22	15.263,65	16.205,89	15.180,62	14.585,78
Pembrolizu- mab	Keytruda™ 100mg/4mL	SI	SI	15.743,21	12.870,23	12.602,42
Durvalumab	Imfinzi™ 500mg/10mL	SI	SI	SI	SI	12.768,64
Trastuzumab	Herceptin® 440mg	12.200,01	12.018,88	11.837,88	11.027,00	9.902,46

FONTE: Mosegui *et al.* (2021). PMP – preço médio ponderado. SI - sem informação.

Tabela 6 - Gastos anuais efetuados pelo governo federal do Brasil, no período 2015-2019, com anticorpos monoclonais destinados ao tratamento antineoplásico aprovados pela ANVISA.

Ano	Unidades compradas	Gastos com mAbs para oncologia (R\$)
2015	113.349	288.568.585,69
2016	309.985	430.613.899,91
2017	346.578	735.678.156,56
2018	307.051	657.080.671,88
2019	621.602	947.426.004,06

FONTE: Adaptado de Mosegui *et al.* (2021).

3 METODOLOGIA

3.1 Local da pesquisa

Trata-se de um estudo do tipo quantitativo descritivo, retrospectivo e documental, realizado na Liga Mossoroense de Estudos e Combate ao Câncer (LMECC) no município de Mossoró, RN. A coleta de dados foi executada através de uma plataforma online, desenvolvida pela própria LMECC, para acesso restrito aos prontuários dos pacientes. O projeto foi submetido à apreciação em comitê de ética e apresenta Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) sob número 16202919.5.0000.5294.

3.2 Critérios de elegibilidade e exclusão

Para a composição da amostra deste estudo foram selecionados todos os prontuários de pacientes que atenderam aos seguintes critérios de elegibilidade: ter sido tratado na LMECC entre os anos de 2014 e 2019, ser ou ter sido tratado com mAbs, ser ou ter sido paciente oncológico pediátrico ou adulto. Os prontuários que apresentaram informações insuficientes para a coleta de dados foram excluídos da pesquisa.

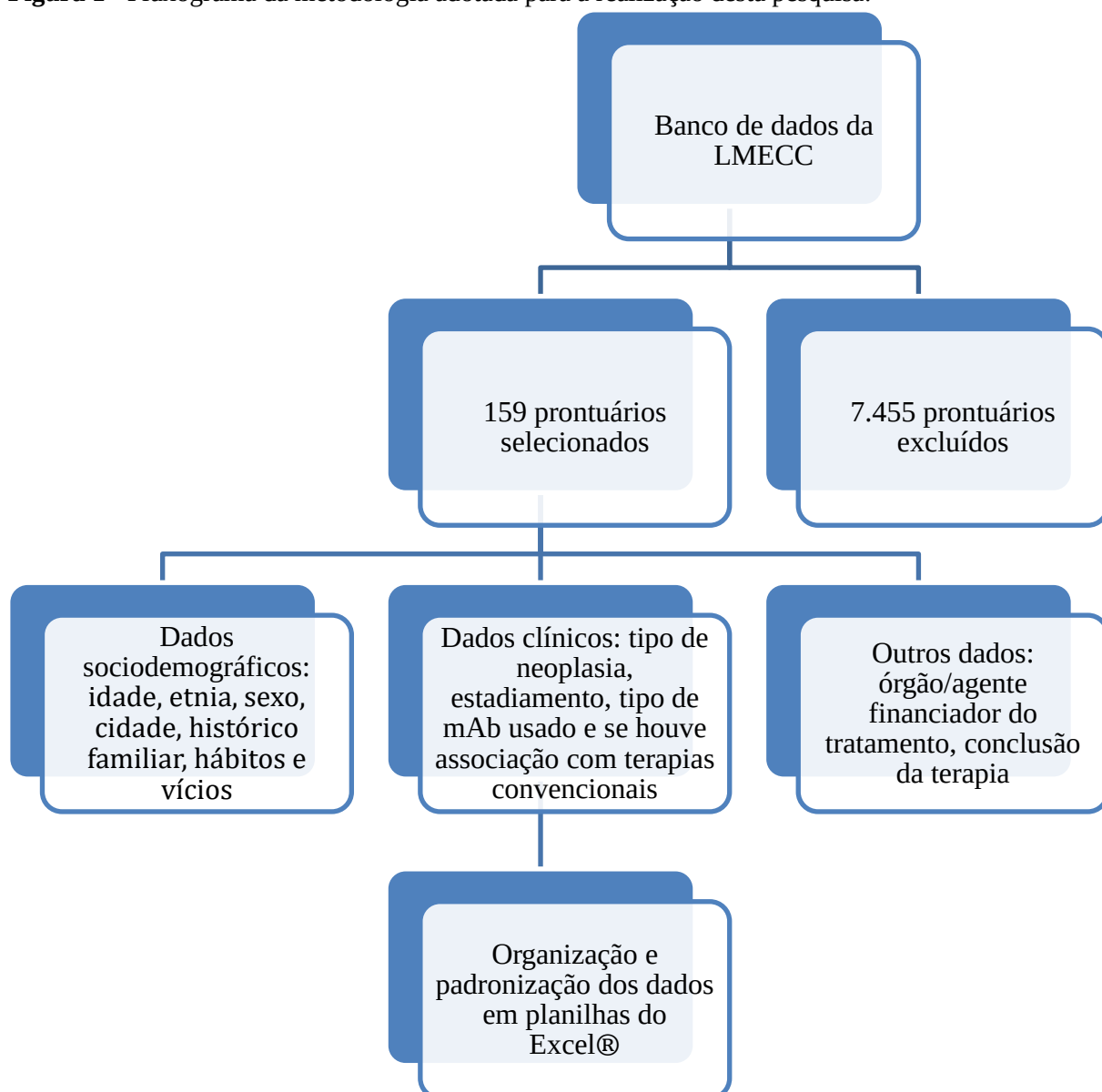
3.3 Dados coletados

A partir da amostra selecionada de 159 prontuários, foram coletados os seguintes dados: identificação do paciente (idade, etnia, sexo, cidade), tipo de neoplasia diagnosticada, estadiamento, protocolo terapêutico estabelecido (se houve associação ou não dos mAbs com tratamento cirúrgico, radioterapia e/ou quimioterapia), tipo de mAb utilizado, tempo de sobrevida, sucesso da terapêutica, agente financiador das despesas para o tratamento com mAbs (SUS, particular ou plano de saúde), hábitos e vícios dos pacientes (tabagismo e/ou etilismo) e antecedentes familiares relacionados ao câncer. Todos os dados foram compilados para posterior análise estatística.

3.4 Análise estatística

Para a estatística descritiva, os dados foram compilados no software Excel®. As informações sociodemográficas e clínicas dos prontuários e atendimentos incluídos nesta pesquisa foram computadas e padronizadas em planilhas para a geração dos gráficos. A Figura 1 resume as etapas da metodologia empregada.

Figura 1 - Fluxograma da metodologia adotada para a realização desta pesquisa.

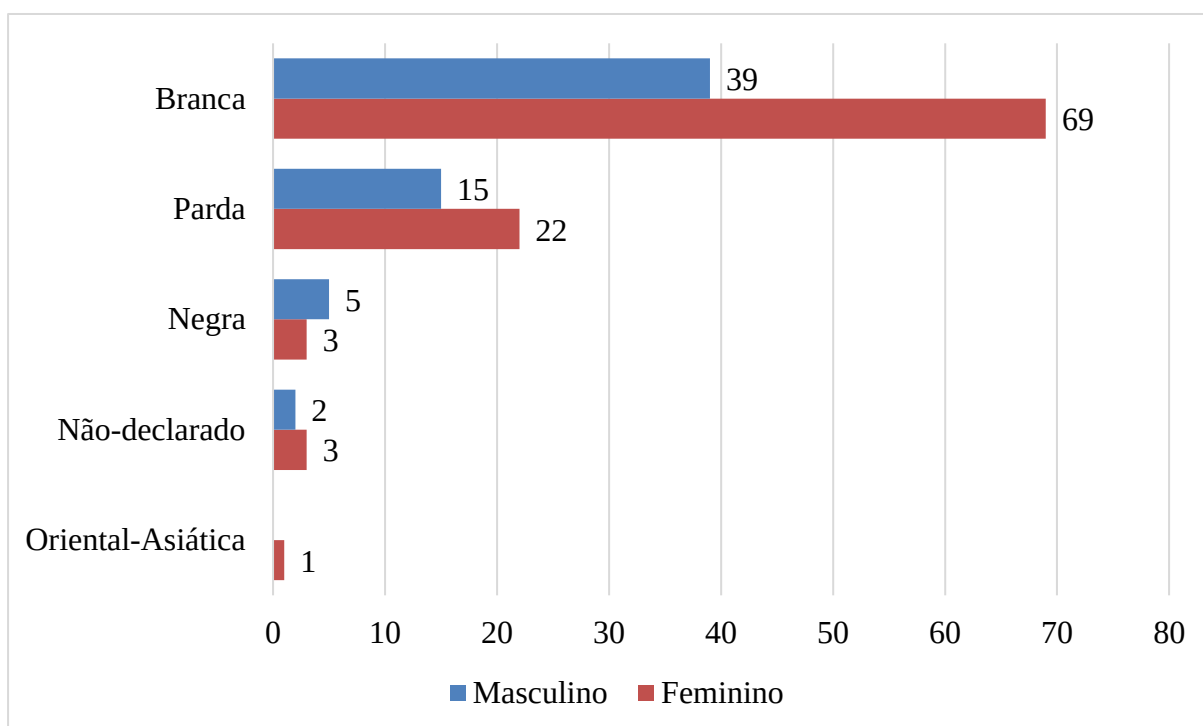


FONTE: Elaboração própria.

