



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL**

**CAMPUS DE CHAPECÓ**

**CURSO DE MEDICINA**

**FLÁVIA MEDEIROS DUTRA REIS**

**RENAN MARTINELLI LEONEL**

**ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA A PACIENTES ONCOLÓGICOS EM USO DE  
ANTICORPOS MONOCLONAIS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO OESTE DE  
SANTA CATARINA**

**CHAPECÓ**

**2020**

**FLÁVIA MEDEIROS DUTRA REIS**

**RENAN MARTINELLI LEONEL**

**ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA A PACIENTES ONCOLÓGICOS EM USO DE  
ANTICORPOS MONOCLONAIS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO OESTE DE  
SANTA CATARINA**

Trabalho de Curso apresentado como pré-requisito para ingressar no internato médico do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul.

Orientadora: Prof. Dra. Gabriela Gonçalves de Oliveira

Co-orientador: Daniel Andolfatto

**CHAPECÓ**

**2020**

**Flávia Medeiros Dutra Reis**

**Renan Martinelli Leonel**

*acadêmicos(as)*

**Assistência Farmacêutica a pacientes oncológicos em uso de anticorpos  
monoclonais em um hospital de referência do Oeste de Santa Catarina**

*Título do trabalho*

Trabalho de curso de graduação apresentado como requisito para obtenção de aprovação  
no respectivo componente da grade do curso de Medicina da Universidade Federal da  
Fronteira Sul - *campus* Chapecó.

Orientador(a): **Prof<sup>(a)</sup>. Dra. Gabriela Gonçalves de Oliveira**

Este trabalho de curso foi defendido e aprovado pela banca em: 26/10/2020

BANCA EXAMINADORA



---

**Prof<sup>(a)</sup>. Dra Gabriela Gonçalves de Oliveira**

**Prof<sup>(a)</sup>. Dra. Daniela Zanini**

**Prof<sup>(o)</sup>. Esp. Daniel Andolfatto**

## RESUMO

**Introdução:** O aumento da incidência de câncer, relacionado a questões como mudanças nos hábitos de vida, perfil demográfico e aumento da expectativa de vida, levanta uma série de questionamentos sobre novos tratamentos e seu impacto, tanto na qualidade / prognóstico do paciente, quanto no custo ao sistema público de saúde. O presente estudo visa caracterizar a assistência farmacêutica no uso de anticorpos monoclonais principalmente relacionado aos efeitos adversos e a via de aquisição dessas medicações.

**Objetivos:** Descrever a utilização de imunobiológicos no que tange à forma de aquisição, regulação e judicialização, efeitos adversos e causas de interrupção da terapia. Além da caracterização dos pacientes com câncer e das principais neoplasias e anticorpos monoclonais utilizados nos tratamentos desses pacientes.

**Metodologia:** O estudo é do tipo transversal retrospectivo, por meio da consulta a dados dos prontuários nos setores de Oncologia e Farmácia Hospitalar, do período de 1 de agosto de 2017 até 31 de julho de 2019, na Associação Lenoir Vargas Ferreira - Hospital Regional do Oeste - Chapecó-SC, sendo a amostra composta por 169 pacientes.

**Resultados:** A população estudada foi majoritariamente feminina (n=115). As principais neoplasias encontradas foram de mama (n=64, 36,16%), linfomas (n=53, 29,94%) e melanoma múltiplo de plasmócito/ plasmocitoma (n=25, 14,12%). Os mABs mais utilizados foram o trastuzumabe (n=65, 35,71%) e rituximabe (n=54, 29,67%). Foram observadas quatro formas de aquisição dos fármacos, sendo via SUS (n=110, 60,44%) e judicial (n=65, 35,71%) as de maior porcentagem. 60,3% dos pacientes não apresentaram efeito adverso à terapia, mas dentre os que apresentaram os principais foram vômitos e náuseas, astenia, diarreia, dor, neutropenia e mucosite. Efeitos adversos/ toxicidade (n=15), falta de medicamento (n=11) e atraso na liberação (n=10) são as causas mais comuns de interrupção do tratamento.

**Conclusão:** A seletividade das terapias com mABs faz com que os efeitos adversos sejam minimizados ou até extintos, o que, associado ao aumento de sobrevida, justifica seu uso. Os mABs não disponibilizados pelo SUS são demandados pela população, que recorrem a medidas judiciais para conseguirem seu tratamento pela União, estado ou município. Essa forma de aquisição implica em questionamentos relacionados ao privilégio financeiro de alguns, o que os favorece na obtenção de tais medicamentos. Isso justifica a importância de políticas públicas incentivarem a comunidade médica, científica, social e jurídica a enviarem revisões com evidências clínicas à CONITEC para aprovar a incorporação de novas tecnologias em saúde no SUS.

**Palavras-chave:** Neoplasias; Anticorpos monoclonais; Efeitos adversos; Judicialização da saúde.

## ABSTRACT

**Introduction:** The increase in the incidence of cancer, related to issues such as changes in lifestyle, demographic profile and increased life expectancy, raises a series of questions about new treatments and their impact, both on the quality / prognosis of the patient and on the cost to the Public Health System. The present study aims to characterize pharmaceutical assistance in the use of monoclonal antibodies, mainly related to adverse effects and the route of acquisition of these medications.

**Objectives:** To describe the use of immunobiologicals with regard to the form of acquisition, regulation and judicialization, adverse effects and causes of interruption of therapy. In addition to the characterization of cancer patients and the main neoplasms and monoclonal antibodies used in the treatment of these patients.

**Methods:** The study is a retrospective cross-sectional study, by consulting data from medical records in the sectors of Oncology and Hospital Pharmacy, from the period from August 1, 2017 to July 31, 2019, at Associação Lenoir Vargas Ferreira - Hospital Regional do Oeste - Chapecó-SC, with the sample consisting of 169 patients.

**Results:** The studied population was mostly female (n = 115). The main neoplasms found were breast (n = 64, 36.16%), lymphomas (n = 53, 29.94%) and multiple plasmacytoma / plasmacytoma melanoma (n = 25, 14.12%). The most used mABs were trastuzumab (n = 65, 35.71%) and rituximab (n = 54, 29.67%). Four forms of drug acquisition were observed, with SUS (n = 110, 60.44%) and judicial (n = 65, 35.71%) being those with the highest percentage 60.3% of the patients had no adverse effect on therapy, but among those who did, the main ones were vomiting and nausea, asthenia, diarrhea, pain, neutropenia and mucositis. Adverse effects / toxicity (n = 15), lack of medication (n = 11) and delay in release (n = 10) are the most common causes of treatment interruption.

**Conclusion:** The selectivity of therapies with mABs causes adverse effects to be minimized or even extinguished, which, together with increased survival, justifies their use. MABs not made available by SUS are demanded by the population, who resort to judicial measures to obtain their treatment by the Union, state or municipality. This form of acquisition implies questions related to the financial privilege of some, which favors them in obtaining such drugs. This justifies the importance of public policies to encourage the medical, scientific, social and legal community to send reviews with clinical evidence to CONITEC to approve the incorporation of these technologies in SUS.

