

KN-407

3 anos de *follow-up*
KEYTRUDA em combinação
com quimioterapia
(carboplatina + paclitaxel/
nab-paclitaxel) em 1L para
pacientes com CPCNP de
histologia escamosa. Estudo
de fase 3, exclusivo para
histologia escamosa.¹

KEYTRUDA[®]
pembrolizumabe

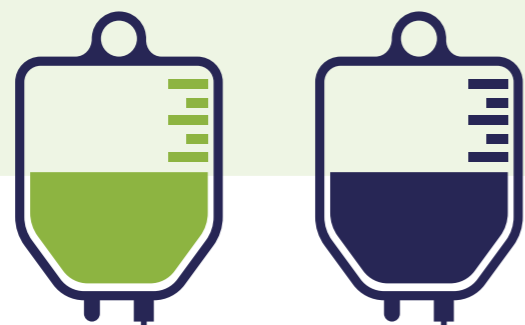
CPCNP: câncer de pulmão de células não pequenas

KEYTRUDA[®]
pembrolizumabe

Desenho do estudo¹

CPCNP escamoso: qual a eficácia a longo prazo na 1L de tratamento com pembrolizumabe + quimioterapia?

**Pembrolizumabe
+ quimioterapia***

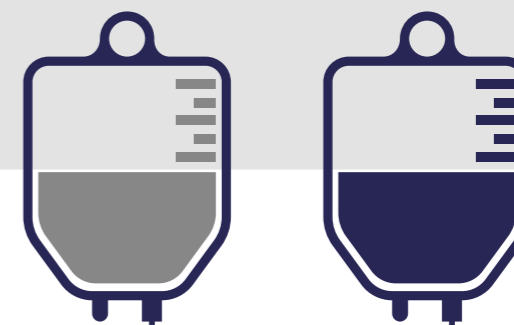


(n = 278)

versus

559 pacientes
com CPCNP EC IV
Escamoso¹

**PLACEBO
+ quimioterapia***



(n = 281)