4 RESULTADOS

Entre 2014 e 2019 foram realizados 7.614 atendimentos, com uma média de 1.269 atendimentos por ano. A partir da análise dos prontuários de cada atendimento nesse período, 159 pacientes foram incluídos nessa pesquisa, o que equivale a apenas 2,25%. Dessa forma, mais de 7 mil prontuários foram excluídos, por não apresentarem os critérios de elegibilidade e/ou apresentarem informações insuficientes para a coleta de dados. Os prontuários selecionados são de pacientes com idades entre 21 e 90 anos, com a média de 61,05, onde 96 (60,38%) pacientes são do sexo feminino e 63 (39,62%) do sexo masculino. Quanto a etnia dos pacientes, 108 (68%) são autodeclarados brancos, 37 (23%) pardos, 8 (5%) negros, 1 (1%) oriental-asiático e 5 (3%) não-declarados (Gráfico 1).

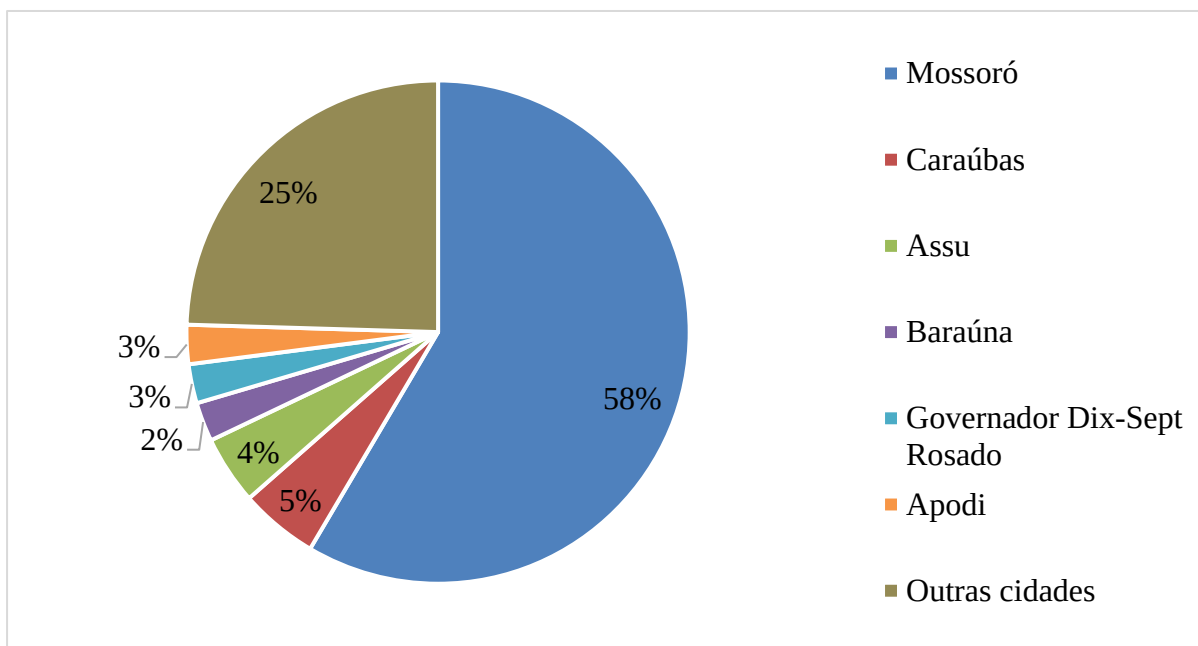
Gráfico 1 - Perfil étnico-racial dos pacientes selecionados.



FONTE: Elaboração própria.

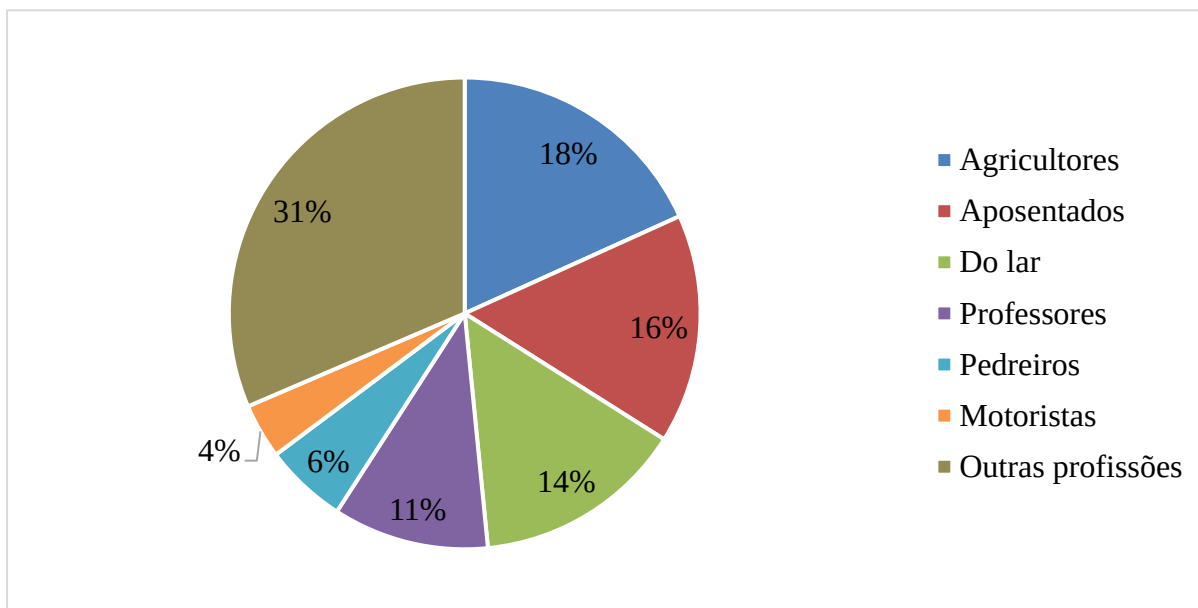
A maioria dos pacientes tratados são residentes de Mossoró, (58%). Os demais pacientes são moradores de cidades vizinhas, como Caraúbas, Assú, Baraúna, Governador Dix-Sept Rosado e Apodi. Outras 23 cidades também aparecem nos prontuários selecionados (Gráfico 2). Dados acerca da profissão dos pacientes selecionados são descritos no Gráfico 3, onde nota-se a maior parcela referente a agricultores (18%) e aposentados (16%), juntamente com 27 demais profissões/ocupações.

Gráfico 2 - Cidades onde residem os pacientes dos prontuários selecionados.



FONTE: Elaboração própria.

Gráfico 3 - Ocupações e profissões dos pacientes incluídos no estudo.

