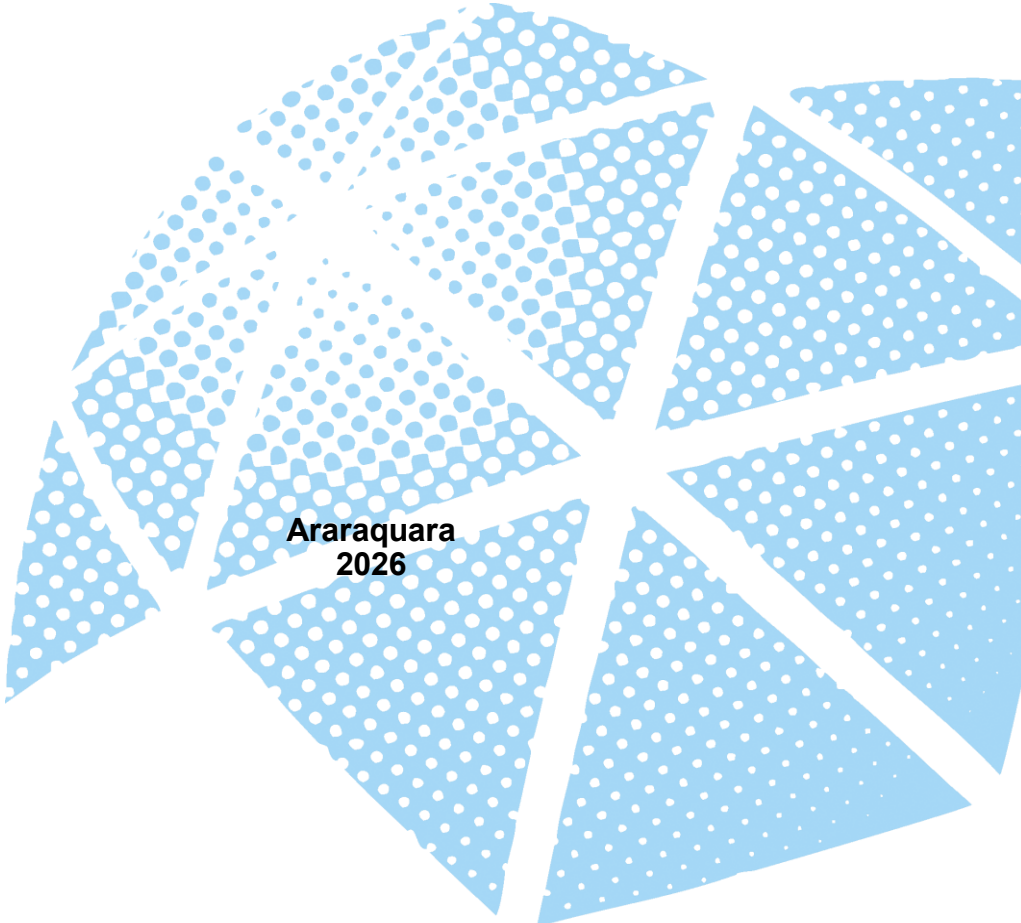


UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Câmpus de Araraquara

Jaqueline Vieira

**DACARBAZINA E PEMBROLIZUMABE NO TRATAMENTO DO MELANOMA
METASTÁTICO: UMA ANÁLISE DO PERFIL DOS PACIENTES E DE CUSTOS E
EFICÁCIA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**



**Araraquara
2026**

JAQUELINE VIEIRA

**DACARBAZINA E PEMBROLIZUMABE NO TRATAMENTO DO MELANOMA METASTÁTICO:
UMA ANÁLISE DO PERFIL DOS PACIENTES E DE CUSTOS E EFICÁCIA NO SISTEMA
ÚNICO DE SAÚDE**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, para obtenção do título de Mestre em Engenharia de Biomateriais e Bioprocessos.

Área de Concentração: Biomateriais,
Bioprocessos, Bioprodutos

Orientador(a): Profa. Dra. Marisa Veiga Capela

Coorientador(a): Prof. Dr. Jorge Manuel Vieira
Capela

**Araraquara
2026**

V658d Vieira, Jaqueline
Dacarbazina e Pembrolizumabe no tratamento do melanoma metastático : Uma análise do perfil dos pacientes e de custos e eficácia no sistema único de saúde / Jaqueline Vieira. -- Araraquara, 2026
62 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara
Orientador: Marisa Veiga Capela
Coorientador: Jorge Manuel Vieira Capela

1. câncer tratamento. 2. melanoma. 3. metástases. 4. agente antineoplásico. 5. imunoterapia. I. Título.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araraquara



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: DACARBAZINA E PEMBROLIZUMABE NO TRATAMENTO DO MELANOMA METASTÁTICO: UMA ANÁLISE DO PERFIL DOS PACIENTES E DE CUSTOS E EFICÁCIA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

AUTORA: JAQUELINE VIEIRA

ORIENTADORA: MARISA VEIGA

CAPELA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Engenharia de Biomateriais e Bioprocessos, área: Biomateriais, Bioprocessos, Bioprodutos pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. MARISA VEIGA CAPELA (Participação Virtual)

Departamento de Física e Matemática / UNESP / Câmpus de Araraquara - IQAr

Prof.^a Dr.^a ERICA REGINA FILLETTI NASCIMENTO (Participação

Virtual) Departamento de Física e Matemática / UNESP / Câmpus de Araraquara - IQAr

Prof. Dr. ELIAS DE SOUZA MONTEIRO FILHO (Participação Virtual)

Departamento de Engenharia Química / UNESP / Câmpus de Araraquara - IQAr

Araraquara, 02 de julho de 2026

RESUMO

O melanoma metastático é uma das neoplasias cutâneas mais agressivas, apresentando elevada taxa de mortalidade quando não tratado de forma precoce e eficaz. Trata-se de uma doença de prognóstico desfavorável, considerando seu alto potencial de disseminação, a localização das metástases e o estado clínico geral do paciente. Historicamente, é utilizado a droga Dacarbazina, agente antineoplásico, que foi amplamente utilizada no tratamento do melanoma metastático, especialmente no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), geralmente associada a pré-medicações com corticosteroides e antieméticos. No entanto, esse esquema terapêutico apresenta eficácia limitada e está relacionado a vários efeitos adversos. Com os avanços terapêuticos, a imunoterapia, passou a ocupar papel de destaque, classe do fármaco Pembrolizumabe, inibidor de checkpoint imunológico, que demonstrou ganhos significativos em sobrevida global e qualidade de vida. Porém o elevado custo dessa terapia representa um desafio para sua ampla incorporação nos sistemas públicos de saúde, mantendo a Dacarbazina como opção predominante no SUS.

Este trabalho tem como objetivo analisar variáveis sociodemográficas e clínicas de pacientes com melanoma metastático tratados com Dacarbazina ou Pembrolizumabe, buscando identificar fatores associados à eficácia terapêutica e aos custos dos tratamentos. Trata-se de um estudo retrospectivo, baseado em dados de prontuários eletrônicos, organizados em planilhas, com garantia de sigilo e anonimato. Foram analisados pacientes tratados entre 2019 e 2023, sendo 52 submetidos à dacarbazina (idade média de $65,8 \pm 11,8$ anos) e 19 com pembrolizumabe (idade média de $61,7 \pm 10,5$ anos). Quanto à identidade de gênero, 37% dos participantes se identificaram como mulheres e 63% como homens. Em relação à raça/cor, conforme classificação do IBGE, 96% se declararam brancos e 04% pretos.

A análise descritiva contemplou variáveis sociodemográficas e clínicas, seguida da aplicação do teste do qui-quadrado, implementado em uma planilha do Excel®. Os resultados indicam associação estatisticamente significativa entre os tipos de tratamento e as variáveis comorbidade, histórico familiar e dias de internação ($p \leq 0,05$). A distribuição dos tratamentos não é independente dessas variáveis, sugerindo que esses fatores clínicos e tempo de internação estão relacionados à escolha ou utilização do tratamento.

Embora a dacarbazina ainda seja amplamente utilizada, sua eficácia é inferior à do pembrolizumabe, o qual apresenta melhor desempenho em termos de sobrevida e qualidade de vida, apesar do maior custo. A identificação de fatores clínicos e sociodemográficos associados aos desfechos terapêuticos pode contribuir para decisões mais assertivas e para a otimização dos recursos no sistema público de saúde.

Palavras Chave: melanoma metastático; imunoterapia; câncer de pele

ABSTRACT

Metastatic melanoma is one of the most aggressive cutaneous neoplasms, presenting a high mortality rate when not treated early and effectively. It is a disease with an unfavorable prognosis, considering its high potential for dissemination, the location of metastases, and the patient's overall clinical condition. Historically, Dacarbazine, an antineoplastic agent, has been widely used in the treatment of metastatic melanoma, particularly within the Brazilian Unified Health System (SUS), usually in combination with premedication using corticosteroids and antiemetics. However, this therapeutic regimen shows limited efficacy and is associated with several adverse effects.

With therapeutic advances, immunotherapy has gained prominence, especially with the drug Pembrolizumab, an immune checkpoint inhibitor that has demonstrated significant improvements in overall survival and quality of life. Nevertheless, the high cost of this therapy represents a challenge for its broad incorporation into public healthcare systems, maintaining Dacarbazine as the predominant treatment option within SUS.

This study aims to analyze sociodemographic and clinical variables of patients with metastatic melanoma treated with Dacarbazine or Pembrolizumab, seeking to identify factors associated with therapeutic efficacy and treatment costs. This is a retrospective study based on data from electronic medical records organized in spreadsheets, ensuring confidentiality and anonymity.

Patients treated between 2019 and 2023 were analyzed, including 52 individuals treated with Dacarbazine (mean age 65.8 ± 11.8 years) and 19 treated with Pembrolizumab (mean age 61.7 ± 10.5 years). Regarding gender identity, 37% of participants identified as women and 63% as men. Concerning race/color, according to the classification of the Brazilian Institute of Geography and Statistics, 96% self-identified as White and 4% as Black.

The descriptive analysis included sociodemographic and clinical variables, followed by the application of the chi-square test implemented in an Excel® spreadsheet. The results indicate a statistically significant association between treatment type and the variables comorbidity, family history, and hospitalization days ($p \leq 0.05$). The distribution of treatments was not independent of these variables, suggesting that these clinical factors and hospitalization duration are related to treatment selection or utilization.

Although Dacarbazine is still widely used, its efficacy is lower than that of Pembrolizumab, which demonstrates better performance in terms of survival and quality of life despite its higher cost. The identification of clinical and sociodemographic factors associated with therapeutic outcomes may contribute to more assertive decision-making and to the optimization of resources within the public healthcare system.

Keywords: metastatic melanoma; immunotherapy; skin cancer.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Camadas da pele.....	17
Figura 2: ABCE do câncer de pele.....	19
Figura 3: Dermatoscopia	29
Figura 4: Distribuição de frequência da Idade dos Pacientes	32
Figura 5: Origem dos pacientes	33
Figura 6: Histórico familiar dos pacientes de Dacarbazina	34
Figura 7: Variável - Óbitos de pacientes de Dacarbazina.....	39
Figura 8: Distribuição de frequência das idades dos pacientes de Pembrolizumabe	42
Figura 9: Origem dos pacientes de Pembrolizumabe	43
Figura 14: Variáveis e a significância	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Protocolo Oncológico - Melanoma Metastático com Dacarbazina.....	24
Tabela 2: Profissão dos Pacientes.....	34
Tabela 3: Variável - Metástase.....	34
Tabela 4: Variável - Comorbidades.....	36
Tabela 5: Variável - Vícios	37
Tabela 6: Variável - Dias de internação.....	41
Tabela 7: Variável - Motivos de internação.....	41
Tabela 8: Profissão dos pacientes de Pembrolizumabe	44
Tabela 9: Variável - Comorbidade dos pacientes de Pembrolizumabe.....	47
Tabela 10: Variável - vícios dos pacientes de Pembrolizumabe.....	47
Tabela 11: Histórico familiar dos pacientes de Pembrolizumabe	48
Tabela 12: Planilha implementada no Excel® para o teste de qui-quadrado	51
Tabela 13: Variável: Motivos de Internação Pembrolizumabe	52
Tabela 14: Variáveis e valores de p obtidos pelo teste do qui-quadrado	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SUS – Sistema Único de Saúde
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UVA-Radiação ultravioleta A
UVB- Radiação Ultravioleta B
DNA – Ácido Desoxirribonucleico
CBC- Carcinoma Basocelular
CEC- Carcinoma Espinocelular
FPS-Fator de proteção solar
PD-L1- Proteínas de morte programada 1
FDA-Food and Drug Administration
ANVISA -Agencia Nacional de Vigilância Sanitária
CAAE- Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
IBGE-Instituição Brasileira de Geografia e Estatística
INCA- Instituto Nacional de Câncer
SNC- Sistema Nervoso Central
IAM- Infarto Agudo do Miocárdio
DM- Diabetes Mellitus
IRC- Insuficiência Renal Crônica
HAS- Hipertensão Arterial Sistêmica
AVC- Acidente Vascular Cerebral
ACE -Análise de Custo Efetividade
ACU -Análise de Custo Utilidade
AIO-Análise de Impacto Orçamentário

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS.....	15
2.1 Objetivo Geral.....	15
2.2 Objetivos Específicos.....	15
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
3.1 Estrutura e Funções da Pele.....	16
3.2 Melanoma Cutâneo: Características e Fatores de Risco	17
3.3 Radiação Ultravioleta e Carcinogênese	17
3.4 Tipos de Câncer de Pele	18
3.5 Fotoproteção e Uso de Protetor Solar.....	19
3.6 Protetores Solares e Antioxidantes.....	20
3.7 Diagnóstico do Melanoma	21
3.7.1 Regra ABCDE	21
3.7.2 Dermatoscopia.....	22
3.7.3 Escala de Breslow.....	23
3.8 Importância do Diagnóstico Precoce.....	24
3.9 Tratamento Convencional: Quimioterapia com Dacarbazina.....	25
3.9.1 Mecanismo de ação da Dacarbazina.....	25
3.9.2 Protocolo de tratamento com Dacarbazina.....	26
3.10 Imunoterapia no Tratamento do Melanoma.....	26
3.10.1 Protocolo terapêutico com Pembrolizumabe.....	27
3.10.2 Imunoterapia versus Quimioterapia.....	28
3.10.3 Mecanismo de ação do Pembrolizumabe	29
3.11 Farmacoeconomia no Contexto do SUS	30
3.11.1 Análise de Custo-Efetividade (ACE).....	30
3.11.2 Análise de Custo-Utilidade (ACU).....	30
3.11.3 Análise de Impacto Orçamentário (AIO)	30
4 MATERIAIS E MÉTODOS	31
4.1 Tipo de Estudo	31
4.2 População e Amostra.....	32
4.3 Coleta de Dados	32
4.4 Variáveis Analisadas	32

4.5 Análise Estatística.....	33
RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
4.6 Perfil dos Pacientes Tratados com Dacarbazina.....	34
4.7 Perfil dos Pacientes Tratados com Pembrolizumabe.....	45
4.8 Análise Comparativa entre os Tratamentos.....	54
5 CONCLUSÃO	57
6 ETAPAS FUTURAS.....	58
REFERÊNCIAS.....	59

1 INTRODUÇÃO

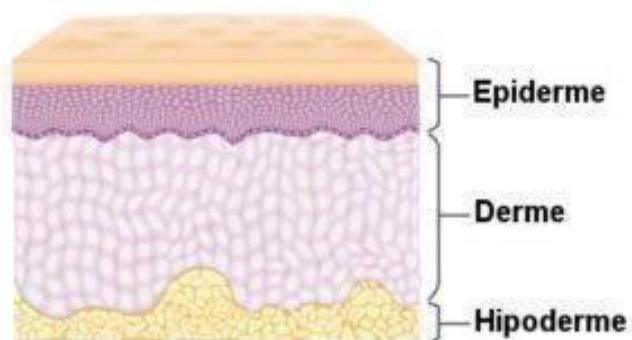
O câncer representa um dos maiores desafios de saúde pública global no século XXI, sendo a segunda principal causa de morte em nível mundial e no Brasil está entre os cânceres com os números mais expressivos, sendo 9.600 casos em 2022, com uma taxa de 3,3 casos a cada 100.000 habitantes (Word Cancer Research Fund *et al.*, 2022). Ele tem sua origem a partir da multiplicação desordenada das células, processo denominado oncogênese ou carcinogênese. Diversos fatores, sejam genéticos ou ambientais, podem favorecer esse processo, corroborando no desenvolvimento e progressão de tumores (INCA *et al.*, 2023).