Adaptado de: Robinson AG et al.¹

*carboplatina + paclitaxel/nab-paclitaxel

EC IV: estágio clínico IV

CPCNP: câncer de pulmão de células não pequenas

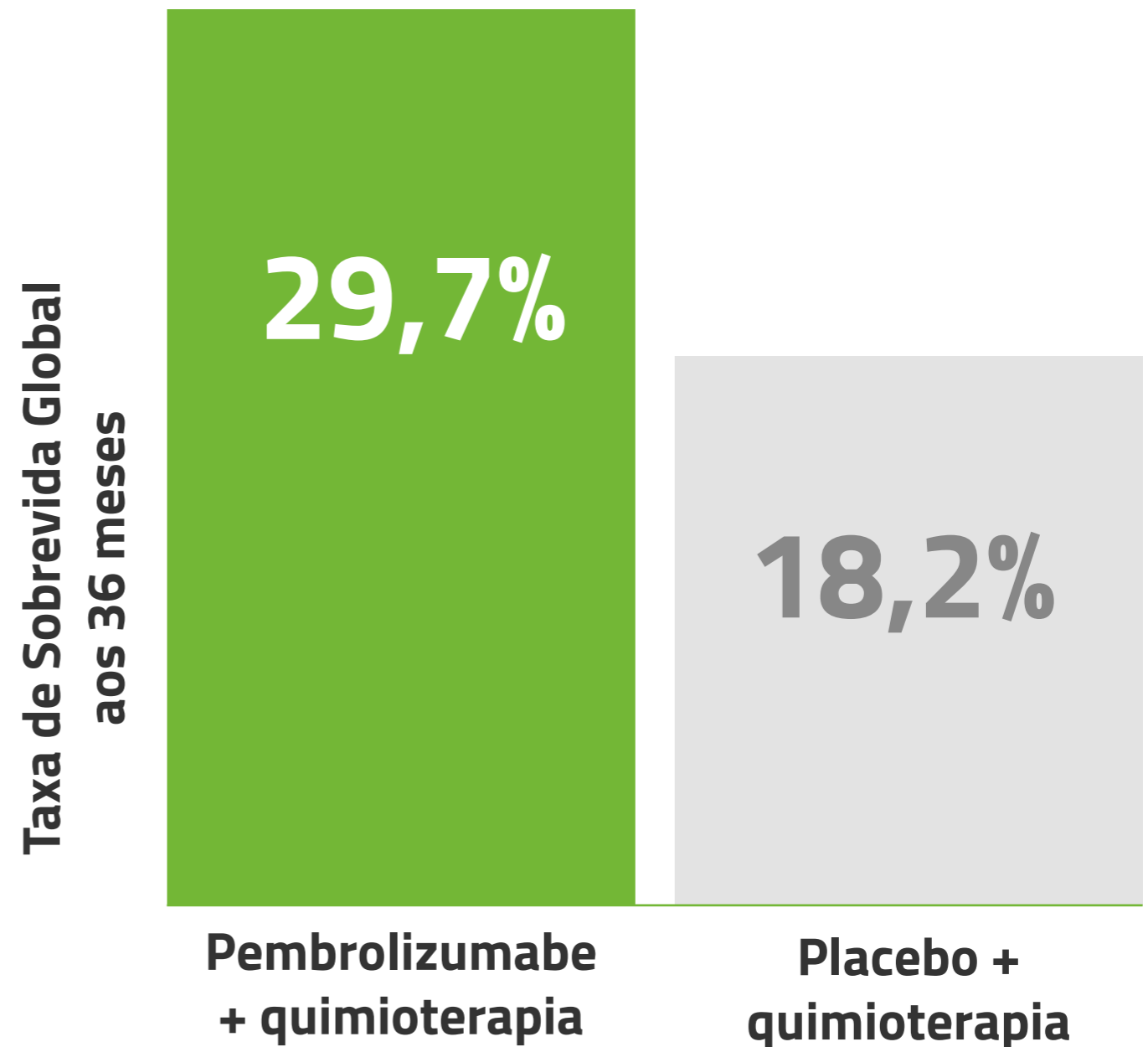
KEYTRUDA[®]
pembrolizumabe

1 em cada 3
pacientes VIVOS
após 3 anos de início
do tratamento.¹

51,1% de *cross over*
143 pacientes do braço da
quimioterapia receberam
pembrolizumabe em
monoterapia.¹

Adaptado de: Robinson AG et al.¹

Sobrevida global



KEYTRUDA[®]
pembrolizumabe

Mediana da sobrevida global

Pembrolizumabe + quimioterapia (n = 278) HR: 0,71 (IC de 95%: 0,59–0,86)

17,2 meses

11,6 meses

Placebo + quimioterapia (n = 281)

29%

**de redução no
risco de morte
vs. quimioterapia
+ placebo.¹**

Adaptado de: Robinson AG et al.¹

KEYTRUDA[®]
pembrolizumabe

Dados de sobrevida livre de progressão

SLP mediana:

8,0 meses

Pembrolizumabe
+ quimioterapia

5,1 meses

Placebo
+ quimioterapia

HR: 0,59 (IC de 95%: 0,49–0,71)

Taxa de SLP aos 3 anos:

2,5x mais

pacientes vivos e sem progressão aos 3 anos entre os que iniciaram pembrolizumabe + quimioterapia vs. placebo + quimioterapia

16,1%

Pembrolizumabe
+ quimioterapia

6,5%

Placebo +
quimioterapia

41%

de redução no risco de progressão da doença ou morte vs. quimioterapia + placebo¹

Adaptado de: Robinson AG et al.¹
SLP: sobrevida livre de progressão

KEYTRUDA[®]
pembrolizumabe

Sobrevida livre de progressão 2 (mediana)

Pembrolizumabe + quimioterapia (n = 278)

HR: 0,59 (IC de 95%: 0,49–0,71)

13,8 meses

9,1 meses

Quimioterapia + placebo (n = 281)