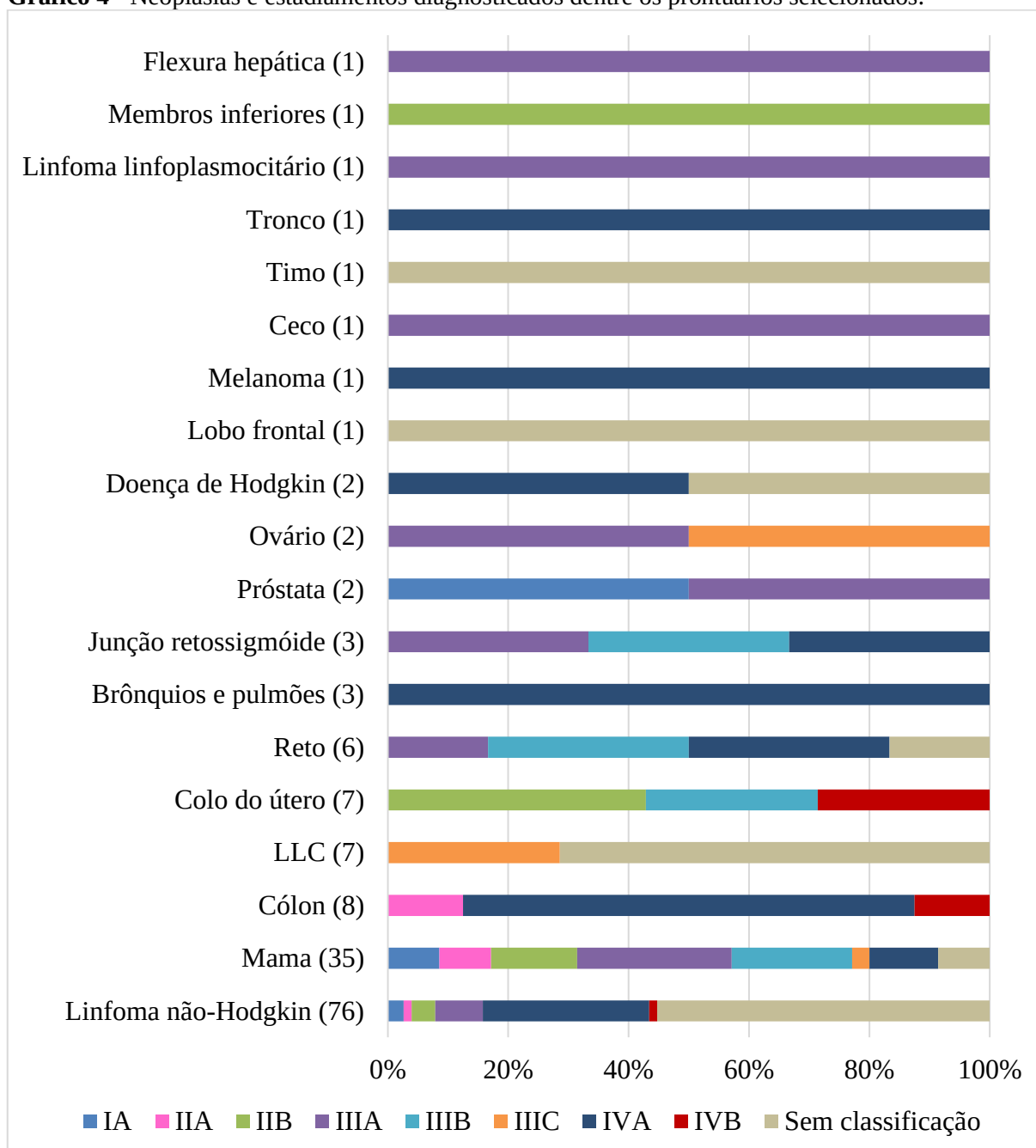


FONTE: Elaboração própria.

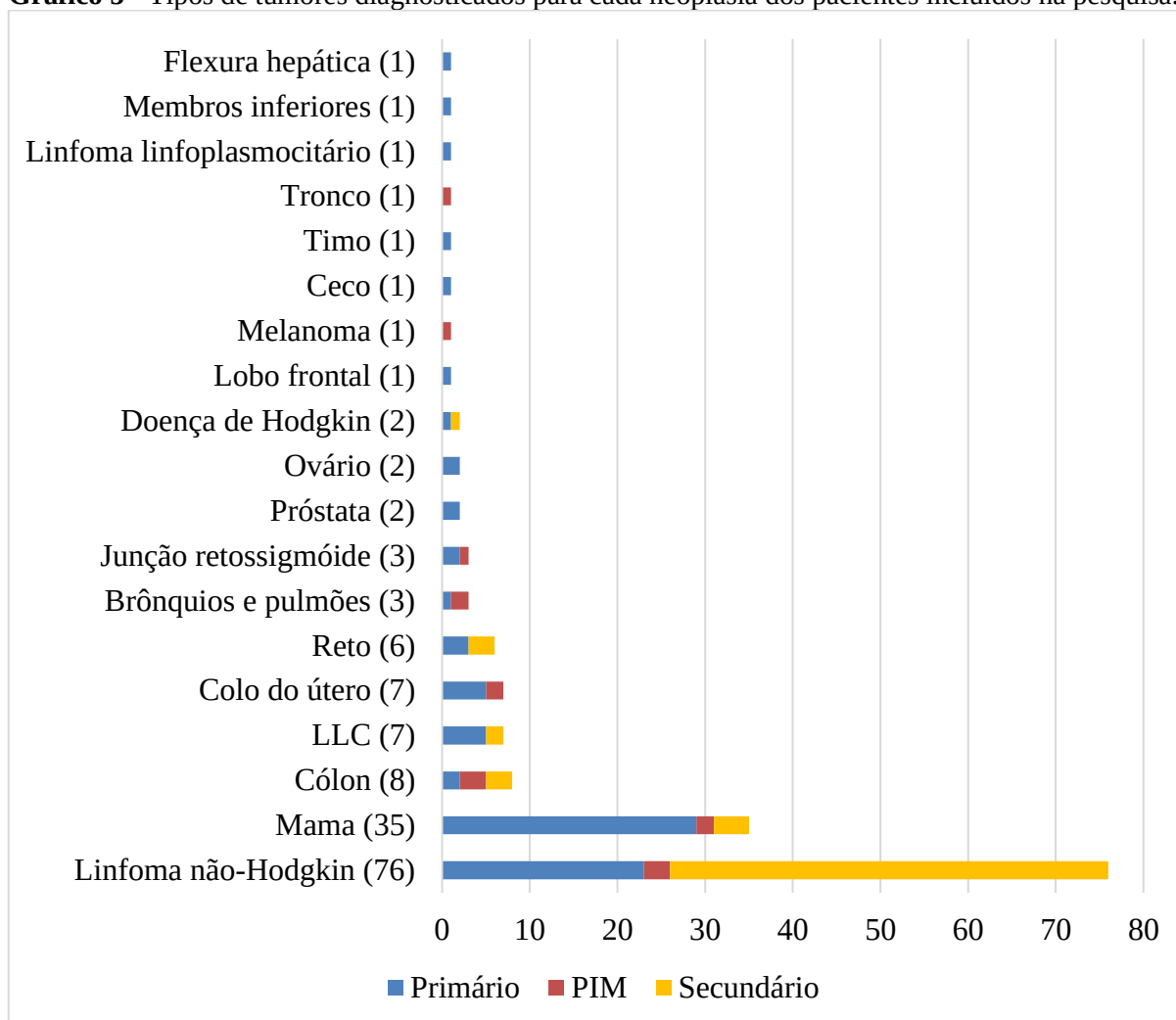
Quanto ao perfil clínico dos pacientes incluídos no estudo, dois tipos de câncer se sobressaíram nas análises: linfoma não-Hodgkin e neoplasia maligna da mama. Outras 17 neoplasias também aparecem nos prontuários selecionados (Gráfico 4). A classificação TNM, referente ao estadiamento da doença e tipo de tumor também foram analisados. A maioria dos prontuários foram preenchidos sem classificação aparente já que os profissionais da LMECC não chegaram em um consenso, sendo descritos como “sem classificação” neste estudo (54/159). As demais

classificações que apareceram no estudo: IA (6/159), IIA (5/159), IIB (18/159), IIIA (22/159), IIIB (12/159), IIIC (4/159), IVA (40/159) e IVB (4/159) estão no Gráfico 4. Tumores primários apareceram em 51% (81/159) dos pacientes, os tumores secundários em 40% (63/159) e 9% (15/159) apresentavam tumores primários com indicativos de início de metástase (Gráfico 5).

Gráfico 4 - Neoplasias e estadiamentos diagnosticados dentre os prontuários selecionados.



FONTE: Elaboração própria. Em parênteses – número total de casos diagnosticados. LLC - Leucemia linfóide crônica.

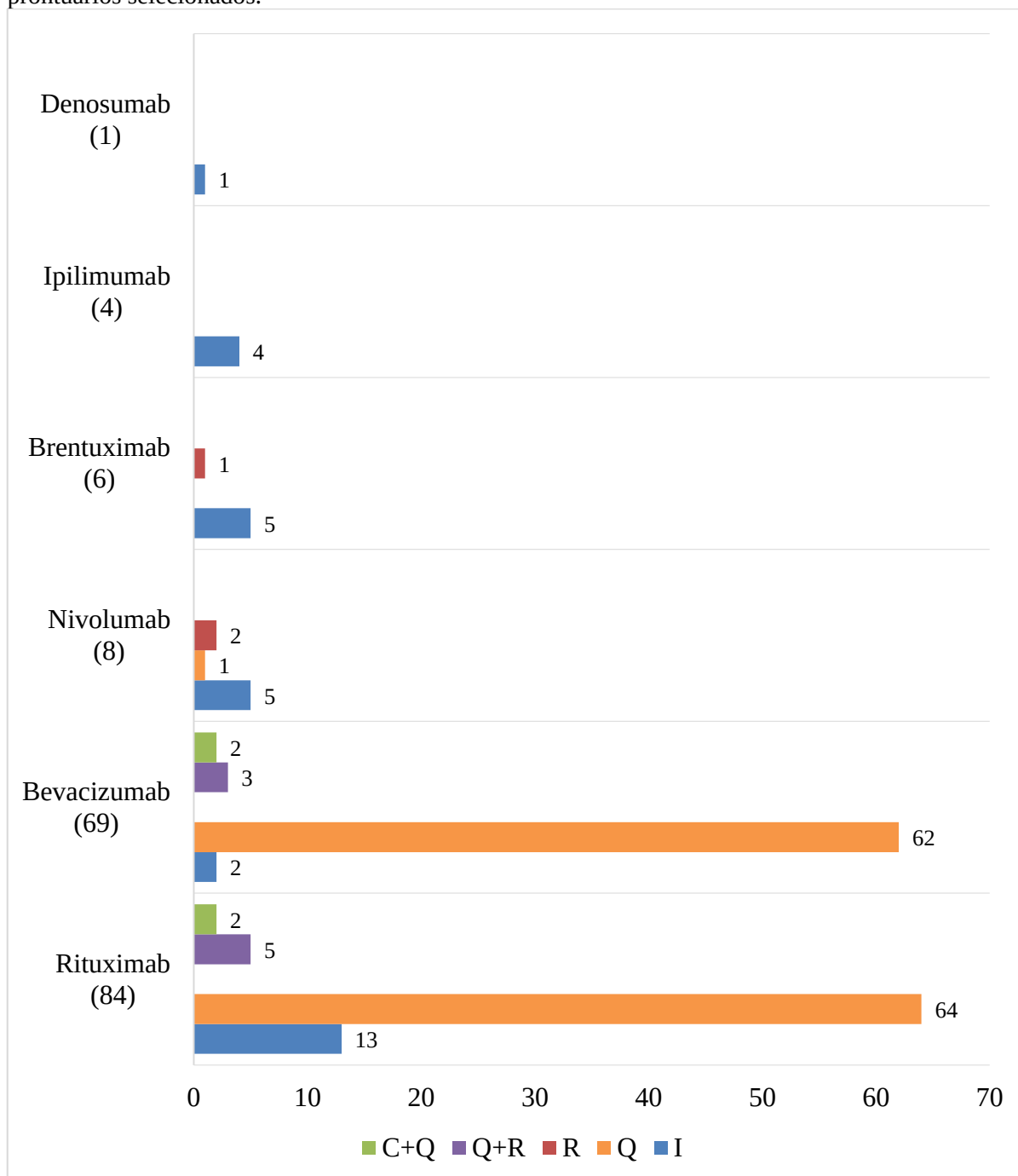
Gráfico 5 - Tipos de tumores diagnosticados para cada neoplasia dos pacientes incluídos na pesquisa.