O câncer de pele, em particular, é o tipo de câncer mais comum podendo atingir qualquer parte do corpo, o melanoma é um dos tipos mais graves, correspondendo cerca de 30% das mortes relacionadas a cânceres de pele metastáticos (INCA *et al.*, 2022) e em 2022 foram estimados 331.722 novos casos de melanoma cutâneo no mundo(Word Cancer Research Fund *et al.*,2022).

A Sociedade Brasileira de dermatologia, relata que o câncer de pele corresponde a 33% dos casos de doenças relacionadas à oncologia no Brasil, registrando mais de 185 mil novos casos ao ano(INCA *et al.*,).

A pele, por sua vez, é o maior órgão do corpo humano e desempenha um papel crucial na proteção contra diversos microrganismos e danos externos, além de outras diversas contribuições para o corpo humano (A. C. Camargo *et al.*, 2022). A incidência de melanoma tem crescido globalmente, e no Brasil, é um dos dez tipos de câncer mais frequentes, com estimativas de novos casos anuais que reforçam a necessidade de estratégias de saúde pública eficazes (INCA, 2022).

Figura 1- Camadas da pele



Fonte: Hospital Alta Colina et al.,(2022).

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) oferece uma vasta gama de tratamentos para o câncer, incluindo o melanoma. A disponibilidade e a cobertura de medicamentos no SUS podem variar, uma vez que a lista de medicamentos fornecidos é periodicamente atualizada e inclui opções para diferentes tipos de câncer. Embora o SUS disponibilize tratamentos para melanoma, a falta de acesso a certas terapias mais eficazes pode impactar negativamente a expectativa de vida e a qualidade de vida dos pacientes, devido ao alto valor agregado a algumas drogas. A complexidade do manejo de pacientes com melanoma metastático no contexto do SUS é multifacetada, envolvendo não apenas a aquisição de medicamentos de alto custo, mas também desafios logísticos e de gestão, como o tempo de espera para o início do tratamento e o acesso a centros de referência oncológica. É fundamental que as políticas de saúde pública sejam continuamente atualizadas e revisadas para refletir os melhores tratamentos disponíveis e auxiliar os centros especializados na aquisição dos medicamentos. (PCDT *et al.*, 2022).

Tradicionalmente, a quimioterapia com Dacarbazina foi o tratamento padrão para o melanoma metastático. A Dacarbazina é um agente alquilante que atua danificando o DNA das células cancerosas, inibindo sua proliferação. Sua utilização e dosagem são regulamentadas, com doses de 1.000 mg/m² por via intravenosa a cada 21 dias, dependendo da progressão da doença ou da intolerância do paciente ao tratamento (CONITEC *et al.*, 2022). Embora tenha sido um marco em sua época, a eficácia limitada da Dacarbazina, com taxas de resposta que raramente superam 20% e uma sobrevida global mediana de aproximadamente 6 meses, impulsionou a busca por alternativas mais promissoras.

Com o avanço da imunoterapia, o panorama do tratamento do melanoma mudou drasticamente. Fármacos como o Pembrolizumabe, um anticorpo monoclonal, têm demonstrado resultados superiores em termos de sobrevida. A imunoterapia atua estimulando o próprio sistema imunológico do paciente a lutar contra as células cancerígenas (Helber *et al.*, 2018). No entanto, a superioridade clínica do Pembrolizumabe, amplamente comprovada na literatura internacional, se contrapõe ao seu elevado custo, que representa uma barreira significativa para sua ampla adoção em sistemas de saúde com recursos limitados.

O objetivo deste trabalho é analisar variáveis sociodemográficas e clínicas de pacientes tratados com Dacarbazina e Pembrolizumabe para identificar um perfil desses pacientes e fatores que influenciam na eficácia e nos custos dos tratamentos. A pesquisa busca fornecer informações importantes para a tomada de decisões em saúde pública, avaliando não apenas a eficácia médica, mas também a viabilidade

econômica de cada abordagem terapêutica, considerando o cenário real de um sistema público de saúde. A estrutura deste trabalho seguirá a apresentação de uma revisão da literatura sobre o tema, seguido da metodologia empregada, a apresentação e discussão dos resultados encontrados, culminando em uma conclusão e em propostas para futuras pesquisas e decisões.

2. OBJETIVOS

1.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo analisar variáveis sociodemográficas e clínicas dos pacientes tratados com Dacarbazina e Pembrolizumabe. Trata-se de um projeto piloto. A pesquisa adota uma abordagem para identificar um perfil dos pacientes e as variáveis que influenciaram na eficácia e nos custos dos tratamentos.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Realizar uma análise descritiva das variáveis, como idade, gênero, raça, consumo de bebidas alcoólicas, presença de comorbidades, profissão, metástase, vícios, dias de internação, custo do tratamento e histórico familiar de câncer, visando identificar um perfil dos pacientes tratados com Dacarbazina e Pembrolizumabe.

Implementar uma planilha de cálculo para o teste de qui-quadrado no Excel da Microsoft Office 365® para verificar associações entre as variáveis estudadas.

Aplicar o teste do qui-quadrado para verificar associações entre as respostas dos pacientes tratados com Dacarbazina e Pembrolizumabe e as variáveis envolvidas no estudo.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O melanoma é um tipo de câncer que atinge a pele, a mesma classificado como o maior órgão do corpo humano representando 16% do peso corporal, possuindo diversas funções como, revestimento, proteção e homeostase do organismo(Guyton; Hall *et al.*,2021).

Sua constituição se organiza em três camadas principais: epiderme, derme e hipoderme, que atuam de forma integrada, cada uma com características próprias (Young & Lowe, 2018). A epiderme corresponde à região mais superficial e exerce papel fundamental como barreira física e imunológica contra agentes externos, como microrganismos, radiação ultravioleta e produtos químicos. É formada principalmente por queratinócitos. Também abriga os melanócitos, responsáveis pela produção de melanina e proteção contra radiação solar, além das células de Langerhans, que participam da resposta imunológica cutânea (Proksch *et al.*, 2008).

Abaixo da epiderme se encontra a derme, composta por tecido conjuntivo rico em fibras colágenas e elásticas. Essa camada tem como objetivo transmitir resistência, elasticidade e sustentação à pele. Na mesma se encontram vasos sanguíneos, linfáticos, terminações nervosas e estruturas anexas, como folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas. A derme divide-se em duas partes: a camada papilar, mais superficial e delicada, e a camada reticular, mais espessa e resistente. Além de fornecer suporte, participa ativamente da cicatrização e da regulação da temperatura corporal (Marks, 2017).

A hipoderme, também chamada de tecido subcutâneo, constitui a camada mais profunda. É composta por tecido conjuntivo frouxo associado a depósitos de gordura, que funcionam como reserva energética, isolante térmico e amortecedor contra traumas mecânicos. Essa camada também contribui para o metabolismo lipídico e influência na distribuição corporal de gordura, com implicações clínicas e estéticas (Young; Lowe, 2018).

Uma das funções mais importantes da pele é de proteção, onde age como barreira contra traumas químicos, físicos, microorganismos e radiação ultravioleta. (Tortora e Derrickson,2020). Além de exercer função de regulação de temperatura corporal, este processo ocorre a partir da vasodilatação e vasoconstrição cutânea, além da importante produção de suor pelas glândulas sudoríparas, promovendo a dissipação ou conservação de valor conforme necessidade do organismo(Guy e Hall *et al.*,2021)

A produção e eliminação do suor é de extrema necessidade, é possível eliminar sais, ureia e uma pequena quantidade de toxinas, além de atuar como reserva energética de lípidios no tecido subcutâneo e retendo água e vitaminas.(Guy; Hall *et al.*,2021)

A pele possui função de trazer o sentido chamado tato, a partir de terminações possíveis a partir da pressão, dor, temperatura e se ajustando conforme interação entre corpo e o ambiente externo. (WHO *et al.*,2025) e por fim através deste órgão é possível desempenhar a função estética e social, determinando a identidade pessoal, expressão e comunicação. (Tortora; Derrickson *et al.*,2020)

O melanoma é o tipo mais perigoso de câncer de pele, originário dos melanócitos, em especial o melanoma, o câncer surge a partir de uma série de alterações ambientais, genéticas e celular, acarretando uma transformação no melanócitos saudáveis em células malignas.(An bras.dermatol.88 *et al.*,2013).

O melanócitos são classificados como células com surgimento a partir da crista neural, responsáveis pela produção de pigmento a pele e cabelos estão localizados na camada basal da epiderme ou seja junto a membrana basal, estando em contato direto com queratinócitos que recebem a melanina. (An bras.dermatol.88 *et al.*,2013).

Existem diversos fatores para o surgimento do câncer de pele, um dos principais é o contato com a radiação Ultravioleta(UV), tanto UVB quanto UVA proveniente de do sol ou através de fontes artificiais. A radiação UV pode causar mutações como alterar as bases nitrogenadas.(Mol Cell Pharmacol *et al.*, 2014).

A radiação UVA surge através do raios solares e corresponde a 95% da radiação ultravioleta que chega no nosso planeta, com comprimento de onda de 320-400 nm, os raios podem penetrar a derme e está diretamente associado ao fotoenvelhecimento por aumentar a produção de radicais livres danificando o colágeno e o DNA de maneira indireta. A radiação ultravioleta está disponível durante todo o dia podendo ser mais energética que a UVB e pode atravessar nuvens e vidros.(World Health Organization *et al.*,2022).

A radiação UVB representa apenas 5% da radiação ultravioleta que atinge o planeta, com um comprimento menor do que a UVA de 280-320nm. Atinge a epiderme, causando danos ao DNA como dímeros de timina, diretamente relacionado ao câncer de pele, em especial o melanoma. A radiação UVB está fortemente relacionada a queimaduras solares de acordo com o horário do dia, altitude de estação do ano.(Nacional Cancer Institute *et al.*,2023).

Contudo, pode se dizer que os raios UVA estão relacionados ao envelhecimento e seus efeitos cumulativos aos longos dos anos e a UVB aos danos diretos ao DNA, porém ambas contribuem com a carcinogênese mas por vias diferentes ou seja, UVA a partir do estresse oxidativo e UVB por lesões diretas no DNA.(Skin Cancer Fundation *et al.*,2024)

Além da exposição à radiação, outro risco importante é a predisposição genética, onde se herda mutações em genes que possuem a função de controlar o ciclo celular, reparando ou suprimindo células danificadas com propensão a desenvolver células malignas como por exemplo: CDKN2A(D.Scherer *et al.*, 2010) e a genes como MC1R que dosam quantidade de melanina protetora a pele consegue produzindo, tornando o corpo mais suscetível no desenvolvimento do câncer de pele(A.M Alcalá *et al* Métodos Mol Biol 2014)

A incidência global de melanoma tem aumentado consistentemente ao longo das últimas décadas, com taxas anuais de aumento que variam entre 3% e 7% em populações caucasianas. Fatores como exposição à radiação ultravioleta, pele clara, presença de nevos atípicos e histórico familiar de melanoma estão diretamente associados a um risco elevado de desenvolvimento da doença. No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que o melanoma corresponde a cerca de 3% dos cânceres de pele malignos, mas sua letalidade é desproporcionalmente alta (INCA, 2022).

O câncer de pele pode ser dividido em três grupos como: carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular e o melanoma. Clinicamente as lesões têm como característica manchas ou nódulos com crescimento constante, com coloração variável como marrom, preta avermelhada ou até mesmo esbranquiçada, em alguns casos podendo apresentar sangramento ou ulceração. (INCA *et al.*,2023)

Tipos de cânceres de pele:

Carcinoma basocelular (CBC)

O carcinoma basocelular é o tipo mais comum, representa 70 a 80% dos casos. Tem sua origem nas células basais da epiderme com crescimento lento, com baixo potencial metastático. Se caracteriza com o surgimento de uma pápula ou nódulo perolado com diversos vasos visíveis, mesmo por não possuir características

metastáticas ou seja, não possui possibilidade de se disseminar para outros tecidos, pode causar destruição local.(INCA *et al.*,2023)

Carcinoma espinocelular (CEC)

O carcinoma espinocelular, é o segundo mais frequente de câncer de pele, possui origem nos queratinócitos da epiderme com características mais agressivas do que o carcinoma basocelular, podendo se metastatizar, principalmente para mucosas, lábios e orelhas. Tem como surgimento lesões avermelhadas, geralmente em regiões expostas ao sol com frequência, estando associado à exposição crônica aos raios UV ou até mesmo em áreas com feridas crônicas(American Cancer Society *et al.*,2024).