**Key-words:** Neoplasms; Monoclonal Antibodies; Adverse Reactions; Health's Judicialization.

## SUMÁRIO

|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b> | <b>5</b>  |
| <b>2 METODOLOGIA.....</b> | <b>9</b>  |
| <b>3 RESULTADOS .....</b> | <b>11</b> |
| <b>4 DISCUSSÃO .....</b>  | <b>16</b> |
| <b>5 CONCLUSÃO.....</b>   | <b>21</b> |
| <b>REFERÊNCIAS .....</b>  | <b>22</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

Um dos mecanismos de defesa do organismo humano é a criação de anticorpos. Esses são compostos proteicos que se ligam a uma proteína específica de uma célula alvo chamada antígeno. Os anticorpos circulam no corpo humano até encontrar um antígeno específico, de modo a provocar uma sinalização para estimular outras células a destruírem o alvo<sup>1-3</sup>.

Os chamados anticorpos monoclonais são compostos criados em laboratório que têm um alvo específico contra antígenos tumorais. Desse modo, para sua criação, necessita-se de um antígeno específico que seja capaz de ser identificado por um anticorpo, sintetizando essa molécula para atacar o tumor<sup>1-3</sup>. No entanto, um problema visualizado na terapia antitumoral com anticorpos é o aumento de variantes com respectiva perda de antígenos conhecidos que seriam atacados pelo medicamento. Uma das alternativas já utilizada é o uso de coquetéis de anticorpos para diferentes antígenos<sup>2</sup>.

Os anticorpos monoclonais (mABs-monoclonal antibodies) são caracterizados de acordo com sua estrutura biológica, são resumidos em quatro, de modo geral, são eles: murinos (ou camundongo total); quimérico; humanizado; e humano total. Os anticorpos que apresentam o sufixo -omabe são provenientes de camundongos, apresentando imunogenicidade em humanos (produção de anticorpos contra o anticorpo monoclonal). A solução dessa imunogenicidade está nos compostos com sufixo -ximabe, os anticorpos quiméricos. Eles apresentam uma combinação de proteínas humanas e de camundongos. Os humanizados são pequenas partes de proteínas de camundongos anexadas às proteínas humanas, eles recebem o sufixo -zumabe. Por fim, os avanços na ciência estão permitindo a criação de anticorpos totalmente humanos, o que reduz (e quase extingue) a imunogenicidade, sendo seu sufixo -umabe<sup>1,3</sup>.

Existem dois tipos de terapias envolvidas com esses anticorpos: a terapia alvo e a imunoterapia. A primeira diz respeito a anticorpos que se ligam a antígenos específicos do tumor para atacá-lo. Assim, os mecanismos utilizados para atacar o tumor são os mesmos utilizados para atacar microorganismos, como opsonização, fagocitose, ativação de complemento e citotoxicidade celular dependente de anticorpos. A segunda tem um

papel de fortalecer o sistema imune do doente para que ele seja capaz de combater as células patogênicas com maior eficácia<sup>1,2</sup>.

Os três tipos de mABs utilizados atualmente são os isolados (naked), os conjugados e o bioespecífico (tradução livre)<sup>1</sup>. Os mais comuns são os isolados. Eles não apresentam nenhuma droga ou material radioativo acoplados a eles. Alguns exemplos são o alemtuzumabe e trastuzumabe. Os conjugados são os combinados com algum quimioterápico ou material radioativo, sendo alguns exemplos o ibritumumabe, rituximabe e o brentuximabe<sup>1,4</sup>. Os biospecíficos apresentam em sua formulação partes de dois anticorpos monoclonais diferentes. Desse modo, eles podem atacar duas proteínas diferentes ao mesmo tempo, sendo um deles o blinatumumabe<sup>1</sup>.

Existem 14 mABs utilizados no Brasil como antineoplásicos: nivolumabe, ipilimumabe, brentuximabe vedotina, bevacizumabe, ramucirumabe, cetuximabe, nimotuzumabe, panituzumabe, rituximabe, obinutuzumabe, ofatumumabe, pertuzumabe, trastuzumabe e trastuzumabe entasina. Os principais tumores tratados por esses medicamentos são colorretal, pulmão, mama, células renais, ovário, tuba uterina e peritoneal, colo do útero, gástrico, cabeça e pescoço e melanoma<sup>5</sup>. Como efeitos colaterais, os mais documentados são febre, calafrio, astenia, cefaleia, náusea, vômito, diarreia, hipotensão arterial, rash cutâneo e reação de hipersensibilidade<sup>1,6-9</sup>. Mesmo com a presença desses efeitos, a sobrevida dos pacientes portadores de cânceres é, de modo geral, maior com a utilização desses medicamentos em relação aos que não os utilizam, às vezes inclusive em monoterapia<sup>10</sup>.

São diversos os alvos moleculares dos diferentes anticorpos monoclonais. Aqui, iremos nos ater aos anticorpos presentes no estudo. O bevacizumabe se liga ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), neutralizando-o, o que previne associações com receptores endoteliais, como Flt-1 e KDR<sup>11</sup>. O trastuzumabe se liga ao HER-2, de modo a desencadear uma citotoxicidade celular dependente de anticorpos, inibindo a proliferação de células com hiperexpressão de HER-2<sup>12</sup>. O pertuzumabe também apresenta um alvo no receptor HER-2, inibindo a dimerização e a sinalização a jusante de HER<sup>13</sup>. O bortezumibe inibe proteassomos de modo reversível, de modo específico, ele inibe a atividade da quimotripsina-like no proteassomo 26S, ativando cascatas de sinalização, paralisa o ciclo celular e promove apoptose<sup>14</sup>. O brentuximabe apresenta três

componentes direcionados à CD30, promovendo a interrupção do ciclo celular (fase G2/M) e apoptose<sup>15</sup>. O cetuximabe se liga especificamente ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, HER1, c-ErbB-1) e inibe competitivamente a ligação do fator de crescimento epitelial (EGF) e outros ligantes. A ligação ao EGFR bloqueia a fosforilação e ativação do receptor associado a quinases, induzindo apoptose, inibindo o crescimento celular, e reduz a produção da matriz de metaloproteinase e fator de crescimento endotelial vascular<sup>16</sup>. O daratumumabe age diretamente contra a CD38, que é uma glicoproteína extremamente expressa em células de mieloma. Com essa ligação à CD38, o anticorpo induz apoptose celular por meio de vários mecanismos, como citotoxicidade celular mediada por anticorpo e citotoxicidade dependente de complemento<sup>17</sup>. O nivolumabe inibe seletivamente a atividade da proteína de morte celular programada 1 (PD-1) pela ligação do receptor de PD-1 bloqueando a ligação entre PD-L1 e PD-L2<sup>18</sup>. O panitumumabe também se liga especificadamente ao EGFR, HER1 e c-ErbB-1 e inibe competitivamente o EGF<sup>19</sup>. Por fim, o rituximabe age contra CD20, que está relacionada a regulação da iniciação do ciclo celular<sup>20</sup>.

Um dos maiores problemas na utilização desses medicamentos é o alto custo, por isso diversos mABS não se encontram disponíveis na RENAME e conseqüentemente no SUS. Desse modo, a judicialização representa uma possibilidade, mesmo que onerosa, para a resolução desse problema. Em dez anos, houve um aumento de quase 5.000% nos gastos com judicialização no Brasil. Em valores, esse gasto subiu de R\$ 26 milhões para mais de R\$ 1,325 bilhão entre 2007 e 2016<sup>21</sup>. Em 2017, 95,7 mil demandas relacionadas à saúde começaram a tramitar no judiciário, e nesse mesmo ano houve uma redução de 6% de processos entrando na justiça nacional<sup>22</sup>. Os antineoplásicos são os mais procurados nos processos de judicialização em alguns estados<sup>23-25</sup> e os anticorpos monoclonais se mostram em segundo lugar das demandas, em um estudo do estado do Pernambuco<sup>26</sup>. Como alguns dos anticorpos monoclonais não são contemplados pelo RENAME<sup>27</sup>, a taxa de judicialização nessa classe de medicamentos é alta, sendo de 35,47% em nosso estudo, tendo alguns anticorpos 100% de judicialização.