A combinação de
pembrolizumabe + quimioterapia
reduz em 41%
a progressão da doença ou morte na 2L
vs. quimioterapia + placebo.¹

Adaptado de: Robinson AG et al.¹

KEYTRUDA[®]
pembrolizumabe

Taxa de resposta



A cada 10 pacientes,
6,2 apresentam resposta completa ou parcial
com pembrolizumabe + quimioterapia *versus*
3,8 com quimioterapia + placebo.¹

62,6%

**Pembrolizumabe
+ quimioterapia**

38,8%

**Quimioterapia
+ placebo**

KEYTRUDA[®]
pembrolizumabe

Duração de resposta (mediana)¹

9,0 meses

Pembrolizumabe + quimioterapia

4,9 meses

Quimioterapia + placebo



Eventos adversos
Graus 3-5

70,0%

Quimioterapia
+ placebo

74,8%

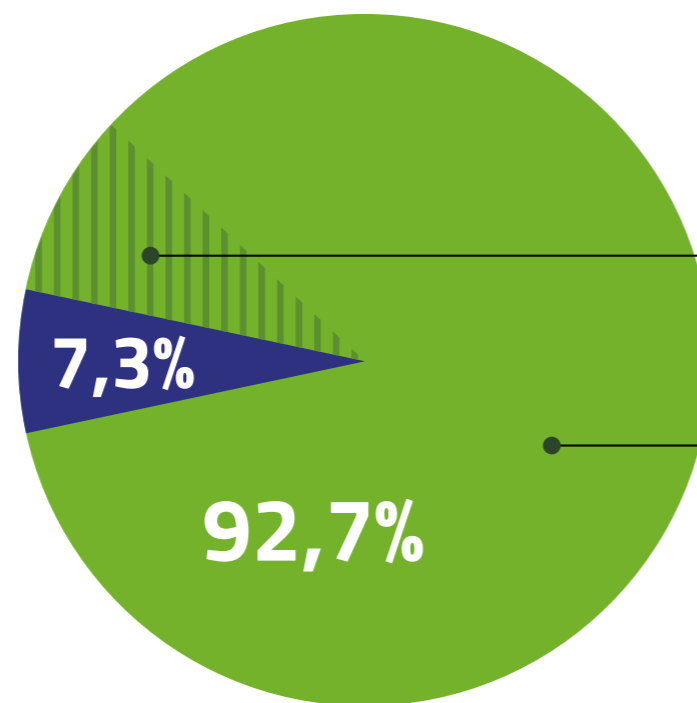
Pembrolizumabe
+ quimioterapia

A combinação
pembrolizumabe +
quimioterapia apresentou uma
taxa de eventos adversos
semelhante à taxa com a
quimioterapia + placebo.¹

KEYTRUDA[®]
pembrolizumabe

Pacientes que completaram 35 ciclos ou 2 anos de tratamento

55 pacientes completaram 35 ciclos de pembrolizumabe¹



DESSE GRUPO:

9,1% obtiveram
resposta completa

83,6% obtiveram
resposta parcial

■ Doença estável

■ Resposta objetiva

Seguimento de 1 ano após
se completarem os 35 ciclos
de pembrolizumabe (n = 51):

Sobrevida Global **96%**

**Sobrevida Livre
de Progressão** **82,6%**

Adaptados de: Robinson AG, et al.¹



Resumo

- **KEYNOTE-407** – Estudo de fase 3 de imunoterapia em associação à quimioterapia com **maior tempo de seguimento** quanto à histologia escamosa do CPCNP (3 anos de seguimento);¹
- O pembrolizumabe combinado com quimioterapia contínua demonstrando **benefícios consistentes** e de **longa duração** *versus* quimioterapia + placebo, com bom perfil de segurança;¹
- Quase um terço dos pacientes que iniciaram o tratamento com pembrolizumabe + quimioterapia **permaneciam vivos após 3 anos de acompanhamento**;¹
- **Benefícios em iniciar o tratamento com pembrolizumabe + quimioterapia:** iniciar essa combinação na 1L de tratamento do CPCNP metastático escamoso apresenta resultados positivos na SG, SLP, SLP2 e TRO para os pacientes.¹