Melanoma

O melanoma corresponde de 3 a 5 % dos cânceres de pele, responsáveis pela maioria das mortes. Tem sua origem nos melanócitos, células responsáveis por produzir melanina com alto poder metastático. Visualmente surgir a partir de uma mancha com pigmento irregular ou seja multicolor como: preto, marrom, vermelho e branco, com bordas mal demarcadas e com crescimento rápido (Nacional Cancer Institute *et al.*,2023)

A proteção solar

O protetor solar é um produto dermocosmético essencial para a fotoproteção cutânea, atuando na prevenção de queimaduras solares, fotoenvelhecimento e câncer de pele, incluindo o melanoma cutâneo. Seu mecanismo de ação baseia-se na presença de substâncias que absorvem, refletem a radiação ultravioleta (UV), reduzindo os danos celulares provocados pela exposição solar (Narayanan; Saladi; fox, 2010).

Os filtros solares presentes nas formulações são classificados em dois tipos: físicos (inorgânicos) e químicos (orgânicos). Os filtros físicos, como o dióxido de titânio (TiO₂) e o óxido de zinco (ZnO), formam uma barreira que reflete e dispersa a radiação UVA e UVB. Já os filtros químicos, como a avobenzona e o octocrileno, absorvem a energia ultravioleta, convertendo-a em calor não prejudicial à pele (Difeey, 2011). Atualmente, muitos produtos combinam ambos os tipos de filtros para proporcionar proteção de amplo espectro.

Além dos filtros ativos, os protetores solares contêm substâncias coadjuvantes, como antioxidantes (vitamina E, vitamina C), hidratantes (glicerina, ácido hialurônico) e veículos cosméticos (cremes, loções, géis ou sprays). Esses componentes auxiliam na estabilidade da formulação, melhoram a aderência do produto e favorecem a tolerância cutânea, tornando o uso mais confortável e eficaz (Anvisa, 2021).

O Fator de Proteção Solar (FPS) é o parâmetro que indica a eficácia do produto contra a radiação UVB, devendo ser de, no mínimo, FPS 30 para uso diário. Além disso, o protetor deve oferecer proteção UVA proporcional ($1/3$ do valor do FPS), conforme exigido pela regulamentação vigente. Produtos eficazes devem ser fotoestáveis, resistentes à água e ao suor e ter formulação adequada ao tipo de pele (Anvisa, 2021; Sociedade brasileira em oncologia, 2023).

O uso contínuo do protetor solar é considerado uma das principais medidas de prevenção do melanoma e outras doenças cutâneas induzidas pela radiação solar, sendo uma prática recomendada pela Organização Mundial da Saúde e pelas principais entidades dermatológicas (WHO, 2022; SBD, 2023).

Protetor solar e antioxidantes: mecanismos e benefícios

O protetor solar tem como principal função impedir ou reduzir a penetração da radiação ultravioleta (UVA e UVB) na pele, prevenindo queimaduras, fotoenvelhecimento e câncer de pele. Apesar de ser altamente eficaz na filtragem dos raios UV, ele não bloqueia totalmente a radiação — cerca de 2% a 5% ainda atinge as camadas mais profundas da pele, podendo gerar radicais livres e estresse oxidativo (Narayanan; Saladi; Fox, 2010).

Esses radicais livres são moléculas instáveis que danificam lipídios, proteínas e DNA, contribuindo para inflamação cutânea, perda de colágeno e mutagênese celular alguns fatores associados ao envelhecimento precoce e ao desenvolvimento do melanoma (Puig; García-Gavín, 2020).

Ação dos antioxidantes no protetor solar

Os antioxidantes são substâncias capazes de neutralizar os radicais livres antes que causem danos celulares. Quando associados aos protetores solares, potencializam a fotoproteção, atuando em uma segunda linha de defesa, ou seja,

contra os efeitos biológicos da radiação que ainda atravessa os filtros solares (*LIN et al.*, 2018).

Entre os antioxidantes mais utilizados nas formulações estão:

- | Vitamina C (ácido ascórbico): combate os radicais livres e estimula a síntese de colágeno;
- | Vitamina E (tocoferol): protege as membranas celulares contra a peroxidação lipídica;
- | Niacinamida (vitamina B3): reduz a inflamação e melhora a função de barreira cutânea;
- | Polifenóis vegetais (como chá-verde, resveratrol e extrato de uva): oferecem ação antioxidante e anti-inflamatória;
- | Ácido ferrúlico e coenzima Q10: estabilizam as vitaminas antioxidantes e reduzem o dano oxidativo.

Estudos mostram que protetores solares enriquecidos com antioxidantes podem diminuir significativamente a formação de espécies reativas de oxigênio e trazer uma resposta imunológica da pele após exposição solar (*LIN et al.*, 2018; SBD, 2023).

A combinação de fotoproteção física/química e proteção antioxidante é considerada o padrão ouro em prevenção cutânea. Enquanto os filtros solares impedem a absorção direta de radiação UV, os antioxidantes atuam internamente, minimizando os danos celulares e o risco de mutações genéticas que podem levar ao melanoma metastático (WHO, 2022).

Diagnóstico

O diagnóstico se dá a partir do exame físico do paciente pelo dermatologista, tendo atenção especial em áreas expostas ao sol, se tendo uma lesão pigmentada com suspeita se aplica a regra do ABCDE:

A- Assimetria de lesão

B- Bordas irregulares

C- Cor variada e heterogênea

D- Diâmetro maior que 6 mm

E -Evolução (alteração rápida de tamanho cor ou formato)

Estes critérios auxiliam os m é d i c o s na diferenciação entre lesões benignas e malignas(American Cancer Society et al.,2024)

Figura 2- ABCE do câncer de pele



Fonte: Eliane Moreno *et al.*(2026).

Dermatoscopia

Exame sem características invasivas com objetivo de rastreio e diagnóstico que possibilita uma visão das estruturas da pele aumentando a precisão diagnóstica. A dermatoscopia é um método não invasivo, amplamente empregado no rastreamento do câncer de pele e no diagnóstico precoce de melanomas, reconhecidos por sua alta agressividade. O exame utiliza o dermatoscópio, instrumento que combina iluminação com lentes de aumento, permitindo ao médico observar estruturas microscópicas da epiderme e da derme superficial que não podem ser identificadas apenas a olho nu (Argenziano *et al.*, 2018)

Esse procedimento pode ser realizado de diferentes maneiras. Nos dermatoscópios de contato, é necessário aplicar um líquido de interface, como óleo mineral, álcool ou gel, para reduzir o reflexo luminoso. Já os aparelhos digitais com luz polarizada dispensam essa preparação, oferecendo imagens nítidas das lesões

cutâneas. A análise detalhada obtida por meio da dermatoscopia possibilita a identificação de padrões de pigmentação, vascularização e alterações estruturais que auxiliam na distinção entre lesões benignas e malignas (Rosendahl *et al.*, 2021).

Outro aspecto importante é a possibilidade de registro digital das lesões, que facilita o acompanhamento seriado em pacientes com fatores de risco, como pele clara, histórico familiar de melanoma ou presença de múltiplos nevos. Caso surjam modificações suspeitas ao longo do tempo, a conduta adequada é a realização de biópsia, confirmando ou descartando a malignidade por meio da análise histopatológica. (Tschandl *et al.*, 2020).

Através da biópsia é possível conferir prognóstico e avaliar extensão de doença para posterior tratamento (Sociedade Brasileira de Dermatologia *et al.*, 2022)

Figura 2- Dermatoscopia



Fonte: Dermatologista Tiago Silveira *et al.* (2026).

Escala de Breslow

A escala de Breslow é um dos parâmetros histológicos com maior importância no diagnóstico e tratamento do melanoma. Foi criada em 1970 por Alexander Breslow. A avaliação em que consiste em medir, em milímetros a profundidade da invasão do tumor até a camada da epiderme ou seja da epiderme até o ponto mais profundo do tecido comprometido podendo ser derme ou hipoderme (Nacional Cancer Institute *et al.*, 2023).

A espessura avaliada na escala é o principal fator de prognóstico, quanto maior a profundidade da lesão, maior o risco de metástase para linfonodos e tecidos distantes e consequentemente pior sobrevida e qualidade de vida. Com isso a escala

auxilia o corpo clínico no estadiamento e como conduzirá o tratamento do paciente (Nacional Cancer Institute *et al.*, 2023).

Importância do diagnóstico precoce atrelado a educação continuada

O diagnóstico precoce do câncer de pele desempenha papel fundamental na redução da morbimortalidade associada à doença. Entre os diferentes tipos, o melanoma cutâneo merece destaque por seu potencial de crescimento rápido, alta capacidade de metastatização e prognóstico reservado em fases avançadas. Identificar essas lesões nos estágios iniciais possibilita maior chance de cura, além de tratamentos menos agressivos e menos onerosos para o sistema de saúde (Whiteman *et al.*, 2016).

A avaliação precoce também tem impacto direto na sobrevida global dos pacientes. Estudos demonstram que melanomas detectados em estágios iniciais, restritos à epiderme ou derme superficial, apresentam taxas de sobrevida em cinco anos superiores a 90%. Em contrapartida, quando o diagnóstico ocorre em fases tardias, com invasão profunda ou disseminação metastática, esse índice reduz-se de forma significativa, reforçando a relevância da detecção precoce (Garbe *et al.*, 2020). Além disso, o diagnóstico rápido diminui a necessidade de terapias mais complexas, como imunoterápicos e terapias-alvo, que embora eficazes, estão associados a alto custo e risco de efeitos adversos relevantes. Nesse sentido, métodos auxiliares como a dermatoscopia e, mais recentemente, a integração de inteligência artificial, têm ampliado a capacidade de diferenciar lesões benignas de malignas com maior precisão, favorecendo a abordagem precoce (Tschandl *et al.*, 2020).

Do ponto de vista de saúde pública, estratégias de educação populacional, rastreamento em grupos de ris

co e campanhas de prevenção são essenciais para promover a conscientização sobre sinais de alerta, como mudanças em pintas ou surgimento de novas lesões pigmentadas. Tais medidas, associadas ao acesso facilitado a serviços especializados, contribuem para diagnósticos mais rápidos e maior efetividade no tratamento do câncer de pele e do melanoma (Bray *et al.*, 2021). Pensando no objetivo de diagnóstico rápido e tratamento eficaz, o Sistema

Único de Saúde, criou a lei dos 60 dias, garantindo que pacientes com diagnóstico confirmado de câncer iniciem o tratamento em tempo hábil devido o início

precoce das terapias estar associado a maior sobrevida e melhor resposta clínica.(Ministério da Saúde, 2023)

3.1 O Tratamento Convencional: A Quimioterapia com Dacarbazina

Por muitos anos, a Dacarbazina (DTIC) foi o pilar do tratamento sistêmico para o melanoma metastático. A Dacarbazina é classificada como um agente alquilante, que age formando adutos de DNA e inibindo a replicação celular, levando à morte das células tumorais. O tratamento é geralmente administrado por via intravenosa, em ciclos repetidos a cada 21 dias (Conitec, 2020).

Embora tenha sido a principal opção terapêutica por décadas, a Dacarbazina apresenta limitações significativas. As taxas de resposta objetiva são modestas, variando de 5% a 20%, e a sobrevida livre de progressão é curta. (Burrns; O'Donnel; Puzanov, 2016).

A Dacarbazina é um quimioterápico pertencente ao grupo das triazinas, atuando como agente alquilante. Sua fórmula química é $C_6H_{10}N_6O$, com peso molecular aproximado de 182 g/mol. Estruturalmente, é formada por um núcleo imidazólico ligado a uma triazina substituída, configuração responsável por suas propriedades farmacológicas e farmacocinéticas (PubChem, 2025).

Esse fármaco não exerce atividade direta sobre as células tumorais, sendo classificado como um pró-fármaco. Após a administração, é metabolizado no fígado por enzimas do citocromo P450, originando compostos ativos, como a MTIC (metiltriazenoimidazolcarboxamida), que gera radicais capazes de reagir com o DNA. O processo culmina na alquilação da guanina e consequente desestabilização da dupla hélice, o que dificulta a replicação e transcrição celular, levando à morte das células neoplásicas (Zhou *et al.*, 2018).

Embora a Dacarbazina atue de forma inespecífica em relação ao ciclo celular, sua maior eficácia ocorre em momentos de intensa replicação do DNA. Quimicamente, a presença de seus grupos funcionais garante tanto a estabilidade inicial da molécula quanto sua transformação metabólica em derivados citotóxicos. Como apresenta instabilidade no trato gastrointestinal e sofre metabolização de primeira passagem, sua utilização clínica ocorre exclusivamente por via intravenosa (Chabner & Longo, 2016).

Apesar de seu papel terapêutico, a Dacarbazina está associada a um perfil significativo de efeitos adversos. O principal é a mielossupressão, caracterizada por redução de leucócitos, plaquetas e neutrófilos, que pode predispor a infecções e sangramentos. Distúrbios gastrointestinais, especialmente náuseas e vômitos intensos, são queixas frequentes relatadas pelos pacientes durante o tratamento. Outros efeitos possíveis incluem perda de apetite, inflamação da mucosa oral, queda de cabelo, sensibilidade à luz, febre e sintomas semelhantes aos de uma síndrome gripal. Em casos menos comuns, podem ocorrer alterações hepáticas e elevação de enzimas séricas (BulasMed, 2023; Eurofarma, 2023).

Diante disso, pacientes tratados com Dacarbazina costumam relatar desconfortos como fadiga persistente, náuseas contínuas, vômitos recorrentes, inapetência, alterações cutâneas e queda capilar. Esses sintomas, somados à necessidade de monitorização laboratorial periódica, demonstram a importância de um acompanhamento clínico rigoroso durante o tratamento (Garbe *et al.*, 2020)

Tabela 1- Protocolo Oncológico -Melanoma Metastático com Dacarbazina

Protocolo Oncológico – Melanoma Metastático (Dacarbazina)				
Fármaco	Dose usual (adulto)	Via de administração	Intervalo / Ciclo	Observações principais
Dacarbazina (DTIC)	850–1000 mg/m ²	IV (infusão)	A cada 21 dias	Droga de referência histórica para melanoma metastático; resposta global limitada (~10–20%).
Pré-medicação	Antieméticos (ondansetrona, dexametasona, etc.)	IV / VO	Antes da infusão	Necessária devido à alta emetogenicidade da dacarbazina.
Hidratação	2.000–3.000 mL SF 0,9% ou SG 5%	IV	Durante o dia do ciclo	Reduz toxicidade renal e hepática.
Ciclos previstos	4–6 ciclos (dependendo da resposta e tolerância)	—	Avaliação a cada ciclo	Suspender em caso de progressão ou toxicidade grave.
Principais toxicidades	Náuseas/vômitos intensos, mielossupressão (neutropenia, trombocitopenia, anemia), hepatotoxicidade, fotossensibilidade	—	Monitorar hemograma e função hepática	Toxicidade hematológica dose-limitante.