FONTE: Elaboração própria. Em parênteses – número total de casos diagnosticados. LLC - Leucemia linfóide crônica. PIM – Tumor primário com indicativo de início de metástase.

Ao todo, seis anticorpos monoclonais foram utilizados pelos pacientes incluídos nesse estudo: Rituximab (quimérico); Bevacizumab (humanizado); Nivolumab (humano); Brentuximab (quimérico); Ipilimumab (humano); e Denosumab (humano). Todos os mAbs listados foram utilizados em diferentes abordagens terapêuticas, sendo administrados isoladamente ou em conjunto a um tratamento convencional (cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia), como mostra a Figura 5. Tratamentos utilizando o Rituximab totalizaram 84; para o Bevacizumab, 71; Nivolumab, 8; Brentuximab, 6; Ipilimumab, 4; e Denosumab, apenas 1 (Gráfico 6).

Quanto à necessidade de procedimento cirúrgico, 2 pacientes que utilizaram Rituximab em alguma abordagem terapêutica também foram encaminhados para cirurgia oncológica, e 3 pacientes que utilizaram Bevacizumab também foram submetidos a procedimento cirúrgico. Todos os pacientes encaminhados à cirurgia estavam em tratamento quimioterápico aliado ao mAb, além do diagnóstico apontar caso de tumor primário em todos.

Gráfico 6 - Anticorpos monoclonais utilizados em diferentes abordagens terapêuticas encontradas nos prontuários selecionados.



FONTE: Elaboração própria. Em parênteses – número total de protocolos empregados. I – Protocolo utilizando o mAb isoladamente. Q – Associação com quimioterapia. R – Associação com radioterapia. Q+R – Associação com quimioterapia e radioterapia. C+Q – Associação com cirurgia oncológica e quimioterapia.

Ao todo, 174 protocolos terapêuticos foram empregados nos pacientes incluídos no estudo. Isto porque 12 pacientes trocaram de tratamento uma vez durante o período analisado, enquanto 1 paciente trocou de protocolo 2 vezes. Os motivos para troca de tratamento são: progressão da doença, sem resposta ao tratamento ou resposta insuficiente, evidência de efeitos

colaterais e progressão da doença em conjunto a efeitos colaterais decorrentes do tratamento adotado (Quadro 4). Não foram observados efeitos colaterais em protocolos usando o anticorpo isolado.

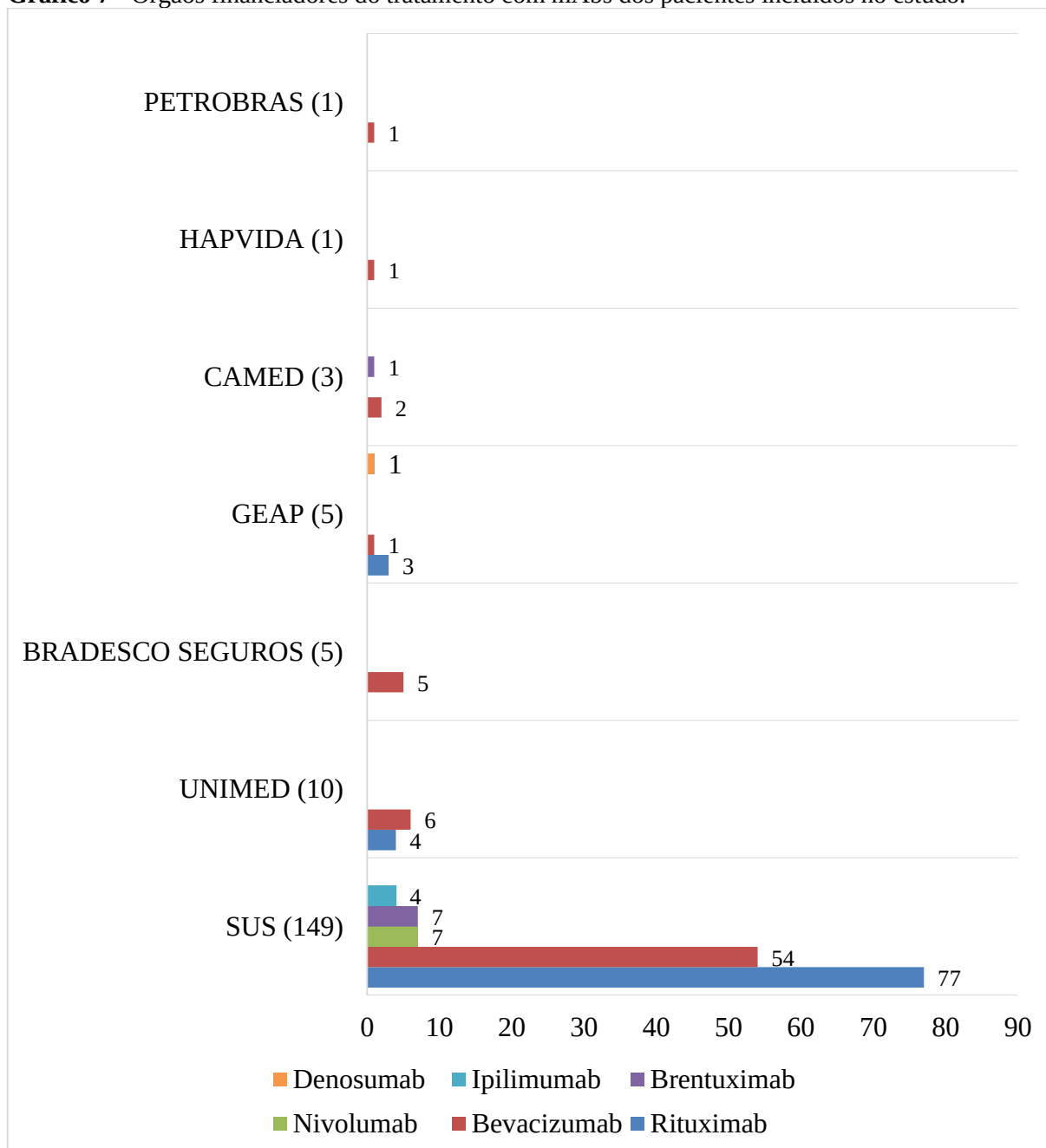
Quadro 4 - Casos em que ocorreu a troca de protocolo terapêutico dentre os pacientes analisados.

Tratamento anterior	Motivo da troca	Tratamento novo	Conclusão
Rituximab + Q	Progressão da doença	Rituximab	Finalizou tratamento
Rituximab + Q	Progressão da doença	Rituximab	Finalizou tratamento
Rituximab + Q	Sem resposta/Resposta insuficiente	R + Nivolumab	Finalizou tratamento
Brentuximab	Sem resposta/Resposta insuficiente	Bevacizumab + Q	Não retornou
Rituximab + Q	Progressão da doença/ Efeitos colaterais	Rituximab	Finalizou tratamento
Bevacizumab*	Progressão da doença*	Nivolumab + Q*	Trocou de tratamento*
Nivolumab + Q*	Efeitos colaterais*	Nivolumab*	Ainda em tratamento*
Nivolumab	Sem resposta/Resposta insuficiente	Ipilimumab	Ainda em tratamento
Rituximab	Sem resposta/ Resposta insuficiente	Rituximab + Q	Ainda em tratamento
Bevacizumab	Sem resposta/ Resposta insuficiente	Nivolumab	Ainda em tratamento
Rituximab	Sem resposta/ Resposta insuficiente	Rituximab + Q + R	Não retornou
Brentuximab + Q	Efeitos colaterais	Brentuximab	Ainda em tratamento
Rituximab + Q	Progressão da doença	Rituximab	Ainda em tratamento
Brentuximab	Sem resposta/ Resposta insuficiente	Nivolumab	Ainda em tratamento

FONTE: Elaboração própria. Q – Quimioterapia. R – Radioterapia. * - caso de paciente único que realizou a troca de tratamento duas vezes.