Este estudo tem como objetivo descrever a utilização de imunobiológicos no que tange à forma de aquisição, regulação e judicialização, efeitos adversos (comparando com os descritos em literatura) e motivos da interrupção da terapia. Além da

caracterização dos pacientes com câncer (perfil sociodemográfico, clínico, laboratorial) e as principais neoplasias e anticorpos monoclonais utilizados nos tratamentos desses pacientes oncológicos provenientes do Hospital Regional do Oeste (HRO), SC, no período de agosto de 2017 a julho de 2019.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo transversal retrospectivo. Foi realizada a coleta de dados dos prontuários nos setores de Oncologia e Farmácia Hospitalar do período de 1 de agosto de 2017 até 31 de julho de 2019 na Associação Lenoir Vargas Ferreira - Hospital Regional do Oeste - Chapecó-SC.

Os prontuários eram digitais, de modo em que os dados foram colhidos nas dependências do hospital em horários combinados previamente com a equipe, sendo necessária criação de login e capacitação para os pesquisadores, ambos realizados pela própria instituição. Foram coletados os seguintes parâmetros nos prontuários: nome, idade, sexo e atividade laboral para perfil da amostra; CID da neoplasia, ano de diagnóstico, protocolos quimioterápicos utilizados, terapia adjuvante e neoadjuvante e os anticorpos monoclonais utilizados; para análise dos anticorpos de forma individual, analisamos a forma de aquisição (SUS, particular, judicial e outros), intercorrências da terapia, intercorrências da administração parenteral e motivo da interrupção do fornecimento. Os dados foram coletados por meios de instrumentos próprios, que se constituem em tabelas de excel e Microsoft 365.

Os critérios de inclusão são: pacientes com neoplasias sólidas e/ou hematológicas, entre pacientes internados, ambulatoriais e falecidos, em tratamento oncológico com uso de anticorpos monoclonais.

O tamanho de amostra calculado pela fórmula  $n = [EDFF * Np(1-p)] / [(d^2 / Z^2_{1-\alpha/2} * (N-1) + p * (1-p)]$ , sendo n o valor da amostra, EDFF o efeito de desenho (1), N o tamanho da população (302), p a frequência hipotética do fator do resultado na população (27%) e o d é o limite de confiança (5%). O cálculo foi realizado pelo programa OpenEpi.

Devido ao trastuzumabe ser o anticorpo mais prevalente, pela dificuldade de encontrar estudos semelhantes e pelos os efeitos adversos da terapia serem um dos principais temas abordados nesse estudo, foi utilizado o para a frequência hipotética do cálculo amostral o percentual de efeitos adversos encontrados na terapia com trastuzumabe no seguinte estudo, "Trastuzumab induces gastrointestinal side effects in

HER2-overexpressing breast cancer patients”<sup>28</sup>. Nesse caso, foi observada uma incidência de 27% de efeitos colaterais, valor utilizado para o cálculo.

Visando a representatividade dos dez anticorpos monoclonais na amostra, primeiramente foi calculada a porcentagem de cada anticorpo na população de usuários de mABs e em seguida usada essa porcentagem para determinar o número de pacientes de cada anticorpo para a amostra. Os pacientes foram, então, agrupados por medicamento, em ordem alfabética, sendo numerados em ordem crescente e cada grupo iniciando do número 1. Em seguida, foi realizado o sorteio para a inclusão dos participantes da pesquisa, com o uso da ferramenta números aleatórios disponível na página eletrônica Openepi. Na página eletrônica foram inseridos nos campos correspondentes o primeiro e o último número para cada um dos grupos de anticorpos e o total de números aleatórios a serem gerados, de acordo com o n final calculado para cada grupo de anticorpos.

Essa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Fronteira Sul sob o parecer nº 3.997.777 em 29 de abril de 2020.

### 3 RESULTADOS

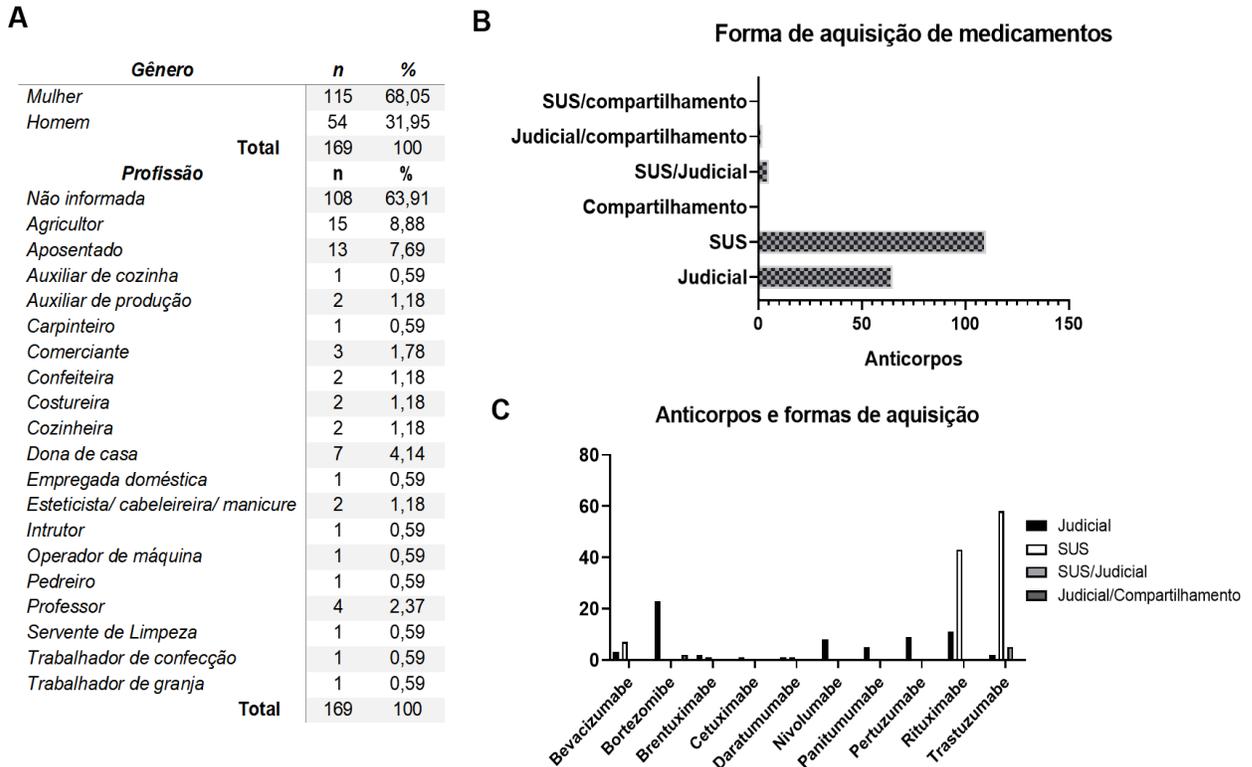
A população encontrada no período estudado foi de 302, tendo uma amostra mínima de 152. No entanto, para o presente estudo, foram analisados 169 prontuários.