A tabela 1 demonstra como é a realização do protocolo com Dacarbazina de maneira tabelada, onde se é utilizado medicações antieméticas e hidratação endovenosa para minimizar efeitos adversos da quimioterapia convencional.

O protocolo consiste na infusão de diversas medicações além da quimioterapia, onde o protocolo é dividido em pré medicações, infusão da quimioterapia e pós medicações(NCCN Guidelines.Melanoma Cutaneo *et al.*,2008)

Pré medicações

Para que seja infundida a quimioterapia, se tem a necessidade de se administrar medicações para reduzir riscos adversos à quimioterapia. Os antieméticos como ondansetrona tem como objetivo prevenir ou minimizar náuseas e vômitos, possíveis efeitos da quimioterapia. A utilização de corticosteroides como dexametasona, podem potencializar o efeitos dos antieméticos e auxiliam prevenção da inflamação e os anti-histamínicos auxiliam o paciente na prevenção.(K.Wolters 7th *et al.*,2022)

Administração de quimioterapia

A quimioterapia Dacarbazina é administrada de maneira lenta de 30 a 60 minutos. O organismo do paciente sofre biotransformação hepática, formando o metabólito ativo MTIC, que alquila o DNA realizando a quebra de cadeia e faz com que não haja replicação das células tumorais. Devido sua característica vesicante, possui necessidade de ser administrada em acesso venoso com segurança, evitando necrose do tecido em casos de extravasamento.(K.Wolters 7th *et al.*,2022)

Pós infusão e suporte clínico

Após realização da quimioterapia recomenda-se a hidratação venosa para auxiliar na eliminação de metabólitos e reduzir a toxicidade renal. Além disso, a utilização dos antieméticos deve ser prolongada de maneira oral de dois a três dias, para que seja evitado ou minimizado as náuseas e vômitos pós infusão

Protocolo Pembrolizumabe

O protocolo com Pembrolizumabe, possui duração de 30 minutos em soro fisiológico, diferente do protocolo de quimioterapia com Dacarbazina, não possui necessidade de medicações pré e pós infusionais, exceto se o paciente apresentar reações infusionais, podendo utilizar anti-histamínicos e/ou corticoides profiláticos antes da aplicação subsequente.

Após se utilizar a imunoterapia é preciso a checagem de sinais vitais, observar aparecimento de reações, acompanhamento de exames, assim como as quimioterapias convencionais, porém se observa eventos adversos imunomediados tardios (colite, pneumonite, tireoidite, hepatite autoimune, etc.) Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa 2024.)

O protocolo com Pembrolizumabe não necessita de pré medicações pois a droga não é citotóxica e possui taxa de reações adversas menor que 5%. O Pembrolizumabe pode causar efeitos adversos sérios, mas eles não aparecem logo após a infusão, e sim dias ou semanas depois (ex.: colite, hepatite, tireoidite, pneumonite autoimune). (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2022)

Portanto, não há benefício em usar pós-medicação imediata, já que os eventos não estão relacionados a uma toxicidade aguda do dia da infusão, e sim a ativação imune sustentada. (ESMO Clinical Practice Guidelines: Cutaneous Melanoma. Annals of Oncology, 2022.)

Imunoterapia x Quimioterapia

Os tratamentos com imunoterapia têm como objetivo instigar o sistema imunológico do paciente a reconhecer, identificar e eliminar células cancerígenas. O melanoma é um dos cânceres com melhores respostas no uso deste tratamento devido possuir características de alta mutação, onde isso se torna alvo para o sistema imune, característica que trabalha como um sinalizador para o sistema imunológico. Estudos demonstram que a utilização de algumas terapias com anti-PD-1 (Pembrolizumabe) ou a sua combinação vem se mostrando promissora devido aumento significativo na sobrevida global do paciente e sobrevida livre de progressão em comparação com terapias convencionais como as quimioterapias. (Sandro Pasquali e outros *et al.*, 2018)

Os quimioterápicos são terapias em que se utilizam drogas citotóxicas, possui o objetivo de atacar diretamente as células podendo atingir as células tumorais quanto saudáveis. De maneira convencional se utiliza como agente quimioterápico a Dacarbazina, porém se observa uma baixa taxa de resposta e de sobrevida livre de

progressão.(Menzies M. A et al.,2022).O estudo KEYNOTE demonstra uma sobrevida livre de progressão em mais de 43% com o uso da Imunoterapia Pembrolizumabe comparado à quimioterapia convencional, este estudo demonstrou que a utilização da imunoterapia possuindo vantagens no uso em paciente com melanoma metastático e o estudo KEYNOTE-002 confirmou as mesmas informações com um total de 540 pacientes, demonstrando falha as terapias convencionais como Carboplatina, paclitaxel, dacarbazina e temozolamida, além de relatar que os pacientes tratados com Pembrolizumabe demonstram menos declínio em sua qualidade de vida (Hamid *et al.*,2019).

A Revolução da Imunoterapia: O Mecanismo de Ação do Pembrolizumabe

A imunoterapia representa uma revolução no tratamento do câncer, atuando de uma maneira fundamentalmente diferente da quimioterapia.

Em vez de atacar diretamente as células tumorais, a imunoterapia mobiliza o próprio sistema imunológico do paciente para reconhecer e destruir o câncer. O Pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que atua como inibidor do *checkpoint* imunológico PD-1 (*Programmed Death-1*) (Oliveira; Bretes; Furtado, 2019).

O mecanismo de ação do Pembrolizumabe se baseia no bloqueio da via PD-1/PD-L1. As células tumorais frequentemente expressam a proteína PD-L1 em sua superfície, que se liga ao receptor PD-1 nos linfócitos T. Essa ligação envia um sinal de "não ataque" aos linfócitos T, permitindo que as células cancerosas evadam a vigilância imunológica. O Pembrolizumabe se liga ao receptor PD-1, impedindo que o PD-L1 do tumor se conecte a ele. Com a via bloqueada, os linfócitos T são "desinibidos" e recuperam sua capacidade de identificar e eliminar as células tumorais.(Peer *et al.*, 2022).

Estudos clínicos com Pembrolizumabe mostraram taxas de resposta duradouras e um aumento significativo na sobrevida global em comparação com a quimioterapia. A aprovação do Pembrolizumabe pelo FDA e, posteriormente, pela ANVISA, marcou um divisor de águas no tratamento do melanoma metastático, estabelecendo-o como uma terapia padrão de cuidados (KEYTRUDA, 2024).

3.2 Farmacoeconomia no Contexto do SUS: Desafios e Análises

O Sistema Único de Saúde (SUS) enfrenta o dilema de incorporar tecnologias de

saúde inovadoras e altamente eficazes, mas com custos elevados. É aqui que a farmacoeconomia se torna uma ferramenta vital. A farmacoeconomia estuda o valor das intervenções farmacêuticas para a sociedade, auxiliando na tomada de decisões sobre alocação de recursos escassos (Dela-Pena et al., 2021). As análises farmacoeconômicas mais comuns incluem:

- **Análise de Custo-Efetividade (ACE):** Compara o custo de duas ou mais intervenções em relação a uma medida de desfecho clínico comum, como sobrevida ou anos de vida ganhos.
- **Análise de Custo-Utilidade (ACU):** Uma forma de ACE que utiliza uma medida de desfecho que reflete tanto a quantidade quanto a qualidade de vida, como os Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (QALYs).
- **Análise de Impacto Orçamentário (AIO):** Avalia como a adoção de uma nova tecnologia afetará o orçamento de um sistema de saúde em um período de tempo definido.

A Dacarbazina, por ser um medicamento de baixo custo e com vasta experiência de uso, representa um tratamento economicamente viável para o SUS. No entanto, o Pembrolizumabe, com seu preço significativamente mais alto, exige uma análise mais aprofundada. O custo unitário do Pembrolizumabe pode chegar a R\$ 12.602,42 por frasco, elevando o custo do tratamento por paciente a patamares que impactam o orçamento público (Mosegui et al., 2021). Portanto, a justificativa para a incorporação de terapias como o Pembrolizumabe no SUS não pode se basear apenas na eficácia clínica, mas deve incluir uma análise rigorosa do custo-efetividade e do impacto orçamentário.

Adicionalmente, a gestão hospitalar e a redução do desperdício de medicamentos oncológicos, um problema crônico em muitos sistemas de saúde, são temas de pesquisa relevantes que podem otimizar o uso de recursos. O "overfill" de frascos e a dose fechada podem levar a um desperdício significativo, e estratégias como o arredondamento de doses (dose rounding) e o compartilhamento de frascos podem gerar economias consideráveis, conforme destacado por Shah *et al.*, (2022).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa adotou uma abordagem retrospectiva, utilizando dados de prontuários eletrônicos organizados em planilhas, com total garantia de sigilo e anonimato. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital, sob parecer nº 7.454.414 e CAAE nº 86787025.9.0000.5434, conforme a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, receberam isenção aqueles participantes que foram a óbito. A análise considerou pacientes entre os anos de 2019 a 2023 com Dacarbazina e Pembrolizumabe. Inicialmente, realizou-se uma análise descritiva das variáveis sociodemográficas e clínicas para obter um perfil dos pacientes. Para avaliar associações entre o tipo de tratamento e as variáveis, aplicou-se o teste do qui-quadrado, adotando-se um nível de significância de 5%.

O teste de qui-quadrado, também conhecido como teste χ^2 é amplamente utilizado em diversas áreas, como pesquisa social, ciências médicas, estudos de mercado e análise de dados. Ele permite avaliar a significância estatística de associações entre variáveis categóricas nominais, mas não fornece informações sobre a direção ou magnitude dessa associação (Martins ; Domingues,2019)(Levine, Sthephan; Szabat, 2020).

O teste de qui-quadrado é baseado no cálculo de uma estatística de teste chamada qui-quadrado ($\chi^2_{\text{calculado}}$), que é uma medida da diferença entre a distribuição observada (O) e a distribuição esperada (E). O cálculo do qui-quadrado envolve comparar as frequências observadas em cada categoria das variáveis com as frequências esperadas, que são calculadas com base em uma hipótese nula de independência entre as variáveis.

Neste trabalho foi implementada uma planilha de cálculo para o teste do Qui-Quadrado com o objetivo de verificar se existe associação entre os grupos e as variáveis. O nível de significância em todos os testes foi de 5%. O valor p foi utilizado para verificar a presença de diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

Fazem parte das etapas para o procedimento do teste a formulação de hipóteses nula (H_0) e alternativa (H_A). A hipótese nula geralmente assume que não existe evidência de associação entre as variáveis, enquanto a hipótese alternativa assume que há associação.

É necessário organizar os dados das variáveis em uma tabela de contingência, que mostra a distribuição conjunta das variáveis categóricas.

Os valores observados (O) foram obtidos das respostas (contagem) do Prontuário dos pacientes (Frequências observadas).

Em seguida são calculadas as frequências esperadas (E) para cada célula da tabela de contingência, com base na hipótese nula de independência. Os valores esperados são obtidos da equação nº 1 a seguir :

$$E = (TC \times TL) / TG$$

Onde na tabela de contingência TC é o total da coluna, TL é o total da linha e TG o total geral, implementado na planilha do Excel.

Para calcular a estatística do teste qui-quadrado é necessário realizar a soma das diferenças ao quadrado entre as frequências observadas e as frequências esperadas, dividido pelas frequências esperadas na equação nº 2 :

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

A partir dos valores observados(O) e esperados(E) (frequências) foram realizadas contas auxiliares para obter a estatística do teste de qui-quadrado.

O valor crítico do teste (χ^2_{tabelado}) é determinado com base no nível de significância desejado (5%) e nos graus de liberdade do teste. Assim para o cálculo do valor de utilizou-se a função do Excel® “=INV.QUIQUA.CD($\alpha\%$;(L-1)*(C-1)), onde α é o nível de significância do teste, L é o número de linhas, C o número de colunas e (L - 1) * (C - 1) são os graus de liberdade.

A comparação estatística do teste ($\chi^2_{\text{calculado}}$) com o valor crítico (χ^2_{tabelado}) serve

para tomar uma decisão sobre a rejeição ou não da hipótese nula (H0). Se a estatística do teste for maior ou igual ao valor crítico (tabelado), rejeita-se a hipótese nula e conclui-se que existem evidências de associação entre as variáveis.

Outra forma de avaliar o teste de qui-quadrado é calcular o valor p (ou p-valor) obtido pela função do Excel® “=TESTE.QUIQUA(O;E)”. O valor p é a probabilidade associada a estatística do teste de qui-quadrado ($\chi^2_{\text{calculado}}$). Se o valor p for pequeno (geralmente menor que um determinado nível de significância pré-estabelecido, como 0,05), isso sugere que os dados fornecem evidências para rejeitar a hipótese nula (H0). Nesse caso, rejeita-se a hipótese nula em favor da hipótese alternativa (Existe

31
associação/Dependência). Por outro lado, se o valor p for grande, não há evidências suficientes para rejeitar a hipótese nula (Não existe associação/Independência).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

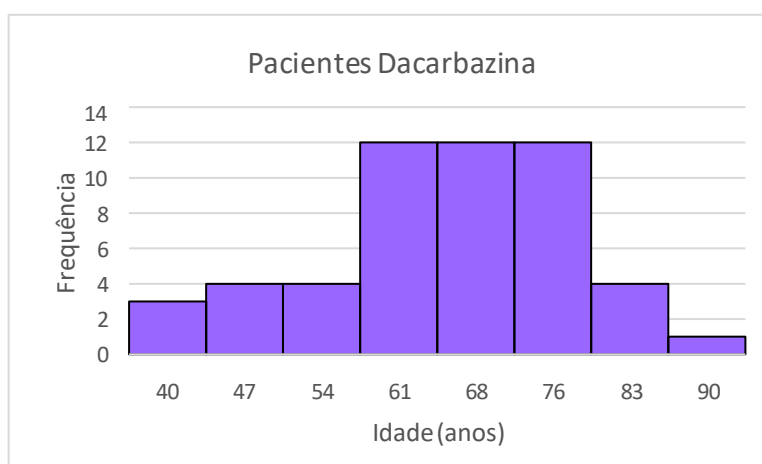
A amostra foi composta por 52 pacientes durante os anos de 2019 a 2023, tratados com Dacarbazina com idade média de 65,8 anos e desvio padrão de 11,8 anos. Já a amostra de 19 pacientes tratados com Pembrolizumabe durante os anos de 2019 a 2023 a idade média foi de 61,7 anos e desvio padrão de 10,5 anos. Quanto à identidade de gênero, 37% dos participantes se identificaram como mulheres e 63% como homens. Em relação à raça/cor, conforme classificação do IBGE, 96% se declararam brancos e 04% pretos. Variáveis adicionais analisadas incluíram origem, profissão, metástase, presença de comorbidades, vícios, dias de internação, custo do tratamento, histórico familiar de câncer entre outras.