Os dados acerca do agente financiador da terapia se encontram no Gráfico 7. Cinco convênios particulares (Plano de Saúde) foram requisitados para arcar com os custos, além do SUS. Os sistemas de saúde da Petrobras e Hapvida arcaram, cada um, com o custo de um protocolo terapêutico com mAb. O sistema de saúde CAMED financiou 3 processos, enquanto os planos de saúde GEAP e Bradesco Seguros financiaram 5 protocolos cada um. A UNIMED custeou 10 tratamentos com mAbs. E o SUS providenciou o financiamento de 126 protocolos terapêuticos.

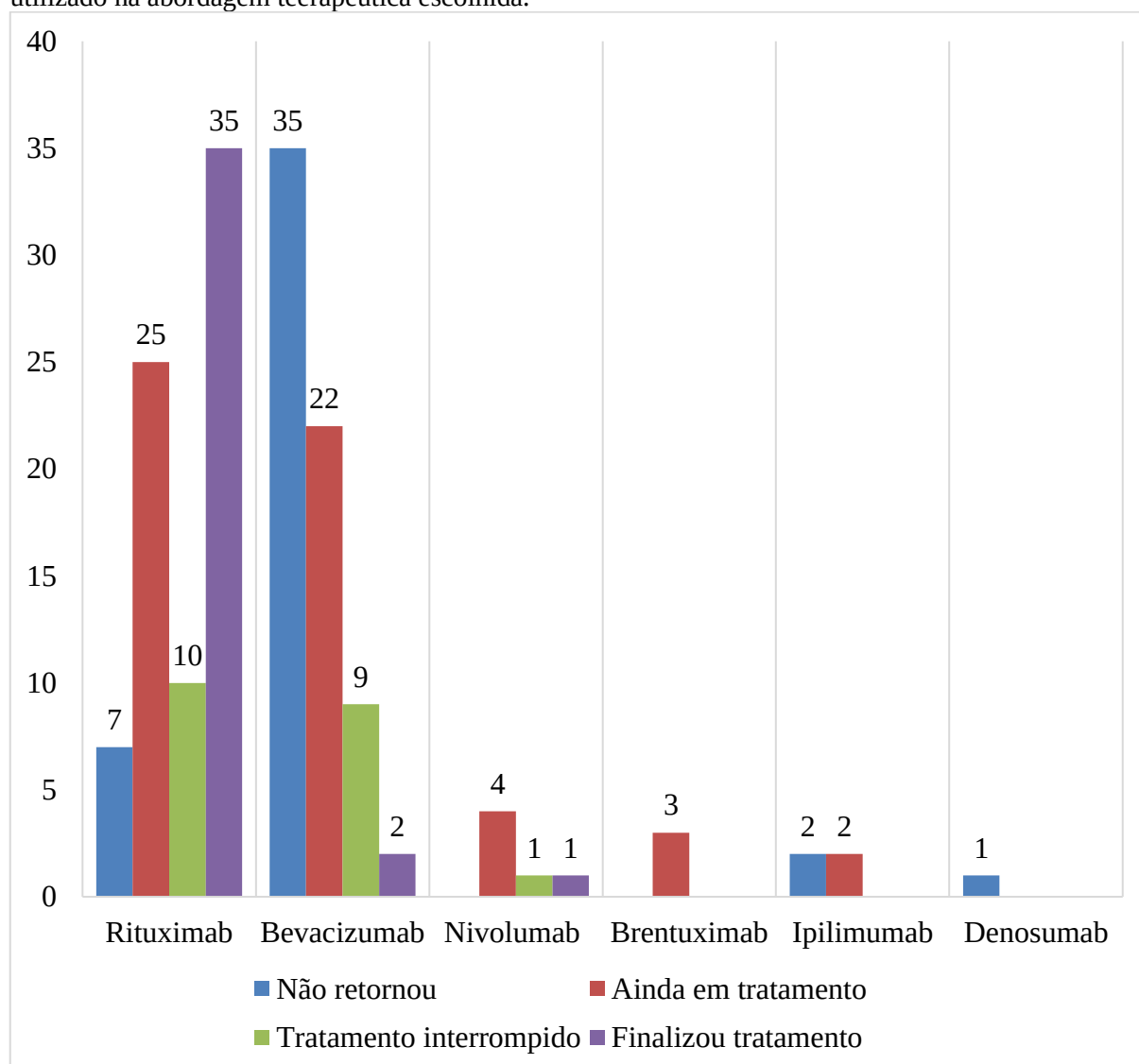
Gráfico 7 - Órgãos financiadores do tratamento com mAbs dos pacientes incluídos no estudo.



FONTE: Elaboração própria. Em parênteses – número total de protocolos financiados.

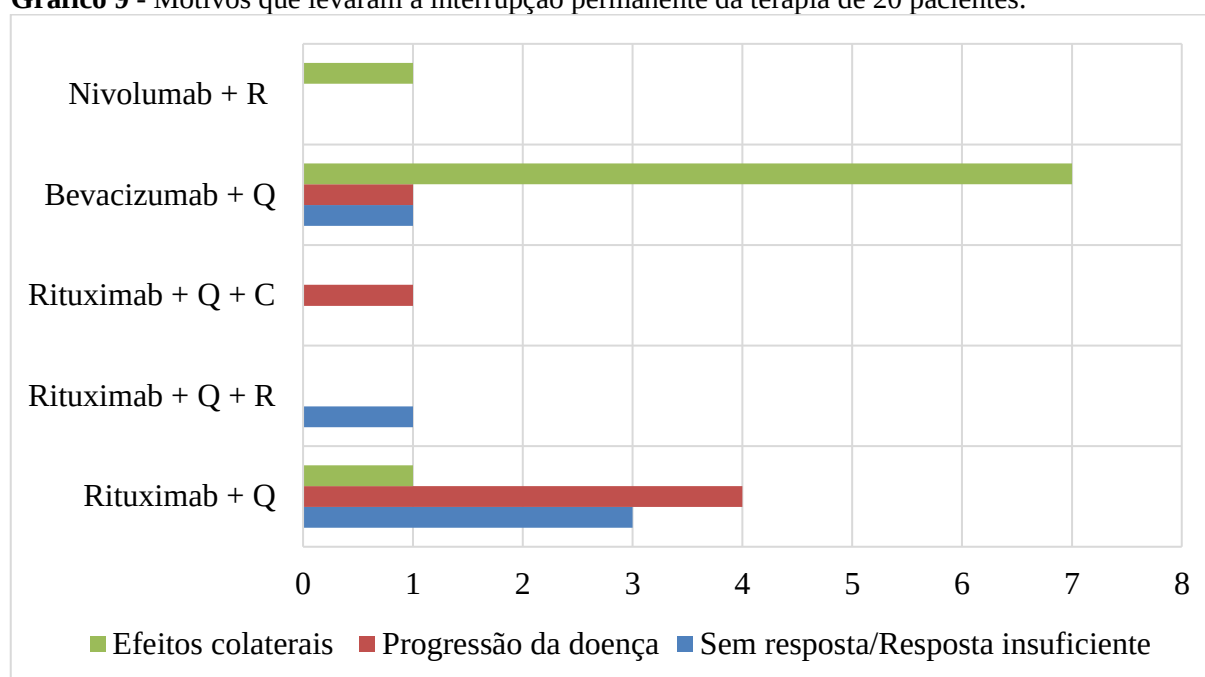
A análise do desempenho do tratamento se deu classificando a conclusão dos protocolos terapêuticos cinco grupos: aqueles cujo tratamento fora concluído com sucesso e estão em fase de acompanhamento, aqueles ainda em processo terapêutico, pacientes que tiveram o tratamento interrompido e ainda pacientes que, por motivos não descritos, não retornaram a LMECC para dar continuidade ao tratamento (Gráfico 8). Todos os pacientes que tiveram o tratamento interrompido estavam sendo tratados com protocolos utilizando o mAb em associação a quimioterapia ou radioterapia. Os motivos da interrupção do tratamento dos 20 pacientes que aparecem nos prontuários selecionados se encontram no Gráfico 9, e incluem: progressão da doença, sem resposta ao tratamento ou resposta insuficiente e evidência de efeitos colaterais. Não foram observados efeitos colaterais em protocolos utilizando o anticorpo isolado.

Gráfico 8 - Relação entre a conclusão do último tratamento adotado para cada paciente e o mAb utilizado na abordagem teerapêutica escolhida.



FONTE: Elaboração própria.

Gráfico 9 - Motivos que levaram a interrupção permanente da terapia de 20 pacientes.



FONTE: Elaboração própria. C – Procedimento cirúrgico. Q – Quimioterapia. R – Radioterapia.

5 DISCUSSÃO

Dentre todas as neoplasias, o linfoma não-Hodgkin foi o que mais apareceu nos prontuários selecionados (76/159). Desses, 22% (17) são casos de pacientes que atuam como agricultores na região do oeste potiguar, sendo também a principal ocupação declarada pelos pacientes (29/159). Diversos tipos de pesticidas e herbicidas utilizados em plantios são carcinogênicos, em especial os organofosforados e os carbamatos (ALAVANJA *et al.*, 2014; KOUTROS *et al.*, 2013). Sabe-se que na América do Norte, mais especificamente nos EUA e Canadá, existe uma correlação positiva entre o uso recorrente desses tipos de agrotóxicos e o aumento de casos registrados de linfomas não-Hodgkin (MCDUFFIE *et al.*, 2001; ZHENG *et al.*, 2001). No Brasil esse cenário é bastante similar. Costa *et al.* (2017) demonstraram que o uso comum e combinado de certos agrotóxicos, como o glifosato e a malationa, estão envolvidos com esse tipo de neoplasia. Dessa forma, os agricultores de Mossoró e região se encontram em exposição constante à um fator de risco para o desenvolvimento de linfomas não-Hodgkin. Nesta pesquisa 59% (17/29) dos agricultores foram diagnosticados com esse câncer específico.