SG: sobrevida global; SLP2: sobrevida livre de progressão 2; TRO: taxa de resposta objetiva

Referência: 1. Robinson AG, Vicente D, Tafreshi A et al. First-line pembrolizumab plus chemotherapy for patients with advanced squamous NSCLC: 3-year follow-up from KEYNOTE-407. European Lung Cancer Virtual Congress. 2021. Disponível em: <https://www.esmo.org/oncology-news/longer-follow-up-continues-to-support-first-line-pembrolizumab-plus-chemotherapy-in-metastatic-squamous-non-small-cell-lung-cancer>. Acessado em 29 de setembro de 2021.

KEYTRUDA (pembrolizumabe). INDICAÇÕES: como monoterapia para o tratamento de pacientes com melanoma metastático ou irressecável; e para o tratamento adjuvante de adultos com melanoma com envolvimento de linfonodos que tenham sido submetidos à ressecção cirúrgica completa. É indicado também para o tratamento de pacientes com: câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) não tratado anteriormente, cujos tumores expressam o PD-L1 com pontuação proporcional do tumor (PPT) $\geq 1\%$, que não possuam mutação sensibilizante do EGFR ou translocação do ALK, e estejam em estágio III, quando os pacientes não são candidatos a ressecção cirúrgica ou quimioterapia definitiva, ou metastático; CPCNP avançado, cujos tumores expressam o PD-L1, que tenham recebido quimioterapia à base de platina – os pacientes com alterações dos genes EGFR ou ALK devem ter recebido tratamento dirigido a essas alterações; carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático não elegíveis à quimioterapia à base de cisplatina, cujos tumores expressam PD-L1 com pontuação positiva combinada (PPC) ≥ 10 , conforme determinado por exame validado, ou que tenham apresentado progressão da doença durante ou após a quimioterapia à base de platina, ou dentro de 12 meses de tratamento neoadjuvante ou adjuvante com quimioterapia à base de platina; câncer de bexiga não músculo-invasivo (CBNMI), de alto risco, não responsivo ao bacilo *Calmette-Guérin* (BCG), com carcinoma *in situ* (CIS) com ou sem tumores papilares, e que sejam inelegíveis ou tenham optado por não se submeter à cistectomia; adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica recidivado recorrente, localmente avançado ou metastático, que tenham expressão de PD-L1 (PPC ≥ 1), conforme determinado por exame validado, com progressão da doença durante ou após duas ou mais linhas de terapias, incluindo quimioterapia à base de fluoropirimida e platina e, se apropriado, terapias-alvo HER2/neu. É indicado ainda para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin clássico (LHC) refratário ou recidivado, e de pacientes pediátricos, com idade ≥ 3 anos, com LHC refratário ou que recidivou após 2 ou mais linhas de terapia. Em combinação com quimioterapia à base de platina e pemetrexede, como tratamento de primeira linha de pacientes com CPCNP não escamoso, metastático e que não possuam mutação sensibilizante do EGFR ou translocação do ALK, e em combinação com carboplatina e paclitaxel ou nab-paclitaxel para o tratamento de primeira linha de pacientes com CPCNP escamoso e metastático. Em combinação com axitinibe, para o tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma de células renais (RCC) avançado ou metastático. Em monoterapia, para o tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço de células escamosas (HNSCC) metastático, irressecável ou recorrente, que possuam expressão de PD-L1 (PPC ≥ 1). Em combinação com quimioterapia à base de platina e 5-fluorouracil (5-FU), para o tratamento de primeira linha de pacientes com HNSCC metastático, irressecável ou recorrente. Em combinação com quimioterapia à base de platina e fluoropirimidina, é indicado para o tratamento de primeira linha de carcinoma esofágico ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica HER2 negativo, irressecável, localmente avançado ou metastático em adultos com tumores que possuem expressão de PD-L1 com PPC ≥ 10 . É indicado também para o tratamento de pacientes com câncer esofágico localmente avançado e recorrente ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 com PPC ≥ 10 , conforme determinado por exame validado, e que tenham recebido uma ou mais linhas anteriores de terapia sistêmica. E para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer colorretal (CCR) metastático, com instabilidade microssatélite alta (MSI-H) ou deficiência de enzimas de reparo (dMMR) do DNA. **CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade ao pembrolizumabe ou a qualquer um de seus ingredientes inativos. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** reações adversas imunomediadas ocorreram em pacientes que receberam KEYTRUDA. Reações desse tipo, que afetam mais de um sistema corporal, podem ocorrer simultaneamente. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas. **Procedimentos para reações imunomediadas:** **pneumonite:** em caso de suspeita, avaliar com imagem radiográfica e excluir outras causas. Administrar corticosteroides em caso de Grau 2 ou maior (dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução), suspender KEYTRUDA em caso de pneumonite moderada (Grau 2) e descontinuar permanentemente em caso de pneumonite grave (Grau 3), com risco de morte (Grau 4) ou moderada recorrente (Grau 2). **Colite:** administrar corticosteroides em caso de Grau 2 ou maior (dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução), suspender KEYTRUDA em caso de colite moderada (Grau 2) ou grave (Grau 3), e descontinuar permanentemente em caso de colite com risco de morte (Grau 4 ou Grau 3 recorrente). **Hepatite:** monitorar os pacientes quanto a alterações na função hepática e sintomas de hepatite. Administrar corticosteroides (dose inicial de 0,5 a 1 mg/kg/dia [para Grau 2] e de 1 a 2 mg/kg/dia [para Grau 3 ou eventos maiores] de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução) e, com base na gravidade das elevações das enzimas hepáticas, suspender ou descontinuar KEYTRUDA. **Nefrite:** monitorar os pacientes quanto a alterações na função renal. Administrar corticosteroides em caso de Grau 2 ou maior (dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução), suspender KEYTRUDA em caso de nefrite moderada (Grau 2) e descontinuar KEYTRUDA permanentemente em caso de nefrite grave ou com risco de morte (Grau 4). **Endocrinopatias:** monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária), e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional, conforme indicado clinicamente; suspender KEYTRUDA em caso de insuficiência adrenal ou hipofisite sintomática Grau 2 até que o evento esteja controlado com reposição hormonal. KEYTRUDA deve ser suspenso ou descontinuado em caso de insuficiência adrenal ou hipofisite Grau 3 ou Grau 4. Relatou-se diabetes *mellitus* tipo 1, incluindo cetoacidose diabética. Deve-se monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas. Administrar insulina e suspender KEYTRUDA, em caso de diabetes tipo 1 associado com hiperglicemia Grau ≥ 3 ou cetoacidose, até atingir o controle metabólico. Transtornos tireoidianos foram relatados e podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento. Monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana e sinais e sintomas clínicos. O hipotireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar KEYTRUDA em caso de hipertireoidismo grave (Grau 3) ou com risco de morte (Grau 4). A continuação do uso de KEYTRUDA pode ser considerada para pacientes com endocrinopatia grave (Grau 3) ou com risco de morte (Grau 4) que melhorar para Grau 2 ou inferior, e que estiver controlada com reposição hormonal. **Reações graves da pele:** monitorar os pacientes quanto a reações da pele e excluir outras causas. Com base na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento com KEYTRUDA, e administrar corticosteroides. Em caso de sinais ou sintomas de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou necrólise epidérmica tóxica (NET), suspender o tratamento com KEYTRUDA e encaminhar o paciente ao atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SSJ ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com KEYTRUDA. **Outras reações adversas imunomediadas:** têm sido relatadas em estudos clínicos ou no uso