Pacientes tratados com Dacarbazina

De acordo com a figura 3 a distribuição dos dados da variável idade sugerindo uma distribuição aproximadamente normal. O valor mínimo da idade é de 36 anos e o máximo de 88 anos com uma amplitude de variação de 52 anos.

Com base na coleta de dados realizada, os dados coincidem com a literatura, onde a média geral, possui uma variação da média entre 55,4 à 62 anos.(RUBIK et al., 2025 / JMIR Dermatology, 2024)

Figura 4 – Distribuição de frequência da Idade dos Pacientes.

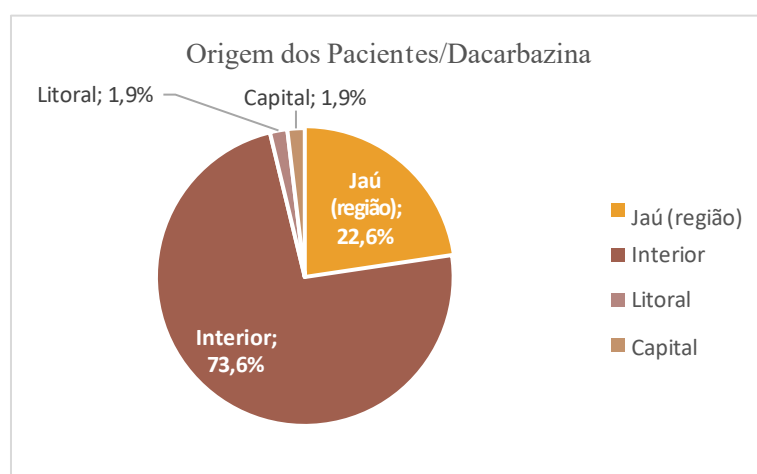


Fonte: elaborado pelos autores *et al.*(2026).

Origem dos pacientes de Dacarbazina

Na figura 4 destaca-se que a maioria dos pacientes (73,6%) vieram do interior de São Paulo, enquanto que 22,6% são da região de Jaú. Poucos pacientes são do Litoral e Capital (1,9%).

Figura 5 – Origem dos pacientes de Dacarbazina



Fonte: elaborado pelos autores *et al.*(2026).

O resultado coletado é coerente com dados disponíveis na literatura, onde 73% dos pacientes com diagnóstico de câncer se encontram no interior de São Paulo, nas regiões Sul e Sudeste, devido a grande população rural, consequentemente maior exposição solar ocupacional. Com isso, o atendimento a estes pacientes acaba por ser em unidades especializadas no interior de São Paulo para facilitar o acesso e a logística do paciente ao acesso ao tratamento oncológico.(INCA, 2023)

Profissão dos Pacientes de Dacarbazina

Na tabela 2 observou-se maior frequência de pacientes com ocupações relacionadas à exposição solar crônica, como agricultores (15%) e pedreiros(13%).

Tabela 2 – Profissão dos Pacientes de Dacarbazina

Profissão	Frequência	Frequência
Vendedor	1	2%
Pedreiro/Eletricista/Pintor	7	13%
Do Lar	17	33%
Serviços Gerais	4	8%
Motorista	4	8%
Agricultor/Pecuarista/Lavrador	8	15%
Funcionário Público	2	4%
Professor(a)	2	4%
Gerente de Produção	1	2%
Marinheiro	1	2%
Polícia Militar	1	2%
Escriturário/Administrativo/Contador	3	6%
Carreteiro	1	2%
Total	52	100%

Fonte: elaborado pelos autores *et al.*(2026).

A literatura demonstra que trabalhadores rurais e da área de construção civil apresentam maior risco para o desenvolvimento do câncer de pele devido à exposição cumulativa à radiação ultravioleta, classificada como carcinógeno do Grupo 1.(INC,2023 e IARC International Agency for Research on Cancer, 2012)

Variável Metástase de Dacarbazina

Na tabela 3, observou-se predominância de metástases em Sistema Nervoso Central (15%) e pulmão (13%), além de combinações envolvendo pulmão, fígado, linfonodos e ossos. Esse padrão é compatível com a história natural do melanoma metastático descrita na literatura.

Tabela 3 – Variável Metástase de Dacarbazina

Metástase	Frequência	Frequência
PD Pulmonar	2	4%
PD Pulmonar/Linfonodo Cervical	1	2%
PD/SNC	1	2%
Meta região axilar/Nódulos Pulmonares	1	2%
SNC/Lesão em pé esquerdo	1	2%
Linfonodo/Pulmão	3	6%
Pulmão	7	13%
Pulmão/linfonodo/ massa na coxa/adrenal	1	2%
PD Subcutâneo/ Pulmão	1	2%
PD Subcutâneo/ Nódulos mesentério	1	2%
SNC/Pulmão/Fígado/Baço	2	4%
LFN/Adrenal/Pulmão	1	2%
SNC	8	15%
Fígado/Pulmão	2	4%
SNC/Linfonodo/Pulmão	1	2%
Pulmão/Adrenal/Osso/Linfonodo Cervical	2	4%
Pulmão/Linfonodo	2	4%
Pulmão/SNC	4	8%
Linfonodo/SC	1	2%
Subcutâneo	2	4%
PD/SNC	2	4%
Linfonodo	3	6%
Pulmonar/Hepático/Linfonodo/Osso	3	6%
Total	52	100%

Fonte: elaborado pelos autores *et al.*(2026).

O melanoma apresenta comportamento biológico altamente agressivo e marcante tropismo por órgãos viscerais, especialmente pulmão e cérebro. Estudos clínicos demonstram que o pulmão é um dos sítios mais frequentemente acometidos

na doença metastática, podendo representar o primeiro local de disseminação à distância. A disseminação pulmonar ocorre por via hematogênica e está associada à elevada vascularização tumoral.(TARHINI;AGARWALA, 2011;LEITER *et al.*,2016) Além disso, o melanoma apresenta notável propensão à formação de metástases cerebrais. Dados internacionais indicam que metástases em sistema nervoso central podem ocorrer em até 40–60% dos pacientes ao longo da evolução da doença. A presença de metástase cerebral está associada a pior prognóstico e maior complexidade terapêutica, uma vez que muitos agentes quimioterápicos apresentam baixa penetração na barreira hematoencefálica.

O fígado e os ossos também figuram como sítios comuns de disseminação em estágios avançados, geralmente associados a doença sistêmica mais disseminada, como observado nas combinações metastáticas identificadas na amostra (ex: pulmonar/hepático/linfonodo/osso). A presença de múltiplos sítios metastáticos reflete carga tumoral elevada e está associada a menor sobrevida global. Assim, o padrão metastático observado na presente amostra é compatível com o perfil clínico clássico dos pacientes elegíveis para tratamento com dacarbazina no período pré-imunoterapia.(BALCH *et al.*,2009)

Portanto, os resultados do presente estudo refletem o comportamento biológico esperado do melanoma metastático, corroborando dados epidemiológicos nacionais e internacionais quanto aos principais sítios de disseminação tumoral.

Variável: Comorbidade de Dacarbazina

A tabela 4 demonstra o perfil de comorbidades dos 52 pacientes tratados com Dacarbazina onde: 62% negam que tenham comorbidade, seguido de 12% com HAS/DM, 6% de HAS, 4% de HAS/Hipotireoidismo entre outras. Na tabela 4 observamos a variável Vício dos pacientes, onde 77% negam algum vício, enquanto 10% têm o vício de tabagismo e 6% de Etilismo Social.

Tabela 4 – Variável: Comorbidade de Dacarbazina

Comorbidade	Frequência	Frequência
Nega	32	62%
IAM/Tabagismo	1	2%
DM	1	2%
DM/IRC	1	2%
Cardiopatía Congênita	1	2%
HAS/DM/IAM/AVE	1	2%
HAS	3	6%
Ansiedade	1	2%
HAS/Labirintite	1	2%
HAS/DM	6	12%
Asma/IAM	1	2%
HAS/Hipotireoidismo	2	4%
DM/IAM/AVC/Arritmia	1	2%
Total	52	100%

Fonte: elaborado pelos autores *et al.*(2026)

Os achados são compatíveis com o perfil epidemiológico brasileiro de doenças crônicas não transmissíveis, especialmente hipertensão arterial e diabetes, frequentemente descritas em populações oncológicas adultas (MALTA et al., 2019; PICCIRILLO et al., 2004).

Além disso, em relação a população que não demonstram possuir comorbidades, é plausível, pois em alguns estudos mostram que pacientes elegíveis para o tratamento sistêmico muitas vezes apresentam boas condições clínicas, podendo explicar a maioria dos participantes sem doenças associadas (SARGENT et al., 2010).

Variável: Vício de Dacarbazina

Na tabela 5, 52% dos pacientes negam que tenham histórico de câncer na família, 46% afirmam que sim contra 2% que não tem histórico familiar.

Tabela 5 – Variável: Vício de Dacarbazina

Vícios	Frequência	Frequência
Nega	40	77%
Tabagismo	5	10%
Ex-tabagista/Etilismo Social	1	2%
Etilismo Social	3	6%
Tabagismo/Etilismo Social	1	2%
Ex-tabagista	1	2%
Etilismo Social/trocas ilícitas	1	2%
Total	52	100%

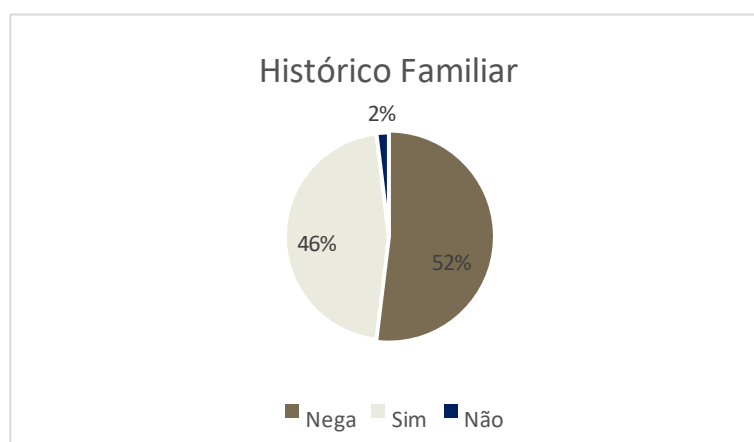
Fonte: elaborado pelos autores et al. (2026).

Esses resultados corroboram com dados populacionais brasileiros, nos quais a prevalência de tabagismo na população adulta gira em torno de 9–12%, segundo inquéritos nacionais de saúde (INCA, 2022; MALTA et al., 2019).

Embora o tabagismo seja um fator de risco bem estabelecido para diversos tipos de câncer, sua associação com melanoma cutâneo é menos consistente quando comparada a neoplasias como pulmão e cavidade oral. Porém, alguns estudos indicam que o tabagismo pode impactar negativamente o prognóstico e a resposta terapêutica em pacientes oncológicos, além de contribuir para maior carga inflamatória sistêmica (ISLAMI *et al.*, 2015).

O consumo de álcool, especialmente em padrão social, apresenta associação variável com melanoma, sendo mais fortemente relacionado ao aumento de risco quando há consumo crônico elevado (BAGNARDI *et al.*, 2015). Com isso, a baixa prevalência de tabagismo ativo e etilismo significativo na amostra é compatível com o perfil epidemiológico nacional e não diverge do padrão descrito na literatura para populações com câncer de pele.

Figura 5 – Histórico familiar de câncer na família



Fonte: elaborado pelos autores *et al.*(2026).

Na literatura descreve que aproximadamente 5% à 10% dos casos apresentam caráter familiar, associado principalmente a mutações germinativas em genes de susceptibilidade como CDKN2A e CDK4 (Gandini *et al.*, 2005; Hayward *et al.*, 2017).

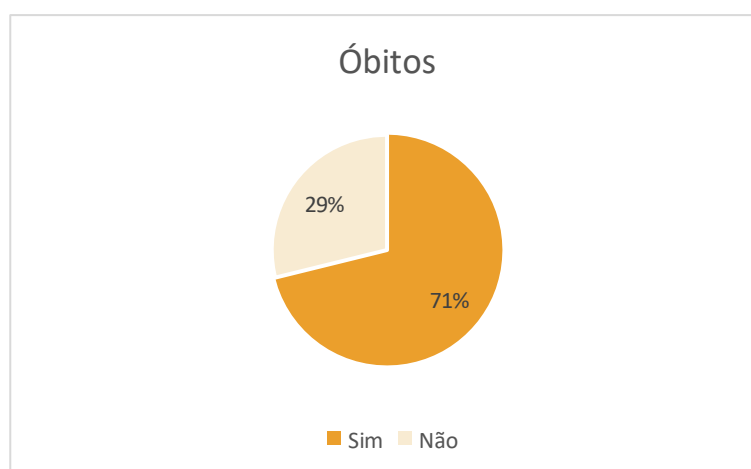
Entretanto, estudos clínicos mostram que pacientes frequentemente relatam histórico familiar de câncer de maneira ampla não de maneira restrita ao melanoma refletindo assim o historico familiar de neoplasias e compartilhamento de fatores ambientais, como exposição solar crônica e características fenotípicas semelhantes (Whiteman *et al.*, 2011). Dessa forma, a frequência elevada observada no presente estudo pode estar relacionada à percepção de câncer em familiares, e não necessariamente à síndrome hereditária específica do melanoma.

Além disso, indivíduos com histórico familiar positivo tendem a apresentar diagnóstico mais precoce ou maior vigilância dermatológica, porém isso não impede evolução para doença avançada, especialmente em tumores biologicamente agressivos (Berwick *et al.*, 2016). Assim, os resultados apresentam concordância parcial com a literatura, indicando predominância de casos esporádicos, mas com relevante percepção de agregação familiar.

Variável: Óbito de Dacarbazina

No figura 6 , observou-se taxa de mortalidade de 71% entre pacientes com melanoma metastático

Figra 6 – Variável: Óbito de Dacarbazina



Fonte: elaborado pelos autores *et al.*(2026).

Esse é compatível com a história natural da doença em fases avançadas, uma vez que o melanoma estágio IV apresenta comportamento altamente agressivo

e prognóstico reservado (Gershenwald *et al.*, 2017).

Antes da introdução das terapias-alvo e imunoterapia moderna, a sobrevida global mediana em pacientes tratados com quimioterapia convencional, como a dacarbazina, era inferior a 1 ano, com taxas de sobrevida em 5 anos menores que 10% (Chapman *et al.*, 2011; Luke *et al.*, 2017). Dessa forma, frequentemente demonstram elevadas taxas de mortalidade, semelhantes às encontradas no presente estudo.