De acordo com as informações do Observatório de Dados da LMECC, o câncer de pele foi o tipo de neoplasia mais diagnosticado entre os pacientes dos hospitais da Liga Mossoroense atendidos entre 2006 e 2016, com 27,6% do total de prontuários deste período (DAVI, 2018). Entretanto, o câncer de pele não aparece entre os principais casos tratados com mAbs pela LMECC entre 2014 e 2019. Apenas um caso de melanoma foi tratado com esse tipo de imunoterapia, sendo adotado o protocolo com Ipilimumab isolado. O Ipilimumab é um mAb humanizado do tipo IgG1 κ , comumente empregado no tratamento de melanoma metastático (SONDAK *et al.*, 2011). O fato de ser um anticorpo humano minimiza as reações adversas que podem surgir ao se administrar um biofármaco de origem animal por exemplo. Isso acaba sendo refletido no custo do medicamento, onde o Ipilimumab foi o mAb com o maior preço médio ponderado adquirido entre 2015 e 2019 pelo Governo Federal, o que implicou em menos aquisições deste medicamento em relação a outros mAbs no mesmo período (MOSEGUI *et al.*, 2021). Isso pode explicar a baixa frequência na adoção desse medicamento para o tratamento de câncer de pele, mesmo sendo um dos tipos de neoplasias mais diagnosticados na LMECC.

O Rituximab e o Bevacizumab são anticorpos monoclonais quimérico e humanizado, respectivamente. Ambos foram os principais mAbs utilizados nos protocolos terapêuticos dos pacientes incluídos nesta pesquisa. Entretanto, apenas 16% e 3% representam tratamentos utilizando o Rituximab e o Bevacizumab isolados, respectivamente. Esses mAbs foram utilizados,

em sua maioria, em conjunto ao tratamento quimioterápico: 76% para os tratamentos com Rituximab, e 90% das abordagens terapêuticas utilizando o Bevacizumab.

O principal tipo de neoplasia tratada por protocolos usando o Rituximab foram os linfomas não-Hodgkin (74% dos casos tratados). O motivo pela adoção de protocolos com esse mAb específico em associação à quimioterapia é devido às melhores respostas observadas em pacientes submetidos a esse tipo de abordagem terapêutica. O tratamento R-CHOP corresponde ao protocolo para pacientes oncológicos utilizando o Rituximab e o conjunto de quimioterápicos CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona), que resulta em uma resposta superior, permitindo uma maior sobrevida dos pacientes, tornando-se o novo padrão para o tratamento de linfomas não-Hodgkin (COIFFIER *et al.*, 2002; FEUGIER 2005). Tratamentos com Rituximab isolados (16% nesta pesquisa) são administrados, geralmente, em pacientes imunocomprometidos, inelegíveis para a quimioterapia, ou em casos de terapia de prevenção ou manutenção para evitar o surgimento ou recidiva da doença (HABERMANN; 2006; SANO *et al.*, 2007).

O Bevacizumab, por sua vez, é atualmente utilizado principalmente no tratamento de câncer colorretal (ROSEN *et al.*, 2017), ovariano (RAY-COQUARD *et al.*, 2019; TEWARI *et al.*, 2019; PFISTERER *et al.*, 2020), glioblastoma (KIM *et al.*, 2018) e câncer de pulmão (LAURO *et al.*, 2014; ASSOUN *et al.*, 2017), todos em associação a quimioterapia. Além disso, a Sociedade de Clínica Oncológica Americana recomenda o uso de Bevacizumab em associação a Atezolizumab para o tratamento de câncer de fígado, um protocolo terapêutico composto inteiramente por anticorpos monoclonais (KELLEY, 2020). Entretanto, nos prontuários selecionados nesta pesquisa, para os protocolos com Bevacizumab, a maioria foi direcionada a pacientes diagnosticados com neoplasia maligna da mama (46%). O anticorpo também foi o que apresentou o maior número de pacientes sem uma conclusão de tratamento definitiva.

Em 2008, o FDA revogou o uso do Bevacizumab como adjuvante no tratamento de câncer de mama nos EUA, por não apresentar índices de sobrevida suficiente nesses pacientes (ROVIELLO *et al.*, 2017). Contudo, percebe-se que a ANVISA ainda manteve esse protocolo terapêutico e só aprovou um novo tratamento com mAb para pacientes diagnosticados com câncer de mama em 2019: uma associação do Atezolizumab com quimioterapia, também aprovado nos EUA pelo FDA no mesmo ano (CRUZ *et al.*, 2019). Como a aprovação desse último protocolo se deu ao final do período analisado nessa pesquisa, espera-se que a LMECC implemente essa nova abordagem em pacientes com câncer de mama nos próximos anos.

O Denosumab foi utilizado em apenas um protocolo terapêutico, sendo também o único protocolo com um mAb não financiado pelo SUS, nesta pesquisa. Esse anticorpo é um mAb

humano recombinante, comumente empregado para evitar o desenvolvimento de tumores no tecido ósseo em pacientes já diagnosticados com tumores sólidos (MOEN & KEAM, 2011; HU *et al.*, 2014) em áreas como a próstata (FIZAZI *et al.*, 2011; SNEDECOR *et al.*, 2013) e a mama (STOPECK *et al.*, 2010). Nos prontuários selecionados, todos as terapias financiadas pelo SUS utilizaram pelo menos um dos mAbs, com exceção do Denosumab (Gráfico 7). Este último foi aprovado pela ANVISA para o uso em pacientes oncológicos em 2018 (ANVISA, 2018). Entretanto o mesmo não aparece nas compras federais de mAbs oncológicos nos últimos anos (MOSEGUI *et al.*, 2021), o que, aliado uso em terapias antineoplásicas bastante específicas, explica a adoção em apenas um protocolo terapêuticos e não financiado pelo SUS nos prontuários inclusos nesta pesquisa.

Para além dos motivos mencionados, uma das principais barreiras encontradas na adoção de tratamentos antineoplásicos no Brasil é a judicialização da saúde (ANDRADE *et al.*, 2008). A oncologia é uma das áreas que se destacam em processos judiciais que demandam acesso a alguns tratamentos, e os anticorpos monoclonais estão incluídos nesses requerimentos ao poder judiciário (LOPES *et al.*, 2010; PEREIRA & PEPE, 2014). Além de gerarem custos elevados, esses processos demandam bastante tempo e dificultam o acesso ao tratamento antineoplásico.

Vidal *et al.* (2017), analisaram os processos judiciais que pediam acesso a medicamentos contra o câncer entre julho e dezembro de 2013 e apontaram que 17,1% dos casos eram referentes aos anticorpos monoclonais, o que representa um dos principais obstáculos para a adoção, e o financiamento por órgãos públicos e privados, desse tipo de imunoterapia. Isso pode ter se refletido na baixa frequência de protocolos com mAbs usados na LMECC durante o período analisado (2,25%). Seria necessária uma análise dos processos judiciais dos pacientes aprovados e negados ao tratamento com mAbs na LMECC, entretanto essas informações não aparecem em prontuários de pacientes, que foi o objeto de estudo desta pesquisa.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar do SUS ter permitido a sobrevida de 59% dos pacientes tratados com mAbs na LMECC, sendo aqueles que finalizaram o tratamento e aqueles que continuam na terapia, poucos casos foram tratados com mAbs (2,25%), e destes, apenas 19% foram tratados com o anti-corpo isolado. O alto custo dos mAbs aprovados pela ANVISA para uso isolado e a necessidade de processos judiciais podem representar obstáculos para a adoção desse tipo de imunoterapia. Propõe-se uma análise dos arquivos judiciais da LMECC para busca dessas informações já que não aparecem nos prontuários.