Dentre os dados demográficos encontrados, a figura 1A apresenta uma população estudada de 169 pacientes, com uma prevalência de pacientes femininos (115), representando 68,05%. Devido ao mal preenchimento, 108 (63,91%) dos prontuários não continham informação sobre a atividade laboral da população estudada, sendo que, dentre as informadas, a profissão de agricultor foi a principal (8,88%) e em segundo lugar os aposentados (7,69%).

Como descrito na Figura 1B, a principal forma de aquisição dos medicamentos estudados foi pela via Sistema Único de Saúde (SUS), um total de 110 anticorpos, representando 60,44% dentre os 182 mABs vistos no estudo. A via judicial foi a segunda mais prevalente, com 65 mABs (35,71%), e em terceiro e quarto, SUS/judicial e judicial/compartilhamento, respectivamente. Estas formas mistas de aquisição foram observadas em 3,85% dos anticorpos, sendo 2,75% na aquisição via SUS e judicial, ocorrido no trastuzumabe, e 1,1% na forma mista entre judicial e compartilhamento, no bortezomibe.

Na figura 1C, nota-se que os principais mABs encontrados foram o trastuzumabe (n= 65) e o rituximabe (n= 54), ambos distribuídos principalmente pelo SUS. Outro anticorpo que a principal forma de aquisição se deu por essa via foi o bevacizumabe. É sabido que esse anticorpo monoclonal não é incorporado ao SUS atualmente, o que sugere um possível erro de coleta, interpretação ou preenchimento dos prontuários. Em relação à judicialização, os fármacos em que corresponde a maioria são cetuximabe, nivolumabe, panitumumabe, pertuzumabe, bortezomibe e brentuximabe, destacando-se os quatro primeiros com índice de judicialização de 100% e o bortezomibe com 92% de judicialização. Os mABs com intermediário nível de judicialização foram daratumumabe (50%) e brentuximabe (66,67%). Os com menor índice foram o trastuzumabe (3,08%), rituximabe (20,37%) e o bevacizumabe (30%). O total de medicamentos judicializados foi 35,71%.

Figura 1 - Dados demográficos e formas de aquisição dos anticorpos monoclonais e sua distribuição enquanto alvo terapêutico em um hospital do Oeste catarinense.



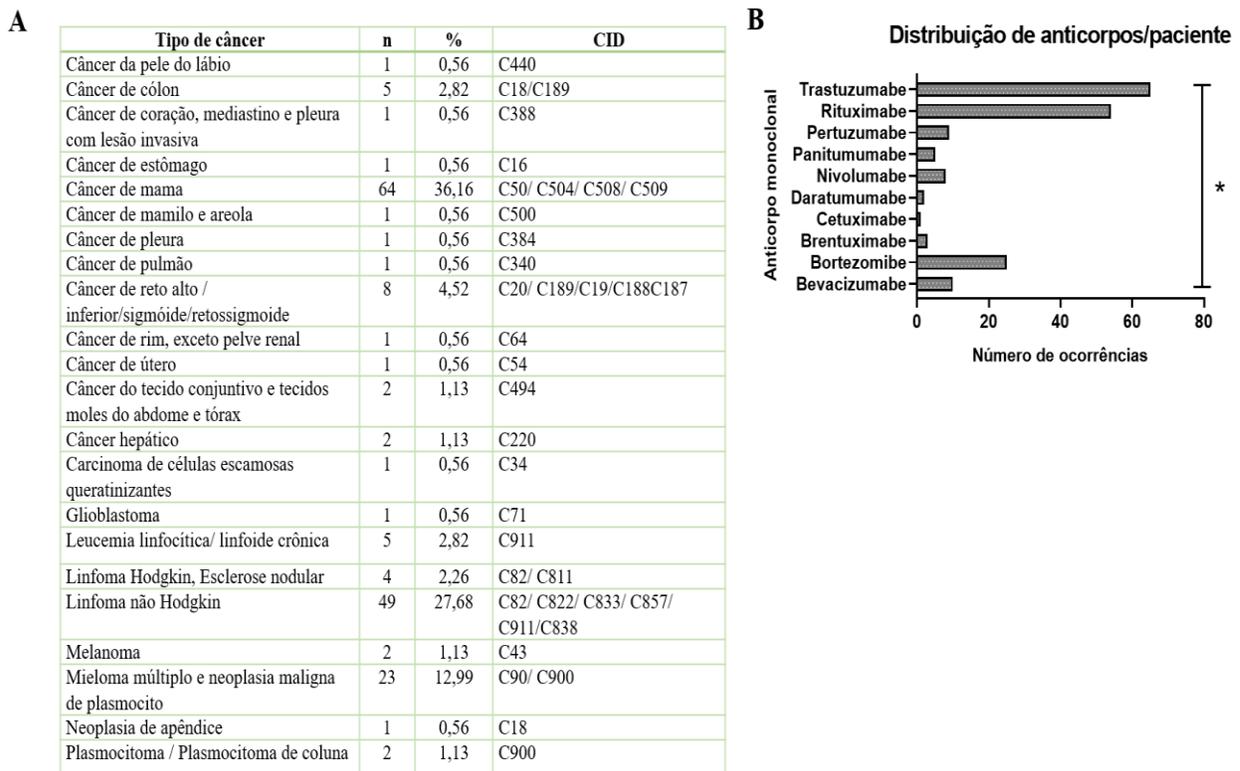
Distribuição conforme gênero e profissão dos pacientes ( $n=169$ ), One sample t test, (1A). Forma de aquisição dos anticorpos monoclonais ( $n=182$ ), One sample t test, (1B); e tipos de anticorpos adquiridos, por meio judicial, SUS ou híbridos ( $n=182$ ), Two-way ANOVA e teste de múltipla comparação de Tukey (1C).

Fonte: Elaborado pelo autor.

As neoplasias encontradas foram agrupadas em 22 tipos, cada grupo contendo CIDs semelhantes, sendo ao todo observadas 177. O maior número de câncer do que de pacientes ocorre, pois, alguns pacientes apresentavam mais de um tipo ou subtipo de câncer no período analisado. Observa-se, na figura 2A, que o mais encontrado no estudo foi o de câncer de mama, ocorrendo em 64 pacientes (36,16%), seguido pelos linfomas, em 53 pacientes (29,94%), e o terceiro de maior relevância o mieloma múltiplo e neoplasia maligna de plasmócito / plasmocitoma em 25 pessoas (14,12%).

Em concordância com a figura 2A, na figura 2B encontram-se os anticorpos mais utilizados nas neoplasias mais predominantes no estudo. O mAB mais encontrado foi o trastuzumabe (35,71%), o qual é usado no tratamento imunoterápico do câncer de mama, somando 65 de todos os mABs estudados. Os outros mais encontrados, após o trastuzumabe, foram o rituximabe (29,67%) e o bortezomibe (13,74%). Os menos encontrados foram o cetuximabe (0,55%), daratumumabe (1,1%) e brentuximabe (1,65%).

Figura 2 - Tipos de neoplasias e anticorpos monoclonais administrados aos pacientes do setor de Oncologia em um hospital do Oeste catarinense.