Mesmo atualmente, embora os inibidores de checkpoint imunológico tenham melhorado significativamente o prognóstico, a mortalidade ainda permanece relevante em pacientes com alta carga tumoral, múltiplos sítios metastáticos ou diagnóstico tardio (Robert *et al.*, 2015). Assim, os dados encontrados demonstram concordância com a literatura ao refletirem o caráter agressivo do melanoma metastático e a baixa sobrevida associada principalmente a períodos terapêuticos pré-imunoterapia.

Variável: Dias de Internação

Observou-se predomínio de pacientes sem necessidade de internação (73%) durante o tratamento com Dacarbazina, sendo que a minoria apresentou hospitalizações curtas, geralmente inferiores a 5 dias.

Tabela 6 – Variável: Dias de Internação

Dias de Internação	Frequência	Frequência
0	38	73%
2	2	4%
3	3	6%
5	1	2%
6	1	2%
8	2	4%
10	1	2%
16	1	2%
17	1	2%
27	1	2%
32	1	2%
	52	100%

Fonte: Elaborado pelo autores *et al.*(2026).

Na literatura, hospitalizações associadas ao uso de dacarbazina costumam ocorrer em situações específicas, como neutropenia febril, complicações infecciosas ou piora clínica relacionada à progressão tumoral, e não como rotina do tratamento, pois o protocolo costuma ser realizado de maneira ambulatorial (Serrone *et al.*, 2000).

Tabela 7 – Variável: Motivo da Internação

Motivo (Internação)	Frequência	Frequência
Suspeita de Progressão	2	14%
Fadiga/ Neutropenia febril/inapetência/ Sepses	1	7%
Perda de força/suspeita de progressão	1	7%
Dessaturação/ reação a QT	1	7%
Metástase para sistema nervoso central	1	7%
Fraqueza	1	7%
Duas reações cutâneas por infusão	1	7%
Dor epigástrica/pancreatite aguda	1	7%
Dor não paliada/hipercalcemia maligna	1	7%
Trombose	1	7%
Edema em membro inferior esquerdo/dor	1	7%
Pneumonite	1	7%
Cefaleia/confusão mental/suspeita de metástase em SNC	1	7%
Total	14	100%

Fonte: Elaborado pelo autores *et al.* (2026).

Nas tabelas 6 e 7 apresentamos a distribuição de frequência dos dias de internação e os motivos.

As internações observadas ocorreram predominantemente por complicações clínicas relacionadas à progressão tumoral ou eventos adversos sistêmicos, destacando-se suspeita de progressão, neutropenia febril/sepses e manifestações neurológicas associadas a metástases em sistema nervoso central.

Esse perfil é esperado em pacientes com melanoma metastático tratados com dacarbazina, uma vez que o medicamento apresenta baixa taxa de resposta tumoral (aproximadamente 10% a 20%), permitindo frequentemente a evolução natural da doença durante o tratamento (Serrone *et al.*, 2000). Dessa forma, hospitalizações por

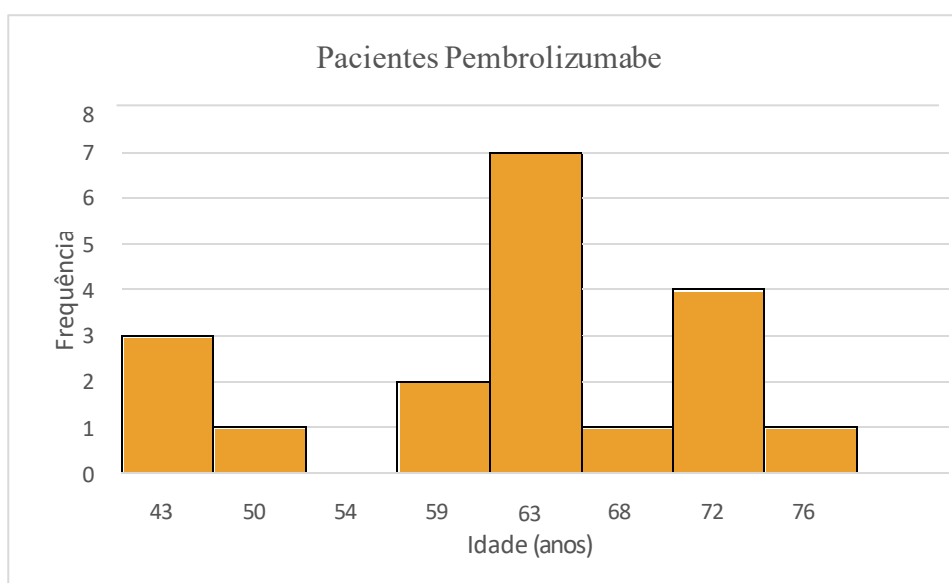
progressão tumoral, dor oncológica, complicações metabólicas como hipercalemia maligna e acometimento do SNC são descritas como causas frequentes nesse cenário clínico (Eggermont & Robert, 2011).

Eventos hematológicos, como neutropenia febril e sepse, também constituem eventos conhecidos da Dacarbazina devido ao seu efeito mielossupressor, embora geralmente moderado (Atkins et al., 1999). Reações cutâneas, sintomas gastrointestinais e fadiga significativa igualmente fazem parte do perfil da droga e podem demandar suporte hospitalar em pacientes fragilizados (Chapman *et al.*, 2011). Assim, os achados demonstram que as internações estão mais associadas à história natural do melanoma avançado e às complicações sistêmicas do paciente oncológico do que à necessidade direta de administração do quimioterápico, corroborando dados clássicos da literatura pré-imunoterapia.

Pacientes tratados com Pembrolizumabe

Observa-se na figura 7 a distribuição dos dados da variável idade com um valor mínimo de 39 anos e o máximo de 78 anos e a amplitude de variação de 39 anos. Não observamos uma distribuição aproximadamente normal, provavelmente pelo número de pacientes ser pequeno.

Figura 7 – Distribuição de frequência da Idade dos Pacientes.



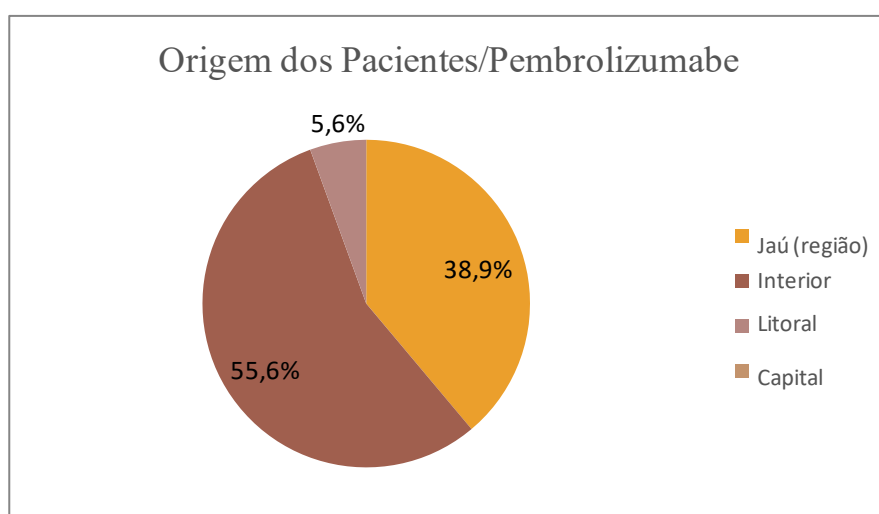
Fonte: Elaborado pelo autores *et al.* (2026).

A distribuição etária observada entre os pacientes tratados com Pembrolizumabe neste estudo é compatível com dados provenientes de população de mundo real. Em um estudo observacional nacional europeu, envolvendo mais de quatro mil pacientes com melanoma avançado tratados com pembrolizumabe, a mediana de idade foi de 76 anos, com intervalo interquartil entre 68 e 83 anos, evidenciando que a imunoterapia é amplamente utilizada em populações predominantemente idosas. Esses achados corroboram a ampla variação etária observada no presente estudo e reforçam que a idade não constitui critério limitante para o uso do pembrolizumabe na prática clínica. (Real-World Outcome, 2025).

Origem dos Pacientes de Pembrolizumabe

Na figura 8 destaca-se que 55,6% dos pacientes vieram do interior de São Paulo, enquanto que 38,9% são da região de Jaú. Poucos pacientes são do Litoral (5,6%) e nenhum da Capital.

Figura 8 – Origem dos Pacientes de Pembrolizumabe



Fonte: Elaborado pelo autores *et al.*(2026)

Esse padrão é compatível com dados epidemiológicos nacionais, os quais

demonstram que a Região Sudeste concentra a maior proporção de casos e óbitos por melanoma no Brasil, especialmente em áreas do interior, em função de características demográficas, maior prevalência de fototipos cutâneos claros e exposição solar cumulativa ao longo da vida (Santos; Oliveira ; Pereira, 2024). Além disso, estudos indicam que o processo de regionalização da assistência oncológica favorece o encaminhamento de pacientes do interior para centros de referência regionais, o que pode explicar a maior representatividade desses municípios na amostra analisada (Silva; Costa; Almeida, 2024).

Na tabela 8 observa-se que a maioria dos pacientes (21%) são Do Lar e Serviços Gerais , seguido de 16% do campo e 11% da construção civil, Funcionário Público e Motorista.

Tabela 8 – Profissão dos pacientes Pembrolizumabe

Profissão	Frequência	Frequência
Agricultor/Pecuarista/Lavrador	3	16%
Calçadista	1	5%
Do Lar/Doméstica	4	21%
Funcionário Publico	2	11%
Motorista	2	11%
Operador de Máquina	1	5%
Pedreiro/Eletricista/Pintor	2	11%
Serviços Gerais	4	21%
Total	19	100%

Fonte: Elaborado pelo autores *et al.*(2026).

A literatura internacional evidencia que ocupações com exposição solar cumulativa estão associadas a maior risco de melanoma cutâneo, especialmente aquelas que envolvem atividades ao ar livre, como agricultura e construção civil (MODENESI *et al.*,

2025). Essa associação apoiada por evidências sugere que a exposição ocupacional ao sol pode ter contribuído para o perfil ocupacional observado na amostra analisada, reforçando a importância de considerar a natureza da exposição solar no contexto sócio-ocupacional dos pacientes com melanoma.

Variável: Metástase Pembrolizumabe

Na tabela 9 se tem a análise das metástases em pacientes com melanoma metastático em uso de Pembrolizumabe revelou um padrão heterogêneo de acometimentos, destacando-se a metástase pulmonar como a mais frequente, observada em 47% dos pacientes, seguida por acometimentos isolados de linfonodo (11%) e variadas apresentações de metástases em múltiplos órgãos com baixa frequência individual (5% cada).

Tabela 9 – Variável: Metástase Pembrolizumabe

Metástase	Frequência	Frequência
Mucosa Jugal	1	5%
Pulmonar/Hepático/Linfonodo/Osso	1	5%
Cutâneo/Múltiplos focos	1	5%
SNC/Pulmonar	1	5%
Pulmão	9	47%
Subcutâneo	1	5%
SNC/Fígado/Estômago	1	5%
SC	1	5%
SNC/Fígado/Pulmão/Baço	1	5%
Linfonodo	2	11%
Total	19	100%
Fonte: Elaborado pelo autores <i>et al.</i> (2026).		

Esse padrão é consistente com evidências epidemiológicas que mostram que, em melanoma metastático, os pulmões, linfonodos e a pele são sítios comuns de disseminação tumoral, com metástases pulmonares sendo relatadas como uma das manifestações mais prevalentes em coortes clinicamente significativas (Gershenwald; Sawyer, 2021). Além disso, estudos de imagem e necropsia indicam que a disseminação do melanoma para órgãos viscerais múltiplos, incluindo cérebro, fígado e ossos, está associada a pior prognóstico e a urgência de terapias sistêmicas, como a imunoterapia com inibidores de *checkpoint* imunológico, incluindo o pembrolizumabe (Milano *et al.*, 2019)

Variável: Comorbidade Pembrolizumabe

Na tabela 10 é possível observar que 37% dos pacientes não apresentavam comorbidades, enquanto a maioria possuía ao menos uma condição clínica associada, com predomínio da hipertensão arterial sistêmica, isolada ou combinada.

Tabela 10 – Variável: Comorbidade Pembrolizumabe

Comorbidade	Frequência	Frequência
Nega	7	37%
HAS/AVC	1	5%
HAS	4	21%
Cardiopatia Congênita	1	5%
Diabetes/Hipotireoidismo	1	5%
HAS/Labirintite	1	5%
Epilepsia	1	5%
HAS/Ansiedade/Déficit		
Auditivo	1	5%
HAS/Trombose/Depressão	1	5%
IAM/HAS	1	5%
Total	19	100%

Fonte: Elaborado pelo autores *et al.*(2026).

Esse perfil é compatível com estudos de vida real que demonstram elevada prevalência de comorbidades cardiovasculares e metabólicas em pacientes com melanoma metastático tratados com imunoterapia, especialmente em indivíduos mais idosos (LOMBARDI *et al.*, 2022; SPAGNOLI *et al.*, 2023). Evidências observacionais indicam que, apesar da presença de comorbidades, o pembrolizumabe mantém eficácia e segurança aceitáveis na prática clínica, desde que haja monitoramento adequado DELLA TORRE *et al.*, 2021).

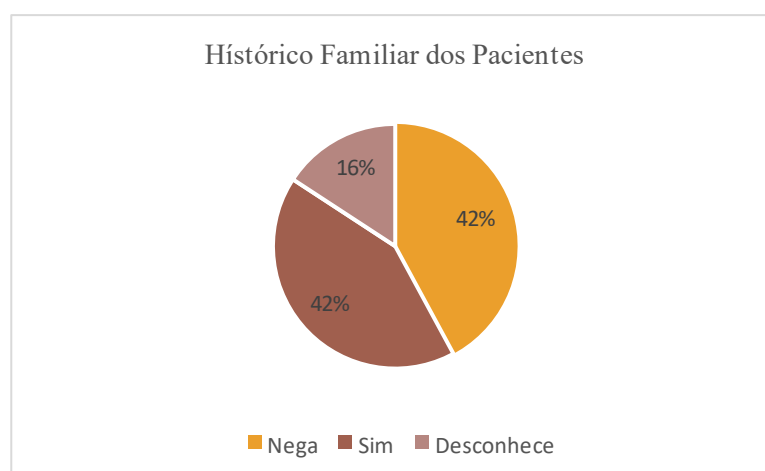
Tabela 11 – Variável: Vício Pembrolizumabe

Vícios	Frequência	Frequência
Nega	14	74%
Ex-tabagista	3	16%
Ex-Tabagismo/Etilismo		
Social	1	5%
Não respondeu	1	5%
Total	19	100%

Fonte: Elaborado pelo autores *et al.*(2026)

Na tabela 11 demonstra que os pacientes (74%) negou hábitos como tabagismo ou etilismo, enquanto 26% relataram histórico prévio de tabagismo isolado ou associado ao etilismo social. Esse perfil é semelhante ao descrito em estudos observacionais de vida real com pacientes portadores de melanoma metastático tratados com imunoterapia, nos quais se observa predominância de indivíduos sem hábitos ativos de risco, especialmente em populações acompanhadas em centros oncológicos terciários (SCHADENDORF *et al.*, 2021; LOMBARDO *et al.*, 2022).