REFERÊNCIAS

- ADEMUYIWA, F. O. *et al.* Breast cancer racial disparities: unanswered questions. **Cancer research**, v. 71, n. 3, p. 640-644, 2011.
- ALASTAIR, J. J.; WOOD, M. D. PACLITAXEL (TAXOL). **The New England Journal of Medicine**, v. 332, n. 15, p. 1004–1014, 1995.
- ALAVANJA, M. C. R. *et al.* Non-hodgkin lymphoma risk and insecticide, fungicide and fumigant use in the agricultural health study. **PloS one**, v. 9, n. 10, p. e109332, 2014.
- ANDRADE, E. I. G. *et al.* A judicialização da saúde e a política nacional de assistência farmacêutica no Brasil: gestão da clínica e medicalização da justiça. **Rev Med Minas Gerais**, v. 18, n. Supl 4, p. S46-S50, 2008.
- ANVISA. Prolia® (denosumabe). Bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 11/06/2018.
- ARISAWA, E. A. L. *et al.* Efeitos colaterais da terapia antitumoral em pacientes submetidos à químico e à radioterapia. **Revista Biociências**, v. 11, n. 1–2, p. 55–61, 2005.
- ASSOUN, S. *et al.* Bevacizumab in advanced lung cancer: state of the art. **Future Oncology**, v. 13, n. 28, p. 2515-2535, 2017.
- BARBOSA, I. R. *et al.* Cancer mortality in Brazil: temporal trends and predictions for the year 2030. **Medicine**, v. 94, n. 16, 2015.
- BIGBY, JudyAnn; HOLMES, Michelle D. Disparities across the breast cancer continuum. **Cancer Causes & Control**, v. 16, n. 1, p. 35-44, 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade. **Atlas de Mortalidade por Câncer**. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer, 15/01/2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>>. Acesso em 11/11/2021.
- BRAY, F. *et al.* The Ever-Increasing Importance of Cancer as a Leading Cause of Premature Death Worldwide.
- BRINTON, L. A.; GAUDET M. M.; GIERACH G. L. Breast cancer. In: THUN M. *et al.* **Cancer Epidemiology and Prevention**. 4ª ed. Oxford: Oxford University Press, 2018, p. 861-888.
- BROOKES, P. The early history of the biological alkylating agents, 1918–1968. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 233, n. 1-2, p. 3-14, 1990.
- CHARGARI, C. *et al.* Brachytherapy: An overview for clinicians. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 69, n. 5, p. 386-401, 2019.
- CHEN, S. *et al.* Bispecific antibodies in cancer immunotherapy. **Human Vaccines and Immunotherapeutics**, v. 12, n. 10, p. 2491–2500, 2016.

- COIFFIER, B. *et al.* CHOP chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. **New England Journal of Medicine**, v. 346, n. 4, p. 235-242, 2002.
- COSTA, V. I. do B. da; MELLO, M. S. de C. de; FRIEDRICH, K. Exposição ambiental e ocupacional a agrotóxicos e o linfoma não Hodgkin. **Saúde em Debate**, v. 41, p. 49-62, 2017.
- COUZIN-FRANKEL, J. Cancer immunotherapy. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 9, n. 5, p. 662–666, 2017.
- CRUZ, N. L. *et al.* A ASSOCIAÇÃO ENTRE O ATEZOLIZUMAB E O NAB-PACLITAXEL NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA. **REVISTA DE PSICOLOGIA**, v. 13, n. 46, p. 29-30, 2019.
- CURADO, M.; SOUZA, D. L. B. Cancer burden in Latin America and the Caribbean. **Annals of global health**, v. 80, n. 5, p. 370-377, 2014.
- DAVI, M. J. **Dados gerais**. Mossoró: Observatório de Dados da LMECC, 24/03/2018. Disponível em: <<https://observatoriolmecc.b3c.science/2018/03/24/dados-gerais/>>. Acesso em: 11/11/2021.
- DELOCH, L. *et al.* Modern radiotherapy concepts and the impact of radiation on immune activation. **Frontiers in oncology**, v. 6, p. 141, 2016.
- DESANTIS, C.; JEMAL, A.; WARD, E. Disparities in breast cancer prognostic factors by race, insurance status, and education. **Cancer Causes & Control**, v. 21, n. 9, p. 1445-1450, 2010.
- DESANTIS, C.; SIEGEL, R.; JEMAL, A. Breast cancer facts & figures 2015–2016. **American cancer society**, v. 44, 2015.
- FALZONE, L.; SALOMONE, S.; LIBRA, M. Evolution of cancer pharmacological treatments at the turn of the third millennium. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 1300, 2018.
- FERLAY, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International journal of cancer**, v. 136, n. 5, p. E359-E386, 2015.
- FERLAY, J. *et al.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. **International Journal of Cancer**, v. 127, n. 12, p. 2893-2917, 2010.
- FEUGIER, P. *et al.* Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. **J Clin Oncol**, v. 23, n. 18, p. 4117-4126, 2005.
- FIZAZI, K. *et al.* Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. **The Lancet**, v. 377, n. 9768, p. 813-822, 2011.
- FOJO, T.; GRADY, C. How much is life worth: Cetuximab, non-small cell lung cancer, and the \$440 billion question. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 101, n. 15, p. 1044–1048, 2009.

FOROUZANFAR, M. H. *et al.* Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. **The lancet**, v. 378, n. 9801, p. 1461-1484, 2011.

FREEMAN, H. P. Poverty, culture, and social injustice: determinants of cancer disparities. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**. 2004.

FREEMAN, H. P.; CHU, Kenneth C. Determinants of cancer disparities: barriers to cancer screening, diagnosis, and treatment. **Surgical oncology clinics of North America**, v. 14, n. 4, p. 655-670, 2005.

GIANFALDONI, S. *et al.* An overview on radiotherapy: From its history to its current applications in dermatology. **Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences**, v. 5, n. 4 Special Issue GlobalDermatology, p. 521–525, 2017.

GOODMAN, L. S. *et al.* Nitrogen mustard therapy: Use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. **Journal of the American Medical Association**, v. 132, n. 3, p. 126-132, 1946.

GUIMARÃES, M. C. C.; SILVA, I. V.; RANGEL, L. B. A. Anticorpos na terapia contra o câncer. **Perspectivas online**, v. 5, n. 2, p. 96–100, 2008.

GUPTA, S. *et al.* Treating childhood cancer in low-and middle-income countries. **Cancer. Washington DC: The World Bank Group**, p. 121-46, 2015.

HABERMANN, T. M. *et al.* Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance Rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. **Journal of clinical oncology**, v. 24, n. 19, p. 3121-3127, 2006.

HAJDU, S. I. A note from history: landmarks in history of cancer, part 1. **Cancer**, v. 117, n. 5, p. 1097-1102, 2011.

HAJDU, S. I.; VADMAL, Manjunath. A note from history: Landmarks in history of cancer, Part 6. **Cancer**, v. 119, n. 23, p. 4058-4082, 2013.

HALSTED, W. S. I. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. **Annals of surgery**, v. 20, n. 5, p. 497, 1894.

HEQUET, O. *et al.* Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. **Journal of Clinical Oncology**, v. 22, n. 10, p. 1864-1871, 2004.

HERNANDEZ, I. *et al.* Pricing of Monoclonal Antibody Therapies: Higher If Used for Cancer? **American Journal of Managed Care**, v. 24, n. 2, p. 109–112, 2018.

HOWARD, S. C. *et al.* Childhood cancer epidemiology in low-income countries. **Cancer**, v. 112, n. 3, p. 461–472, 2008.

HU, M. I. *et al.* Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 99, n. 9, p. 3144-3152, 2014.

INCA. Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José

Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro, 2019.

INCA. Imunidade a toda prova. **Rede Câncer**, v. 42, p. 5–7, 2018.

INCA. Magnitude do Câncer no Brasil: Incidência, Mortalidade e Tendências. Informativo Vigilância do Câncer nº 8 julho/dezembro de 2020. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro, 2020.

International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Handbooks of Cancer Prevention: Cervix Cancer Screening. Volume 10. IARC Press, 2005.

JAIN, D.; ARONOW, W. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy in clinical practice. **Hospital practice**, v. 47, n. 1, p. 6–15, 2019.

JEMAL, A. *et al.* Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 19, n. 8, p. 1893–1907, 2010.

KAGIAVA, Alexia *et al.* Oxaliplatin-induced neurotoxicity is mediated through gap junction channels and hemichannels and can be prevented by octanol. **Neuropharmacology**, v. 97, p. 289–305, 2015.

KAPUR, B. N. The fruits of long endeavors—200 years of oncology. **Medical journal, Armed Forces India**, v. 70, n. 2, p. 95, 2014.

KARKOW, M. C. *et al.* Perfil dos usuários do serviço de radioterapia de um hospital universitário. **Revista de Enfermagem da UFSM**, v. 3, n. 0, p. 636–646, 2014.

KEATING, G. M. Rituximab: A review of its use in chronic lymphocytic leukaemia, low-grade or follicular lymphoma and diffuse large b-cell lymphoma. **Drugs**, v. 70, n. 11, p. 1445–1476, 2010.

KELLEY, R. K. Atezolizumab plus Bevacizumab—a landmark in liver cancer. 2020.

KIELER, Jørgen. Nitrogen mustard therapy in Hodgkin's disease, lympho-reticulosarcomatosis and lymphatic leukaemia. **Acta radiologica**, v. 36, n. 6, p. 461–468, 1951.

KIM, M. M.; UMEMURA, Yoshie; LEUNG, Denise. Bevacizumab and glioblastoma: past, present, and future directions. **The Cancer Journal**, v. 24, n. 4, p. 180–186, 2018.

KÖCKERLING, F.; KÖCKERLING, D.; LOMAS, C. Cornelius Celsus - ancient encyclopedist, surgeon—scientist, or master of surgery? **Langenbeck's archives of surgery**, v. 398, n. 4, p. 609–616, 2013.

KOHELER, G.; MILSTEIN, C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of pre-defined specificity. **Nature**, v. 256, p. 495–497, 1975.

KOIFMAN, S.; KOIFMAN, R. J. Environment and cancer in Brazil: an overview from a public health perspective. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 544, n. 2–3, p. 305–311, 2003.

KOUTROS, S. *et al.* Risk of total and aggressive prostate cancer and pesticide use in the Agricultural Health Study. **American journal of epidemiology**, v. 177, n. 1, p. 59–74, 2013.