Distribuição conforme neoplasia e CID atribuído conforme diferenças histológicas e outras classificações ( $n=177$ ),  $p=0.0068$  \*\*, One sample t test (2A). Distribuição de anticorpos monoclonais aos pacientes oncológicos que fizeram uso dessa terapia ( $n=182$ ),  $p=0.0332$  \*, One sample t test (2B).

Fonte: Elaborado pelo autor.

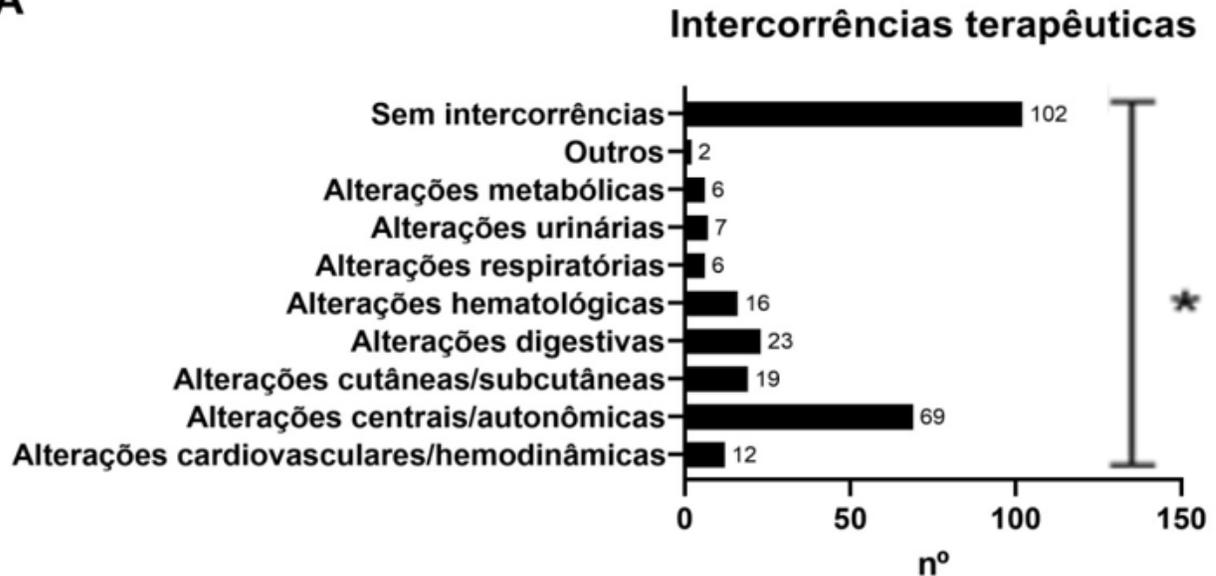
O uso de mABs na terapia oncológica tem como objetivo maior eficácia e menores efeitos adversos à terapia, devido a seletividade do anticorpo ao antígeno alvo.

Ratificando isso, observa-se a figura 3A, a qual mostra que 102 (60,3%) pacientes não tiveram nenhuma intercorrência durante a terapia. Dentre os que tiveram, as mais prevalentes no estudo foram as alterações centrais / autonômicas (26,3%), seguidas por alterações digestivas (8,8%), cutâneas/ subcutâneas (7,3%), hematológicas (6,1%), cardiovasculares/ hemodinâmicas (4,6%), urinárias (2,7%), respiratórias e metabólicas (2,3% em cada) e outros (0,8%). Sendo os principais sintomas desenvolvidos: vômitos e náuseas (n=20), astenia (n=15), diarreia (n=12), dor (n=12), neutropenia (n=10) e mucosite (n=8). No entanto, cabe ressaltar que não se pode, devido a limitação às informações contidas no prontuário, afirmar se tais efeitos são devido aos mABs, a outras medicações / terapias quimioterápicas usadas concomitantemente pelos pacientes, ou ainda a sintomas devido sua patologia oncológica.

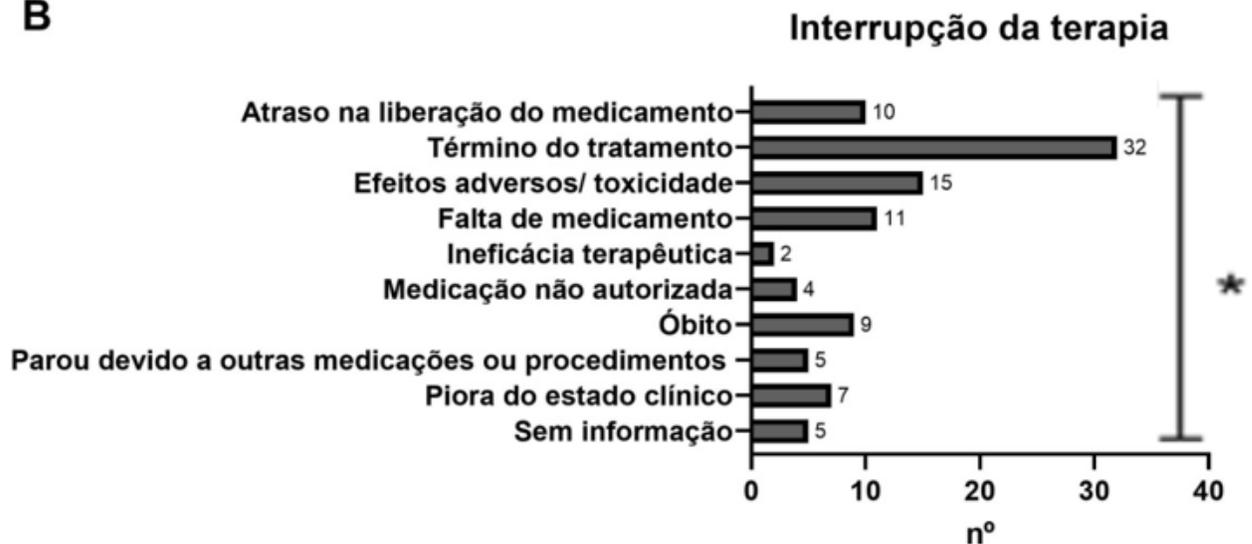
Em relação ao motivo da interrupção do tratamento, apresentado na figura 3B, 32 terminaram a terapia durante o período e as principais causas de interrupção foram devido a efeitos adversos e toxicidade (n=15), falta de medicamento (n=11) e atraso a liberação do mesmo (n=10). Dentre essas interrupções, alguns pacientes interromperam o tratamento mais de uma vez por diferentes motivos. Além do mais, vale ressaltar que 72 pacientes continuavam em terapia no final do estudo.

Figura 3 - Intercorrências terapêuticas e interrupção da terapia observados em pacientes em uso de anticorpos monoclonais em um hospital do Oeste catarinense.

**A**



**B**



Intercorrências observadas durante o tratamento com anticorpos monoclonais (n=262),  $p=0.0327$  \*, One sample t test (3A). Fatores relacionados à interrupção da terapia com anticorpos monoclonais (n=100),  $p=0.0052$  \*, One sample t test (3B).

Fonte: Elaborado pelo autor.