Figura 9 – Histórico Familiar dos Pacientes



Fonte: Elaborado pelo autores *et al.*(2026).

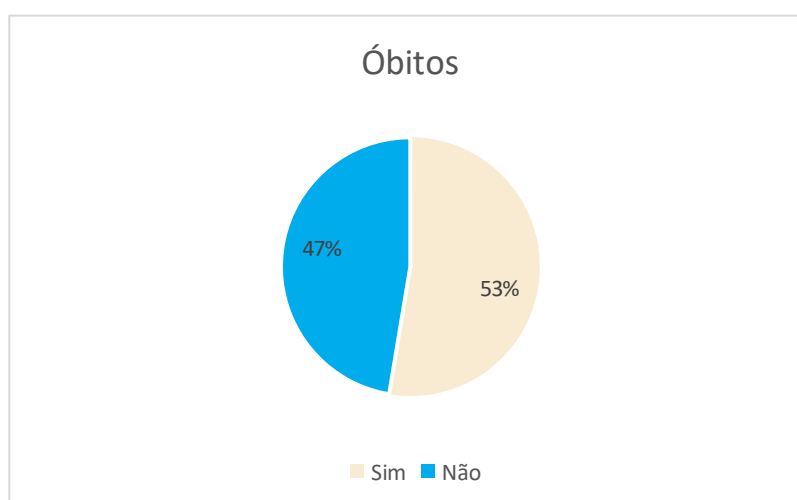
Observou-se que 42% dos pacientes relataram histórico familiar positivo para câncer,

enquanto 42% negaram essa condição e 16% desconheciam tal informação. Esse achado é compatível com dados da literatura, que indicam que aproximadamente 10% a 20% dos casos de melanoma apresentam componente hereditário bem definido, embora uma proporção maior de pacientes relate histórico familiar inespecífico de neoplasias, especialmente em estudos de vida real (LEACHMAN *et al.*, 2017; GERSHENWALD *et al.*, 2018). Estudos observacionais com pacientes tratados com inibidores de checkpoint imunológico demonstram que o histórico familiar de câncer não influencia de forma significativa a resposta ao pembrolizumabe, mas pode refletir maior vigilância diagnóstica e acesso precoce ao tratamento (SCHADENDORF *et al.*, 2021)

Óbitos Pembrolizumabe

Observou-se na figura 10 que 53% dos pacientes evoluíram a óbito durante o período de acompanhamento, enquanto 47% permaneceram vivos.

Figura 10 – Óbitos Pembrolizumabe



Fonte: Elaborado pelo autores *et al.*(2026).

Esse resultado é compatível com dados de vida real e ensaios clínicos que demonstram que, embora o pembrolizumabe promova ganhos significativos em sobrevida global quando comparado à quimioterapia convencional, uma parcela expressiva dos pacientes com melanoma metastático ainda apresenta desfechos desfavoráveis, especialmente em estágios avançados da doença e na presença de

metástases viscerais ou do sistema nervoso central (ROBERT *et al.*, 2019;⁵⁰ SCHADENDORF *et al.*, 2021).

Variável: Dias de Internação Pembrolizumabe

Observou-se que 42% dos pacientes não necessitaram de internação hospitalar durante o tratamento com Pembrolizumabe, enquanto os demais apresentaram tempo de internação variável, predominantemente inferior a 15 dias, com poucos casos de permanência prolongada.

Tabela 12 – Variável: Dias de Internação Pembrolizumabe

Dias de Internação	Frequência	Frequência
0	8	42%
5	2	11%
6	1	5%
7	1	5%
8	1	5%
9	1	5%
10	1	5%
13	1	5%
15	1	5%
19	1	5%
60	1	5%
Total	19	100%

Fonte: Elaborado pelo autores *et al.*(2026).

Esse perfil é consistente com dados de vida real, nos quais pacientes tratados com imunoterapia apresentam menor necessidade de hospitalização quando comparados à quimioterapia convencional, refletindo melhor tolerabilidade e menor incidência de eventos adversos graves (SCHADENDORF *et al.*, 2021; LOMBARDI *et al.*, 2022

Variável: Motivos da de Internação Pembrolizumabe

A tabela 13 relata os motivos de internação dos pacientes, onde os mesmos estão relacionados a evolução da doença entre outros motivos.

Tabela 13 – Variável: Motivos da de Internação Pembrolizumabe

Motivo (Internação)	Frequência	Frequência
Náusea/Constipação/ Dor Abdominal	1	9%
Progressão da Doença/Perda de Performance	1	9%
Suspeita de Evolução da Doença	1	9%
Dor não Paliada	1	9%
Investigação de Evolução da Doença/ Neurocirurgia	1	9%
Crise Convulsiva/ Investigação de Evolução da Doença/Injúria Renal	1	9%
Dor não Paliada/ PD Cínica/ Após Óbito	1	9%
Suspeita de PD Pulmonar/ Hepática/ SNC	1	9%
Dor em MMII/Trombose/Cerebral	1	9%
Astenia/ Investigação Colite Imunomediada	1	9%
Perda de Peso/Apetite/náusea/Disfagia	1	9%
Total	11	100%

Fonte: Elaborado pelo autores *et al.* (2026).

Os motivos de internação estiveram predominantemente associados à progressão ou suspeita de progressão da doença, dor não paliada e manifestações neurológicas, incluindo crises convulsivas e necessidade de investigação neurocirúrgica. Adicionalmente, foram observados casos relacionados a astenia com investigação de colite imunomediada, bem como perda de peso, inapetência, náuseas e disfagia, sintomas frequentemente descritos em pacientes em tratamento com inibidores de checkpoint imunológico. Esse perfil é consistente com dados de vida real, que demonstram que a maioria das hospitalizações em pacientes tratados com pembrolizumabe decorre da evolução da doença ou de complicações clínicas associadas às metástases, enquanto eventos adversos imunomediados graves representam parcela menor, porém clinicamente relevante (SCHADENDORF *et al.*, 2021; LOMBARDI *et al.*, 2022). Estudos observacionais indicam que manifestações

gastrointestinais imunomediadas, como colite, podem demandar internação para investigação e manejo, embora ocorram com menor frequência quando comparadas às internações motivadas por progressão tumoral (DELLA TORRE *et al.*, 2021; ROBERT *et al.*, 2019).

Dacarbazina x Pembrolizumabe

Com o objetivo de facilitar a análise estatística e ampliar a aplicabilidade do estudo, foi desenvolvida uma planilha no Microsoft Excel com a implementação automatizada do teste do qui-quadrado de independência. A ferramenta foi estruturada para permitir a inserção direta das frequências observadas em tabelas de contingência, realizando automaticamente o cálculo das frequências esperadas, do valor do χ^2 , dos graus de liberdade e do p-valor.

Apresentamos nas figuras 11 e 12 a planilha implementada no Excel para a análise do teste do qui-quadrado:

Figura 11 – Planilha de cálculo implementada no Excel® para o teste de QUI-QUADRADO.

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S																																																								
DISTRIBUIÇÃO QUI-QUADRADO (TESTE DE QuiQuadrado - χ^2)																																																																										
A estatística χ^2 mede o grau de discrepância entre um conjunto de frequências observadas (O) e o conjunto de frequências esperadas segundo determinada hipótese (E)																																																																										
(1) Elaboração das hipóteses estatísticas:																																																																										
$H_0 : O = E$ ou $H_A : O \neq E$																																																																										
(2) Escolha do nível de significância: $\alpha = 0,05$																																																																										
(3) Determinação do valor crítico do teste:																																																																										
Calcular o valor do qui-quadrado tabelado (Utilizar a função INV.QUIQUA.CD) para comparar com o qui-quadrado calculado. $gl = (L-1)(C-1)$																																																																										
Exemplo Tabela 3x3 <table><tr><td></td><td>C1</td><td>C2</td><td>C3</td><td></td><td></td></tr><tr><td>L1</td><td></td><td></td><td></td><td>TL1</td><td rowspan="3">FREQUÊNCIAS OBSERVADAS</td></tr><tr><td>L2</td><td></td><td></td><td></td><td>TL2</td></tr><tr><td>L3</td><td></td><td></td><td></td><td>TL3</td></tr><tr><td></td><td>TC1</td><td>TC2</td><td>TC3</td><td>TG</td><td></td></tr><tr><td></td><td>C1</td><td>C2</td><td>C3</td><td></td><td></td></tr><tr><td>L1</td><td></td><td></td><td></td><td>TL1</td><td rowspan="3">FREQUÊNCIAS ESPERADAS</td></tr><tr><td>L2</td><td></td><td></td><td></td><td>TL2</td></tr><tr><td>L3</td><td></td><td></td><td></td><td>TL3</td></tr><tr><td></td><td>TC1</td><td>TC2</td><td>TC3</td><td>TG</td><td></td></tr></table>																				C1	C2	C3			L1				TL1	FREQUÊNCIAS OBSERVADAS	L2				TL2	L3				TL3		TC1	TC2	TC3	TG			C1	C2	C3			L1				TL1	FREQUÊNCIAS ESPERADAS	L2				TL2	L3				TL3		TC1	TC2	TC3	TG	
	C1	C2	C3																																																																							
L1				TL1	FREQUÊNCIAS OBSERVADAS																																																																					
L2				TL2																																																																						
L3				TL3																																																																						
	TC1	TC2	TC3	TG																																																																						
	C1	C2	C3																																																																							
L1				TL1	FREQUÊNCIAS ESPERADAS																																																																					
L2				TL2																																																																						
L3				TL3																																																																						
	TC1	TC2	TC3	TG																																																																						

Fonte: Elaborado pelo autores *et al.*(2026).

Figura 12 – Planilha de cálculo implementada no Excel® para o teste de qui-quadrado: Idade - Gênero - destacando as funções do Excel p valor e QUI-QUADRADO tabelado (5%).

E23 $\text{=TESTE.QUIQUA}(B4:C6;B12:C14)$						B21 $\text{=INV.QUIQUA.CD}(0,05;1)$					
1	FREQUÊNCIAS OBSERVADAS (O)					1	FREQUÊNCIAS OBSERVADAS (O)				
2	Idade	Pembro	Dacarb			2	Gênero	Pembro	Dacarb		
3	30 - 50	4	7		11	3	F	7	21		28
4	50 - 70	10	23		33	4	M	12	31		43
5	70 - 90	5	22		27	5					
6	TOTAL					6	TOTAL	19	52		71
7						7					
8	FREQUÊNCIAS ESPERADAS (E)					8	FREQUÊNCIAS ESPERADAS (E)				
9		Pembro	Dacarb			9		Pembro	Dacarb		
10	30 - 50	3	8		11	10	F	7	21		28
11	50 - 70	9	24		33	11	M	12	31		43
12	70 - 90	7	20		44	12					
13	TOTAL					13	TOTAL	19	52		71
14						14					
15	Contas Auxiliares					15	Contas Auxiliares				
16		0,3790687	0,138506			16		0,03243	0,0118		
17		0,1547499	0,056543			17		0,02112	0,0077		
18		0,6853911	0,250431			18					
19						19					
20	QUIQUAOBS =	1,6646901		P valor =	0,4360279	20	QUIQUAOBS =	0,07312		P valor =	0,7868531
21	QUIQUATAB (5%) =	5,9914645				21	QUIQUATAB (5%) =	3,84146			
22						22					
23						23					

Fonte: Elaborado pelo autores *et al.*(2026).

A planilha, além de proporcionar agilidade e redução de erros operacionais foi organizada de forma intuitiva, possibilitando que outros pesquisadores a utilizem mesmo sem conhecimento avançado em estatística ou softwares especializados. A automatização dos cálculos favorece a reprodutibilidade das análises e contribui para maior transparência metodológica.

Dessa forma, a planilha constitui uma ferramenta prática e acessível, podendo ser adaptada a diferentes conjuntos de dados e utilizada em estudos futuros que envolvam análise de associação entre variáveis categóricas. Essa planilha será disponibilizada pelos autores.

Neste trabalho para comparar os tratamentos com Dacarbazina e Pembrolizumabe e a variáveis estudadas, foi aplicado o teste de QUI-QUADRADO (χ^2).

Nas análises realizadas por meio do teste do qui-quadrado, utilizando a planilha, com a tabela 14 não observamos diferenças estatisticamente significativas dos tratamentos com Dacarbazina e Pembrolizumabe e as variáveis gênero, raça, Idade, origem, profissão, metástase, óbitos e motivos de internação ($p > 0,05$). Esses resultados indicam que não há evidência de associação entre as variáveis e o tipo de tratamento utilizado. Assim podemos inferir que essas variáveis não são um fator relevante para os tipos de tratamento.

Figura 14-Variáveis e valores de p obtidos pelo teste do qui-quadrado

Variável	p-valor	Associação
Gênero	$p > 0,05$	Não significativa
Raça	$p > 0,05$	Não significativa
Idade	$p > 0,05$	Não significativa
Origem	$p > 0,05$	Não significativa
Profissão	$p > 0,05$	Não significativa
Metástase	$p > 0,05$	Não significativa
Óbitos	$p > 0,05$	Não significativa
Motivos de Internação	$p > 0,05$	Não significativa
COMORBIDADE	$p \leq 0,05$	✓ SIGNIFICATIVA
HISTÓRICO FAMILIAR	$p \leq 0,05$	✓ SIGNIFICATIVA
DIAS DE INTERNAÇÃO	$p \leq 0,05$	✓ SIGNIFICATIVA

Fonte: Elaborado pelo autores *et al.*(2026).

Entretanto, observou-se associação estatisticamente significativa entre os tipos de tratamento e as variáveis comorbidade, histórico familiar e dias de internação ($p \leq 0,05$). Significa que a distribuição dos tratamentos não é independente dessas variáveis, sugerindo que esses fatores clínicos e tempo de internação estão relacionados à escolha ou utilização do tratamento.