- LAM, C. G. *et al.* Science and health for all children with cancer. **Science**, v. 363, n. 6432, p. 1182-1186, 2019.
- LANDIER, W. Ototoxicity and cancer therapy. **Cancer**, v. 122, n. 11, p. 1647-1658, 2016.
- LANGE, A. *et al.* A systematic review of cost-effectiveness of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer. **European Journal of Cancer**, v. 50, n. 1, p. 40–49, 2014.
- LAURO, S. *et al.* The use of Bevacizumab in non-small cell lung cancer: an update. **Anticancer research**, v. 34, n. 4, p. 1537-1545, 2014.
- LI, T. *et al.* Peripheral Neuropathy in Hematologic Malignancies – Past, Present and Future. **Blood Reviews**, 2020.
- LMECC. **Quem somos**: Conheça nossa história. Mossoró: Liga Mossoroense de Estudos e Combate ao Câncer, 09/02/2018. Disponível em: <<https://www.ligamossoroense.org/quem-somos>>. Acesso em: 11/11/2021.
- LOHMUELLER, J.; FINN, O. J. Current modalities in cancer immunotherapy: Immunomodulatory antibodies, CARs and vaccines. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 178, p. 31–47, 2017.
- LOPES, L. C. *et al.* Uso racional de medicamentos antineoplásicos e ações judiciais no Estado de São Paulo. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 4, p. 620-628, 2010.
- MCDUFFIE, H. H. *et al.* Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men: cross-Canada study of pesticides and health. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 10, n. 11, p. 1155-1163, 2001.
- MCGOWAN, J. V. *et al.* Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. **Cardiovascular Drugs and Therapy**, v. 31, n. 1, p. 63–75, 2017.
- MESQUITA, A. **Liga Mossoroense de Estudos e Combate ao Câncer completa 20 anos de serviços prestados a Mossoró e região**. Mossoró: LMECC, 2020. Disponível em: <<https://www.ligamossoroense.org/20-anos-da-lmecc>>. Acesso em: 11/11/2021.
- MICHALSKI, T. A.; NATTINGER, A. B. The influence of black race and socioeconomic status on the use of breast-conserving surgery for medicare beneficiaries. **Cancer**, v. 79, n. 2, p. 314-319, 1997.
- MILLER, K. D. *et al.* Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 66, n. 4, p. 271–89, 2016.
- MINISINI, A. M. *et al.* Taxane-induced nail changes: Incidence, clinical presentation and outcome. **Annals of Oncology**, v. 14, n. 2, p. 333–337, 2003.
- MOEN, Marit D.; KEAM, Susan J. Denosumab. **Drugs & aging**, v. 28, n. 1, p. 63-82, 2011.
- MOSEGUI, G. B. G. *et al.* Perfil de compras federais de anticorpos monoclonais oncológicos no Brasil: análise de 2015 a 2019. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 11054–11070, 2021.

MOUDI, M. *et al.* Vinca alkaloids. **International Journal of Preventive Medicine**, nov. 2013.

NURGALI, K.; JAGOE, R. T.; ABALO, R. Editorial: Adverse effects of câncer chemotherapy: Anything new to improve tolerance and reduce sequelae? **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, n. MAR, p. 1–3, 2018.

ONITILO, A. A.; WITTIG, J. A. Principles of Immunotherapy in Melanoma. **Surgical Clinics of**

OUN, R.; MOUSSA, Y. E.; WHEATE, N. J. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: A review for chemists. **Dalton Transactions**, v. 47, n. 19, p. 6645–6653, 2018.

PARK, Susanna B. *et al.* Oxaliplatin-induced neurotoxicity: changes in axonal excitability precede development of neuropathy. **Brain**, v. 132, n. 10, p. 2712-2723, 2009.

PEREIRA, J. G.; PEPE, V. L. E. Acesso a medicamentos por via judicial no Paraná: aplicação de um modelo metodológico para análise e monitoramento das demandas judiciais. **Revista de Direito Sanitário**, v. 15, n. 2, p. 30-45, 2014.

PFISTERER, J. *et al.* Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, v. 21, n. 5, p. 699-709, 2020.

PIMENTA, M. V.; MONTEIRO, G. The production of biopharmaceuticals in Brazil: current issues. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 55, p. 1–8, 2019.

PIZZAMIGLIO, C. *et al.* Nerve conduction, circulating osteopontin and taxane-induced neuropathy in breast cancer patients. **Neurophysiologie Clinique**, p. 1–8, 2020.

QUEIRÓZ, A. U. Cost Evaluation of Metastatic Colorectal Cancer Treatment in the Brazilian Public Healthcare System. **Journal of Integrative Oncology**, v. 04, n. 02, 2014.

RADEMAKER-LAKHAI, J. M. *et al.* Relationship between cisplatin administration and the development of ototoxicity. **Journal of clinical oncology**, v. 24, n. 6, p. 918-924, 2006.

RAY-COQUARD, I. *et al.* Olaparib plus Bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 25, p. 2416-2428, 2019.

ROSEN, L. S.; JACOBS, I. A.; BURKES, R. L. Bevacizumab in colorectal cancer: current role in treatment and the potential of biosimilars. **Targeted oncology**, v. 12, n. 5, p. 599-610, 2017.

ROVIELLO, Giandomenico *et al.* The role of Bevacizumab in solid tumours: A literature based meta-analysis of randomised trials. **European journal of cancer**, v. 75, p. 245-258, 2017.

ROWINSKY, E. The vinca alkaloids. In: KUFÉ D. W. *et al.* **Holland-Frei Cancer Medicine**. Hamilton: BC Decker, 2003.

SANO, T. *et al.* Rituximab alone was effective for the treatment of a diffuse large B-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome. **International journal of clinical oncology**, v. 12, n. 1, p. 59-62, 2007.

SARAFRAZ, M.; AHMADI, K. Paraclinical evaluation of side-effects of Taxanes on auditory system. **Acta Otorhinolaryngologica Italica**, v. 28, n. 5, p. 239–242, 2008.

SIEGEL, R. *et al.* Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 62, n. 4, p. 220–241, 2012.

SINGH, G. K.; AZUINE, R. E.; SIAHPUSH, M. Global inequalities in cervical cancer incidence and mortality are linked to deprivation, low socioeconomic status, and human development. **International Journal of MCH and AIDS**, v. 1, n. 1, p. 17, 2012.

SINGH, S. *et al.* Monoclonal antibodies: A review. **Current clinical pharmacology**, dez. 2018.

SNEDECOR, S. J. *et al.* Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. **Journal of medical economics**, v. 16, n. 1, p. 19-29, 2013.

SONDAK, V. K. *et al.* Ipilimumab. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 10, n. 6, p. 411–412, 2011.

STELIAROVA-FOUCHER, E. *et al.* International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. **The Lancet Oncology**, v. 18, n. 6, p. 719-731, 2017.

STERN, M.; HERRMANN, R. Overview of monoclonal antibodies in cancer therapy: Present and promise. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 54, n. 1, p. 11–29, 2005.

STOPECK, A. T. *et al.* Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. **Journal of clinical oncology**, v. 28, n. 35, p. 5132-5139, 2010.

SULLIVAN, Richard *et al.* Global cancer surgery: delivering safe, affordable, and timely cancer surgery. **The lancet oncology**, v. 16, n. 11, p. 1193-1224, 2015.

SUNG, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.

TEWARI, K. S. *et al.* Final overall survival of a randomized trial of Bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 26, p. 2317, 2019.

TSUMOTO, K. *et al.* Future perspectives of therapeutic monoclonal antibodies. **Immunotherapy**, v. 11, n. 2, p. 119–127, 2019.

VIDAL, T. J. *et al.* Demandas judiciais por medicamentos antineoplásicos: a ponta de um iceberg? **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, p. 2539-2548, 2017.

VIDAL, T. J.; FIGUEIREDO, T. A.; PEPE, V. L. E. The brazilian market for monoclonal antibodies used in cancer treatment. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 12, p. 1–14, 2018.

WANG, Haidong *et al.* Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet**, v. 388, n. 10053, p. 1459-1544, 2016.

WEINER, G. J. Rituximab: Mechanism of action. **Seminars in Hematology**, v. 47, n. 2, p. 115–123, 2010.

WHO. **Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research**. Copenhagen, 2015. Disponível em: <http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/306179/Access-new-medicines-TR-PIO-collaboration-research.pdf?ua=1>. Acesso em: 25 jan. 2020.

WILLIAMS, P. A. *et al.* Patient-reported outcomes of the relative severity of side effects from cancer radiotherapy. **Supportive Care in Cancer**, 2019.

YANG, Y. Cancer immunotherapy : harnessing the immune system to battle cancer Find the latest version : Cancer immunotherapy : harnessing the immune system to battle cancer. **Journal of Clinical Investigation**, v. 125, n. 9, p. 3335–3337, 2015.

YOUSEFI, H. *et al.* Immunotherapy of cancers comes of age. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 13, n. 10, p. 1001–1015, 2017.

ZAJACZKOWSKA, R. *et al.* Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 6, 2019.

ZAMORANO, J. L. *et al.* 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). **European heart journal**, v. 37, n. 36, p. 2768-2801, 2016.

ZHENG, T. *et al.* Agricultural exposure to carbamate pesticides and risk of non-Hodgkin lymphoma. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v. 43, n. 7, p. 641-649, 2001.