#### 4 DISCUSSÃO

Segundo as estimativas do INCA, em 2020, as neoplasias mais incidentes, exceto de pele, serão de próstata, cólon e reto nos homens e de mama, cólon e reto nas mulheres. Em relação aos linfomas, estes estarão entre os dez mais incidentes em ambos os sexos<sup>29</sup>. No presente estudo, os principais diagnósticos encontrados foram câncer de mama (n=64; 36,16%), linfomas (n= 53; 29,94%) e mieloma múltiplo e neoplasia de plasmócito / plasmocitoma (n=25; 14,12%), totalizando 80,22%. A prevalência desses tipos de cânceres reflete nos principais anticorpos encontrados, trastuzumabe (35,71%), rituximabe (29,67%) e bortezomibe (13,74%). Sendo o trastuzumabe usado em casos de câncer de mama; o rituximabe usado no tratamento de linfoma não Hodgkin, artrite reumatoide, granulomatose com poliangiite, poliangiite microscópica e pêfigo vulgar; e o bortezomibe usado no mieloma múltiplo. Alguns anticorpos, apesar de sua indicação em bula para determinadas patologias oncológicas, não são liberados pelo SUS, como por exemplo o trastuzumabe para câncer gástrico avançado e o rituximabe para leucemia linfóide crônica<sup>30-32</sup>.

Em relação aos principais efeitos adversos, observa-se que 102 pessoas (60,3%) não apresentaram nenhum efeito adverso durante a terapia. O que corrobora com a maior especificidade do tratamento com anticorpos monoclonais. Entre os que apresentaram sintomas, tem-se principalmente vômitos e náuseas, astenia, diarreia, dor, neutropenia e mucosite. No entanto cabe ressaltar que tais sintomas podem ser devidos à própria condição de saúde do paciente ou das outras medicações / terapias em uso. Vaz e colaboradores (2020), em um estudo com trastuzumabe isolado e associado a quimioterapia, encontraram maior prevalência de cansaço como efeito adverso do uso do trastuzumabe isolado (45,45%), seguido de pele ressecada (27,27%), dor nas pernas (18,18%) e vômito (9,09%). Quando associado à quimioterapia, os principais sintomas foram cansaço (26,26%) e dor no corpo (26,26%), seguido de dor nas pernas (13,33%), enjôo (13,33%) e falta de ar (13,33%) e, por fim, vômito (6,66%)<sup>33</sup>.

Em todos os anticorpos estudados foi relatado ao menos uma adversidade, sendo que a maioria dos efeitos encontrados ocorreram no trastuzumabe, rituximabe, bevacizumabe e bortezomibe. No uso do trastuzumabe pode ocorrer dor abdominal, cansaço, dor no peito, calafrios, febre, cefaleia, diarreia, náusea, vômito, dor nas

articulações, dores musculares e manchas na pele. Alguns sinais mais graves podem ser notados em pacientes que fazem uso do Trastuzumabe a diminuição da força de ejeção levando a insuficiência cardíaca, sendo essa diminuição observada em seis pacientes do estudo<sup>30</sup>. O rituximabe pode causar aumento da susceptibilidade a infecções do trato respiratório superior, infecções do trato urinário, neutropenia, hipertensão, náusea, erupção cutânea, pirexia, prurido, urticária, irritação na garganta, rubor quente, hipotensão, rinite, tremores, taquicardia, fadiga, dor orofaríngea, edema periférico, eritema, hipercolesterolemia, parestesia, enxaqueca, tontura, cefaleia, alopecia, dispepsia, diarreia, refluxo gastroesofágico, úlcera oral, dor abdominal, artralgia / dor musculoesquelética, osteoartrite e bursite<sup>31</sup>. Já o bortezomibe pode levar a neuropatia, hipotensão arterial, insuficiência cardíaca, alterações da função do fígado, trombocitopenia, neutropenia, sangramento gastrointestinal e intracerebral, náusea, diarreia, constipação, vômitos, vertigem, tontura ou desmaios<sup>32</sup>.

Frente às Políticas Públicas de Atenção Oncológica, o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes com câncer tem apresentado uma sobrevida global maior com melhor qualidade de vida. Esta possibilidade na saúde pública do Brasil foi um resultado obtido do trabalho em saúde, e principalmente no avanço das terapias medicamentosas. A forma de costurar este sucesso foi às custas de cada paciente em recorrer na justiça medicamentos mais efetivos e eficazes, como os mABs.

A judicialização em saúde tem sido presença frequente no cenário brasileiro desde a década de 1990. Com o advento de terapias que visavam tratar a AIDS, essa ferramenta de obtenção de medicamentos por via judicial iniciou sua ascensão<sup>26</sup>. Em se tratando de câncer, o uso de imunoterápicos surge como possibilidade de tratamento mais eficaz e com menos efeitos adversos, devido sua seletividade, modificando, assim, o prognóstico em pacientes com uma doença antes estereotipada como “incurável”<sup>10</sup>. Dentro desse processo, destacam-se os antineoplásicos, os quais em muitos estados são os principais medicamentos judicializados. Em um estudo realizado em Pernambuco, os mABs significaram 22,2% das ações judiciais, sendo a segunda maior causa de judicialização de medicamentos no período analisado. Dentre os medicamentos específicos, o bortezomibe é o medicamento mais judicializado e em 3º lugar de todos os medicamentos para tratar o câncer<sup>26</sup>, corroborando com nosso estudo, o bortezomibe

apresentou 92% de judicialização, com 23 adquiridos de forma inteiramente judicial e 2 híbridos (judicial/compartilhamento), o que corresponde a 35,38% dos 35,71% medicamentos judicializados.

O número de processos judiciais requerendo uma medicação fora da padronização do SUS tem crescido abundantemente. Entre 2009 e 2017, o número de processos relacionados à saúde cresceu 198%, sendo que a demanda por medicamentos ocupou o primeiro lugar. Entre 2010 e 2016, o custo com medicamentos judicializados cresceu mais de 10 vezes, sendo de 1,3 bilhão apenas no último ano supracitado<sup>22</sup>. No ano de 2016, 61,2% dos medicamentos judicializados não apresentavam registro na Anvisa, segundo dados da Advocacia Geral da União<sup>21</sup>. Neste estudo, 35,71% dos mABs estudados foram judicializados. Os fatores associados ao ascendente número de judicializações ocorreram por medicamentos que não eram padronizados pela CONITEC ou que não contemplavam valor de ressarcimento compatível com o custo da medicação.

As diferentes formas de aquisição de medicamentos encontradas neste estudo foram, em forma decrescente: SUS; judicial; SUS/judicial e Judicial/compartilhamento. Na primeira tem-se trastuzumabe (n=58), rituximabe (n=43) e bevacizumabe (n=7) como principais representantes no estudo. Os fármacos distribuídos dessa forma são os que já foram incorporados pelo SUS, tendo sua eficácia comprovada para determinados tratamentos. Os dois primeiros mABs citados foram incorporados apenas nos últimos 10 anos ao SUS pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS (CONITEC), a qual avaliou por meio de revisões sistemáticas e de metanálise, os resultados positivos de sobrevida com qualidade de vida dos pacientes com patologias específicas submetidas a estas terapias. O medicamento trastuzumabe é indicado no SUS somente para câncer de mama HER2+, neoadjuvante, adjuvante e metastático, exceto óssea. O Rituximabe é indicado somente para Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células como 1º linha de tratamento e Linfoma Folicular 1º e 2º linha. Por meio do presente estudo, evidencia-se que 60,44% que os mABs mais prescritos possuem aquisição via administrativa, ou seja, no SUS, que possibilitou o acesso direto aos mABs. Assim como o estudo de Schulz (2009), revelou que o tratamento de indução com rituximabe, associado à quimioterapia teve melhores resultados na sobrevida global (HR = 0,63; 95% IC = 0,51 –0,79)<sup>34</sup>.