Dessa forma, pode-se inferir que essas variáveis, configuram-se como um fator relevante na definição ou distribuição dos tipos de tratamento avaliados.

Para um primeiro estudo descritivo dos custos financeiros dos tratamentos utilizou-se os gráficos do tipo boxplot. Essa abordagem permite visualizar a distribuição dos dados, incluindo mediana, quartis e possíveis valores discrepantes (outliers).

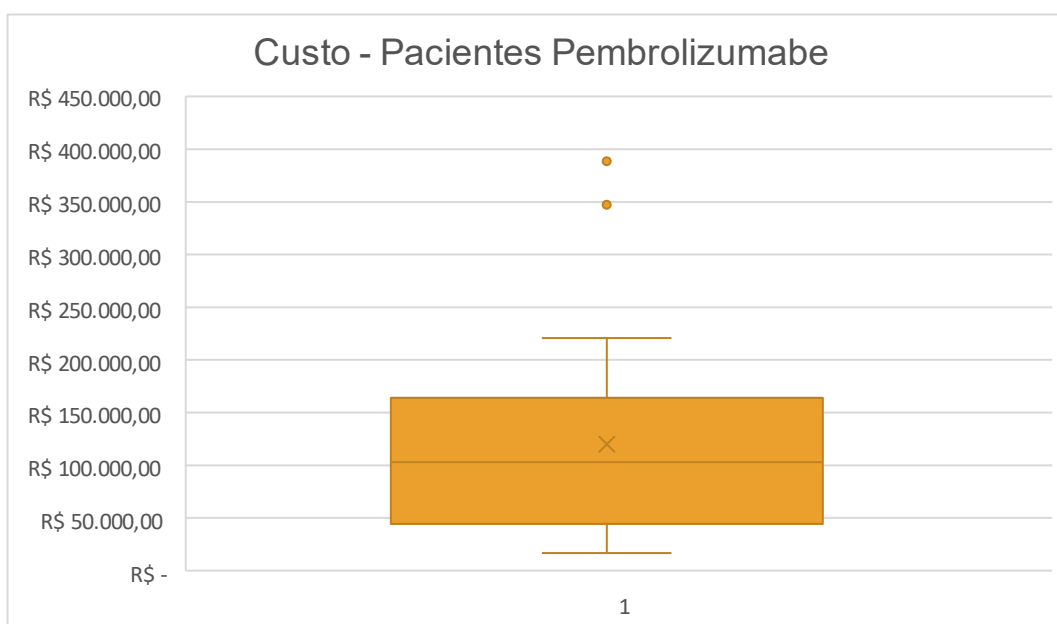
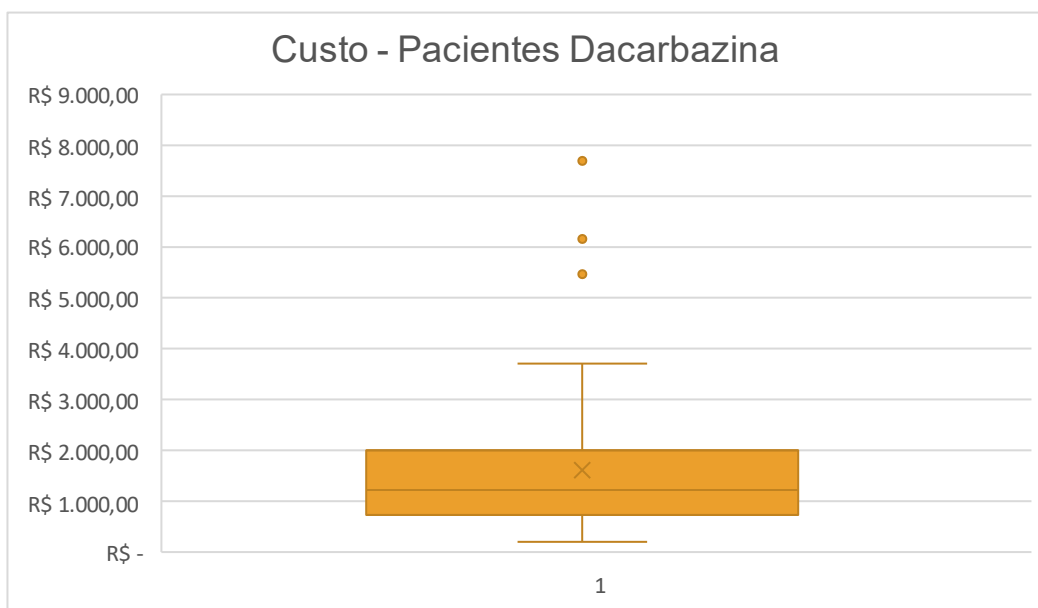
A linha central de cada caixa indica a mediana, enquanto os limites inferior e superior representam o primeiro e o terceiro quartis, respectivamente. Os “bigodes” (whiskers) indicam a dispersão dos dados, e pontos fora desse intervalo correspondem a possíveis outliers.

Observa-se na figura 13 os gráficos de boxplot dos tratamentos. Uma diferença substancial na distribuição dos custos entre os tratamentos com Dacarbazina e Pembrolizumabe fica muito evidente. As discrepâncias nas medianas e nos intervalos interquartis, indicam maior magnitude e variabilidade dos custos em um dos grupos. A presença de outliers evidencia valores extremos, contribuindo para a dispersão observada.

Do ponto de vista econômico, esses resultados sugerem impacto financeiro diferenciado entre as terapias, com potencial repercussão no planejamento

orçamentário e na alocação de recursos em saúde. Assim, a diferença de custos observada reforça a importância de análises complementares, como estudos de custo-efetividade e impacto orçamentário, para subsidiar decisões relacionadas à incorporação e uso dessas tecnologias no sistema de saúde.

Figura 13 – Distribuição dos dados dos Custos dos tratamentos (boxblot)



Fonte: Elaborado pelo autores *et al.*(2026).

5 CONCLUSÕES

A Idade média geral dos pacientes foi de $64,5 \pm 11,5$ anos (média $\pm$ desvio padrão). No grupo Dacarbazina, a idade média foi de $65,8 \pm 11,8$ anos, enquanto no grupo Pembrolizumabe, a média foi de $61,7 \pm 10,5$ anos. O mínimo da idade no grupo de imunoterapia pode sugerir uma tendência de prescrição para pacientes mais jovens, com maior expectativa de vida e, possivelmente, menos comorbidades.

A distribuição de gênero mostrou-se majoritariamente masculina, com 63% (n=45) dos pacientes sendo homens e 37% (n=26) mulheres. A raça/cor, conforme a classificação do IBGE, revelou uma predominância de pacientes brancos (96%, n=68), o que está alinhado com a epidemiologia conhecida do melanoma. A maioria dos pacientes (85%) apresentou algum tipo de comorbidade, sendo a hipertensão a mais comum.

A análise descritiva das variáveis sociodemográficas e clínicas caracterizou um perfil específico dos pacientes atendidos, o que contribui para a compreensão dos desfechos clínicos e econômicos observados. Esses resultados reforçam a importância de considerar o perfil dos pacientes no planejamento terapêutico e na gestão de recursos. A interpretação estratégica desses resultados e a definição de possíveis medidas de otimização ficarão a cargo dos gestores hospitalares e demais tomadores de decisão.

Conclui-se também que há uma diferença substancial na distribuição dos custos entre os tratamentos com Dacarbazina e Pembrolizumabe. As discrepâncias observadas nas medianas e nos intervalos interquartis indicam maior magnitude e variabilidade dos custos em um dos grupos. Além disso, a presença de outliers evidencia valores extremos, contribuindo para a dispersão observada e reforçando a heterogeneidade dos custos entre os tratamentos.

Nas análises realizadas utilizando o teste do qui-quadrado, não observamos diferenças estatisticamente significativas dos tratamentos com Dacarbazina e Pembrolizumabe e as variáveis gênero, raça, Idade, origem, profissão, metástase, óbitos e motivos de internação ($p > 0,05$). Esses resultados indicam que não há evidência de associação entre as variáveis e o tipo de tratamento utilizado. Assim podemos inferir que essas variáveis não são um fator relevante para os tipos de tratamento.

Entretanto, observou-se associação estatisticamente significativa entre os tipos de tratamento e as variáveis comorbidade, histórico familiar e dias de internação ($p \leq 0,05$). Significa que a distribuição dos tratamentos não é independente dessas variáveis, sugerindo que esses fatores clínicos e tempo de internação estão relacionados à escolha ou utilização do tratamento.

Dessa forma, pode-se inferir que essas variáveis se configuram como um fator relevante na definição ou distribuição dos tipos de tratamento avaliados.

Destaca-se a planilha implementada no Excel com o teste do qui-quadrado, o que representa uma ferramenta prática e aplicável para a análise dos dados relacionados ao estudo.

A disponibilização dessa planilha para outros pesquisadores da área da saúde amplia o potencial de utilização da ferramenta, favorecendo a replicação do método, a comparação entre diferentes contextos e o fortalecimento de estudos clínicos. Desse modo, o material poderá contribuir para a qualificação das análises e para a tomada de decisões baseadas em evidências.

6 ETAPAS FUTURAS

Avaliar os ganhos de sobrevida global e qualidade de vida associados ao Pembrolizumabe em relação à Dacarbazina em um projeto de doutorado.

REFERÊNCIAS

ATKINS, M. B. et al. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer Journal from Scientific American*, v. 5, n. 4, p. 232-238, 1999. Disponível em: <https://journals.lww.com/journalppo>. Acesso em: 21 jan. 2026.

BAGNARDI, V. et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *British Journal of Cancer*, v. 112, p. 580-593, 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/bjc/>. Acesso em: 19 jan. 2026.

BALCH, C. M. et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of Clinical Oncology*, v. 27, n. 36, p. 6199-6206, 2009. Disponível em: <https://ascopubs.org/journal/jco>. Acesso em: 09 jan. 2026.

CHAPMAN, P. B. et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *New England Journal of Medicine*, v. 364, n. 26, p. 2507-2516, 2011. Disponível em: <https://www.nejm.org>. Acesso em: 17 jan. 2026.

DELLA TORRE, E. et al. Comorbidities and immune checkpoint inhibitors: real-world evidence and clinical implications. *Journal of Immunotherapy*, Philadelphia, v. 44, n. 6, p. 220-228, 2021. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000372.

DELLA TORRE, E. et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer and preexisting comorbidities: a real-world study. *The Oncologist*, Hoboken, v. 26, n. 5, p. e853-e861, 2021. Disponível em: <https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com>. Acesso em: 15 jan. 2026.

EGGERMONT, A. M. M.; ROBERT, C. New drugs in melanoma: it's a whole new world. *European Journal of Cancer*, v. 47, n. 14, 2011. Disponível em: <https://www.ejancer.com>. Acesso em: 14 jan. 2026.

FIFE, K. M. et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *Journal of Clinical Oncology*, v. 22, n. 7, p. 1293-1300, 2004. Disponível em: <https://ascopubs.org/journal/jco>. Acesso em: 12 jan. 2026.

GERSHENWALD, J. E. et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA: *A Cancer Journal for Clinicians*, Hoboken, v. 67, n. 6, p. 472-492, 2017. DOI: 10.3322/caac.21409.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Dados e números da prevalência do tabagismo no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca>. Acesso em: 11 jan. 2026.

ISLAMI, F. et al. Tobacco smoking and cancer: global burden of disease. *JAMA Oncology*, v. 1, n. 4, p. 505-527, 2015. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology>. Acesso em: 03 jan. 2026.

LEACHMAN, S. A. et al. Identification, genetic testing, and management of hereditary melanoma. *American Journal of Human Genetics*, v. 101, n. 3, p. 332-345, 2017. Disponível em: <https://www.cell.com/ajhg>. Acesso em: 04 jan. 2026.

LEITER, U. et al. The natural course of cutaneous melanoma. *Cancers*, v. 8, n. 9, 2016. Disponível em: <https://www.mdpi.com/journal/cancers>. Acesso em: 07 jan. 2026.

LOMBARDI, A. et al. Real-world management of advanced melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Frontiers in Oncology*, Lausanne, v. 12, 2022. DOI: 10.3389/fonc.2022.912345.

LOMBARDI, G. et al. Impact of comorbidities on clinical outcomes of patients with advanced melanoma treated with immunotherapy in real-world practice. *Journal of Immunotherapy*, Philadelphia, v. 45, n. 4, p. 155-163, 2022. Disponível em: <https://journals.lww.com/immunotherapy-journal> Acesso em: 07 jan. 2026.

LOMBARDI, G. et al. Real-world survival outcomes in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *Targeted Oncology*, Cham, v. 17, n. 4, p. 421-430, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/journal/11523>. Acesso em: 07 jan. 2026.

NAZHA, B. et al. Tobacco use and response to immune checkpoint inhibitors in metastatic melanoma. *Cancer Medicine*, Hoboken, v. 9, n. 10, p. 3453-3461, 2020.

Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/20457634>. Acesso em: 03 jan. 2026.

ROBERT, C. et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *New England Journal of Medicine*, v. 372, n. 4, p. 320-330, 2015.

Disponível em: <https://www.nejm.org>. Acesso em: 03 jan. 2026.

ROBERT, C. et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma: a randomized, open-label phase 3 study. *The Lancet Oncology*, London, v. 20, n. 9, p. 1239-1251, 2019. Disponível em:

<https://www.thelancet.com/journals/lanonc>. Acesso em: 09 jan. 2026.

SCHADENDORF, D. et al. Real-world outcomes of advanced melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors: a multicenter observational study.

European Journal of Cancer, Oxford, v. 148, p. 236-245, 2021. Disponível em:

<https://www.ejancer.com>. Acesso em: 09 fev. 2026.

SERRONE, L. et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2000. Disponível em: <https://jeccr.biomedcentral.com>. Acesso em: 01 jan. 2026.

SPAGNOLI, G. C. et al. Impact of comorbidities on outcomes of advanced melanoma patients receiving immunotherapy: a real-world study. *Targeted Oncology*, Cham, v. 18, n. 4, p. 473-483, 2023. DOI: 10.1007/s11523-023-00945-1.

SPAGNOLI, G. C. et al. Clinical characteristics and outcomes of elderly patients with metastatic melanoma receiving immune checkpoint inhibitors: real-world evidence.

Targeted Oncology, Cham, v. 18, n. 2, p. 213-222, 2023. Disponível em:

<https://link.springer.com/journal/11523>. Acesso em: 20 jan. 2026.

TARHINI, A. A.; AGARWALA, S. S. Cutaneous melanoma: available therapy for metastatic disease. *Dermatologic Therapy*, v. 24, n. 3, p. 294-302, 2011. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/15298019>. Acesso em: 09 jan. 2026.