No presente estudo, observou os medicamentos que necessitaram recorrer na justiça foram o cetuximabe, nivolumabe, panitumumabe, pertuzumabe, bortezomibe e brentuximabe, que apesar de aprovados pela CONITEC para sua incorporação ao SUS, não foram obtidos por esse meio. A judicialização desses medicamentos pode ocorrer, por exemplo, devido à falta de medicamento; pela sua recente incorporação, como o bortezomibe, aprovado em 2020; ou ainda por uso em cânceres diferente dos quais foi aprovado para o uso no SUS. No estado de Santa Catarina, existe um processo judicial coletivo, conhecido com Ação Cível Pública Nº 5019190-76.2019.4.04.7200, no qual fornece o medicamento Trastuzumabe para pacientes com câncer de mama HER2+ com metástases ósseas e viscerais. Todavia, observou que o fornecimento não é regular e que muitas mulheres recorreram judicialmente à medicação, para evitar perda de seguimento terapêutico. A terceira, a qual ocorreu apenas com o trastuzumabe, se deu, por exemplo, devido a inconsistência da requisição médica com os protocolos. O bortezomibe, único mAB adquirido de forma judicial/ compartilhamento representa uma forma autorizada pelo médico, até o despacho ou deferimento judicial e o fornecimento regular, prezando pela utilização das sobras farmacologicamente estáveis dos pacientes que faziam a dose menor do que a dose do frasco.

Os processos judiciais relacionados aos medicamentos na oncologia preocupam os representantes públicos, pois há um alto custo para manter este direito fundamental, à saúde. Sendo um problema desenfreado, pois direciona os recursos estatais para fins não programados de modo excessivo<sup>23-26</sup>. Como afirma Caetano e colaboradores (2020), no caso do eculizumabe, apenas em 2016 houve um gasto de R\$ 624.621.563,43 com esse único medicamento, que é utilizado para duas doenças raras, a hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) e síndrome urêmica-hemolítica atípica (SHUa)<sup>35</sup>. No entanto, é sabido que processos de judicialização apresentam uma fundamental característica de garantia de direitos, como o direito à saúde e à vida. Com seu histórico de ascensão desde a década de 1990, a judicialização na saúde teve crescente demanda desde então<sup>26,35,36</sup>. A grande questão, como afirma Ferraz (2019), é se esse fato crescente é uma “revolução de direitos ou garantia de privilégios”?<sup>36</sup>. Além disso, no supracitado estudo do eculizumabe, cerca de metade dos pacientes que receberam essa medicação

não apresentavam provas de diagnóstico da doença, e parte dos prescritores não eram identificados<sup>35</sup>.

Desse modo, nota-se a importância de Políticas Públicas que incentivem a comunidade médica, científica, social e jurídica encaminhar revisões com evidências clínicas ao CONITEC para aprovar novas incorporação desses medicamentos no SUS. Principalmente se tratando de terapias já aprovadas internacionalmente e com potencial curativo ou boa resposta terapêutica ou paliativa para doenças fatais e incapacitantes, como diversos tipos de cânceres.

A incorporação de tecnologias no SUS, garante o uso racional de medicamentos e de recursos públicos investidos na saúde, como é o caso dos dois mABs, Trastuzumabe e do Rituximabe. Além do mais, a inclusão dos medicamentos no SUS, permite a correta prescrição, indicação, regulação e auditorias dos medicamentos financiados por ele.

A principal dificuldade encontrada no estudo diz respeito ao mal preenchimento de alguns prontuários, com excesso de siglas, ausência e desorganização de informações, o que limita o acesso e entendimento dessas informações.

## 5 CONCLUSÃO

A seletividade das terapias com mABs faz com que os efeitos adversos sejam minimizados ou até extintos. Além do mais, existe um aumento de sobrevida, de modo geral, com o uso de mABs tanto de forma combinada com quimioterápicos ou outros mABs quanto em monoterapia. Isso justifica seu uso, quando reconhecidos esses parâmetros. Os mABs não disponibilizados pelo SUS são demandados pela população, que recorrem a medidas judiciais para conseguirem seu tratamento pela União, estado ou município. Como essa forma de obtenção envolve custos individuais dos pacientes, existe uma tendência de selecionar as pessoas que utilizam dessa via, que são os mais abastados financeiramente. Isso justifica a importância de políticas públicas incentivarem a comunidade médica, científica, social e jurídica a enviarem revisões com evidências clínicas à CONITEC para aprovar novas incorporação dessas tecnologias no SUS, o que garante a manutenção dos princípios que regem o sistema, a equidade, a integralidade e a universalidade. Além do mais, essa incorporação permite a correta prescrição, indicação, regulação e auditorias dos medicamentos financiados por ele, o que auxilia no combate a fraudes relacionadas à compra de tais medicamentos, limitando a atuação direta da indústria farmacêutica em interferir nas condutas médicas e na aquisição desses fármacos.

## REFERÊNCIAS

1. Monoclonal Antibodies and Their Side Effects [Internet]. [citado 6 de maio de 2020]. Disponível em: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/monoclonal-antibodies.html>
2. Abbas A, Lichtman A. *Imunologia Celular e Molecular* 8a Edição; 2015.
3. de Janeway I. Murphy; tradução: Denise C. Machado, Gaby Renard, Lucien Peroni Gualdi; revisão técnica: Denise C. Machado. - 8. ed. - Dados eletrônicos. - Porto Alegre : Artmed, 2014.
4. Jorge JJ. Imunoterapia no tratamento do câncer. *Arq Asma Alerg E Imunol.* 2019;3(2):133–8.
5. Vidal TJ, Figueiredo TA, Pepe VLE. O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2018 [citado 8 de maio de 2020];34(12). Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0102-311X2018001205003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-311X2018001205003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)
6. Bousquet E, Zarbo A, Tournier E, Chevreau C, Mazieres J, Lacouture ME, et al. Development of Papulopustular Rosacea during Nivolumab Therapy of Metastatic Cancer. *Acta Derm Venereol.* 6 de abril de 2017;97(4):539–40.
7. Kaunitz GJ, Loss M, Rizvi H, Ravi S, Cuda JD, Bleich KB, et al. Cutaneous Eruptions in Patients Receiving Immune Checkpoint Blockade: Clinicopathologic Analysis of the Nonlichenoid Histologic Pattern. *Am J Surg Pathol.* outubro de 2017;41(10):1381–9.
8. Hong D, Sloane DE. Hypersensitivity to monoclonal antibodies used for cancer and inflammatory or connective tissue diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(1):35–41.
9. Lewis RL, Miller KL. PD-1 Inhibitors: Safety of Use and Management of Immune-Mediated Adverse Reactions in Patients With Head and Neck Cancer. *Clin J Oncol Nurs.* 1o de dezembro de 2019;23(6):627–38.
10. Silva CF da, Silva MV da, Osorio-de-Castro CGS. Os ensaios clínicos e o registro de anticorpos monoclonais e biomedicamentos oncológicos no Brasil. *Rev Panam Salud Pública.* março de 2016;39:149–56.
11. bevacizumab - UpToDate [Internet]. [citado 20 de maio de 2020]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/search?search=bevacizumab&sp=0&searchType=P\\_LAIN\\_TEXT&source=USER\\_INPUT&searchControl=TOP\\_PULLDOWN&searchOffset=1&autoComplete=false&language=&max=0&index=&autoCompleteTerm=](https://www.uptodate.com/contents/search?search=bevacizumab&sp=0&searchType=P_LAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=1&autoComplete=false&language=&max=0&index=&autoCompleteTerm=)

12. Trastuzumab (intravenous) including biosimilars of trastuzumab: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 20 de maio de 2020]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/trastuzumab-intravenous-including-biosimilars-of-trastuzumab-drug-information?search=trastuzumab&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~123&usage\\_type=panel&display\\_rank=1#F230114](https://www.uptodate.com/contents/trastuzumab-intravenous-including-biosimilars-of-trastuzumab-drug-information?search=trastuzumab&source=panel_search_result&selectedTitle=1~123&usage_type=panel&display_rank=1#F230114)
13. Neoadjuvant therapy for patients with HER2-positive breast cancer - UpToDate [Internet]. [citado 20 de maio de 2020]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/neoadjuvant-therapy-for-patients-with-her2-positive-breast-cancer?search=pertuzumab&source=search\\_result&selectedTitle=2~39&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H3659552426](https://www.uptodate.com/contents/neoadjuvant-therapy-for-patients-with-her2-positive-breast-cancer?search=pertuzumab&source=search_result&selectedTitle=2~39&usage_type=default&display_rank=1#H3659552426)
14. Bortezomib: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 21 de maio de 2020]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/bortezomib-drug-information?search=bortezomib&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~122&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/bortezomib-drug-information?search=bortezomib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~122&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)
15. Brentuximab vedotin: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 21 de maio de 2020]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/brentuximab-vedotin-drug-information?search=brentuximab&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~42&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1#F13203253](https://www.uptodate.com/contents/brentuximab-vedotin-drug-information?search=brentuximab&source=panel_search_result&selectedTitle=1~42&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F13203253)
16. Cetuximab: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 21 de maio de 2020]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/cetuximab-drug-information?search=cetuximab&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~100&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1#F148985](https://www.uptodate.com/contents/cetuximab-drug-information?search=cetuximab&source=panel_search_result&selectedTitle=1~100&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F148985)
17. Daratumumab (intravenous): Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 21 de maio de 2020]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/daratumumab-intravenous-drug-information?search=daratumumab&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~31&usage\\_type=panel&display\\_rank=1#F45690691](https://www.uptodate.com/contents/daratumumab-intravenous-drug-information?search=daratumumab&source=panel_search_result&selectedTitle=1~31&usage_type=panel&display_rank=1#F45690691)
18. Nivolumab: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 21 de maio de 2020]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/nivolumab-drug-information?search=nivolumab&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~127&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1#F26822041](https://www.uptodate.com/contents/nivolumab-drug-information?search=nivolumab&source=panel_search_result&selectedTitle=1~127&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F26822041)
19. Panitumumab: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 21 de maio de 2020]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/panitumumab-drug-information?search=panitumumab&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~36&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1#F3343255](https://www.uptodate.com/contents/panitumumab-drug-information?search=panitumumab&source=panel_search_result&selectedTitle=1~36&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F3343255)

20. Rituximab (intravenous) including biosimilars of rituximab: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 21 de maio de 2020]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/rituximab-intravenous-including-biosimilars-of-rituximab-drug-information?search=rituximab&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~146&usage\\_type=panel&display\\_rank=1#F218811](https://www.uptodate.com/contents/rituximab-intravenous-including-biosimilars-of-rituximab-drug-information?search=rituximab&source=panel_search_result&selectedTitle=1~146&usage_type=panel&display_rank=1#F218811)
21. Advocacia Geral da União (BR), Consultoria Jurídica junto ao Ministério da Saúde Judicialização da Saúde no âmbito da União em números: recursos extraordinários 566471 e 657718. Brasília, DF; 2017 [citado 19 de maio de 2020]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/maio/17/JUDICIALIZACAO%20DA%20SAUDE%20NO%20AMBITO%20DA%20UNIO%20EM%20NUMEROS%20Recursos%20Extraordinrios%20566471%20e%20657718.pdf>
22. Insper. Judicialização da saúde dispara e já custa R\$1,3 bi à União [Internet]. Insper: Ensino Superior em Negócios, Direito e Engenharia. [citado 19 de maio de 2020]. Disponível em: <https://www.insper.edu.br/conhecimento/direito/judicializacao-da-saude-dispara-e-ja-custa-r-13-bi-a-uniao/>
23. Lima ECL, Sandes VS, Caetano R, Osorio-de-castro CGS. Incorporação e gasto com medicamentos de relevância financeira em hospital universitário de alta complexidade. *Cad Saúde Coletiva*. 2010; 18 (4).
24. Machado MA de Á, Acúrcio F de A, Brandão CMR, Faleiros DR, Guerra Jr AA, Cherchiglia ML, et al. Judicialização do acesso a medicamentos no Estado de Minas Gerais, Brasil. *Rev Saúde Pública*. junho de 2011;45(3):590–8.
25. Honorato S. Judicialização da política de assistência farmacêutica: discussão sobre as causas de pedir no Distrito Federal. *Cad IBERO-Am DIREITO SANITÁRIO*. 30 de setembro de 2015;4(3):116–27.
26. Barreto AAM, Guedes DM, Filho J de AR. A judicialização da saúde no Estado de Pernambuco: os antineoplásicos novamente no topo? *Rev Direito Sanitário*. 18 de novembro de 2019;20(1):202–22.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2020 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos*. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020

28. Al-Dasooqi N, Bowen JM, Gibson RJ, Sullivan T, Lees J, Keefe DM. Trastuzumab induces gastrointestinal side effects in HER2-overexpressing breast cancer patients. *Invest New Drugs*. 2009;27(2):173-178. doi:10.1007/s10637-008-9152-1
29. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: **INCA**, 2019.
30. Trazimera (trastuzumabe): pó liofilizado. Farmacêutica Responsável Liliana R. S. São Paulo: Bersan Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda., 2020. 1 bula de remédio.
31. Mabthera (rituximabe): solução. Farmacêutica Responsável Tatiana Tsiomis Días. Rio de Janeiro: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2020. 1 bula de remédio.
32. Velcade (bortezomibe): pó liofilizado. Farmacêutico Responsável Marcos R. Pereira. São Paulo: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., 2018. 1 bula de remédio.
33. Vaz JP, Silva AHN da, Navarro PLB, Errante PR. Avaliação dos efeitos adversos e da sobrevida em pacientes com câncer de mama HER2 positivo tratados em hospital de referência em São Paulo, Brasil. *UNILUS Ensino E Pesqui*. 31 de agosto de 2020;17(46):61–70.
34. Schulz H, et al, Engert A. Chemotherapy plus Rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD003805
35. Caetano R, Rodrigues PHA, Corrêa MCV, Villardi P, Osorio-de-Castro CGS, Caetano R, et al. O caso do eculizumabe: judicialização e compras pelo Ministério da Saúde. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2020 [citado 7 de setembro de 2020];54. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0034-89102020000100220&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-89102020000100220&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
36. Ferraz OLM, Ferraz OLM. Para equacionar a judicialização da saúde no Brasil. *Rev Direito GV* [Internet]. 2019 [citado 7 de setembro de 2020];15(3). Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1808-24322019000300208&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1808-24322019000300208&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)