pós-comercialização, incluindo casos de uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré, pancreatite e miocardite. KEYTRUDA deve ser permanentemente descontinuado em casos de miocardite, encefalite e Síndrome de Guillain-Barré Grau 3 e Grau 4. KEYTRUDA pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Casos de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e doença veno-oclusiva hepática (DVO) foram observados em pacientes com LHC que foram submetidos a TCTH após exposição prévia a KEYTRUDA. Em pacientes com uma história prévia de transplante alogênico, foram relatados casos de DECH aguda, inclusive casos fatais, após o tratamento com KEYTRUDA. Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações de Grau 3 ou Grau 4, parar a infusão e descontinuar KEYTRUDA permanentemente. Em caso de reação de Grau 1 ou Grau 2, a infusão pode continuar desde que sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico. Os médicos devem considerar o equilíbrio do risco/benefício das opções de tratamento disponíveis (KEYTRUDA em monoterapia ou KEYTRUDA em combinação com quimioterapia) antes de iniciar o tratamento de pacientes com CPCNP não tratados previamente cujos tumores expressem PD-L1. No KEYNOTE-042, observou-se um número maior de mortes dentro de 4 meses do início do tratamento, seguido por um benefício de sobrevida a longo prazo com pembrolizumabe em monoterapia comparado à quimioterapia. Quando KEYTRUDA foi administrado com axitinibe, foram reportadas frequências maiores do que as esperadas para elevações de ALT e AST de Graus 3 e 4 em pacientes com RCC avançado. Monitorar as enzimas hepáticas antes de iniciar e periodicamente ao longo do tratamento. Considerar o monitoramento mais frequente das enzimas hepáticas em comparação ao que é feito com os medicamentos usados em monoterapia. No caso de aumento nos níveis das enzimas hepáticas, interromper a administração de KEYTRUDA e axitinibe, e considerar a administração de corticosteroides, conforme necessário. Seguir as diretrizes de manejo clínico para ambos os medicamentos. **Gravidez:** categoria D. KEYTRUDA não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. **Lactação:** desconhece-se se KEYTRUDA é secretado no leite humano. Deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou KEYTRUDA, levando em conta o risco-benefício. **Uso pediátrico:** o perfil de segurança em pacientes pediátricos foi similar ao observado em adultos. As reações adversas mais comuns foram: pirexia, vômito, dor de cabeça, dor abdominal, anemia, tosse e constipação. A eficácia para pacientes pediátricos com LHC é extrapolada dos resultados na respectivas populações adultas. KEYTRUDA pode ter uma pequena influência na capacidade de dirigir e operar máquinas. Em alguns pacientes, tontura e fadiga têm sido relatadas após a administração de pembrolizumabe. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** não foram conduzidos estudos formais de interação farmacocinética de fármacos. Não se esperam interações, uma vez que KEYTRUDA é eliminado da circulação pelo catabolismo. O uso de corticosteroides sistêmicos ou imunossupressores antes de iniciar o tratamento com KEYTRUDA deve ser evitado pela potencial interferência na farmacodinâmica e na eficácia de KEYTRUDA, entretanto, pode ser feito após o início de KEYTRUDA para tratar reações adversas imunomediadas. Os corticosteroides também podem ser usados como pré-medicação, quando KEYTRUDA for usado em combinação com quimioterapia, como profilaxia antiemética e/ou para aliviar reações adversas relacionadas à quimioterapia. Relatou-se aumento da mortalidade em pacientes com mieloma múltiplo quando KEYTRUDA foi adicionado a um análogo de talidomida e a dexametasona. Em dois ensaios clínicos randomizados que incluíram pacientes com mieloma múltiplo, a adição de KEYTRUDA a um análogo de talidomida mais a dexametasona, uso para o qual nenhum anticorpo bloqueador de PD-1 ou PD-L1 é indicado, resultou em aumento da mortalidade. O tratamento de pacientes com mieloma múltiplo com um anticorpo bloqueador de PD-1 ou PD-L1 combinado a um análogo de talidomida e a dexametasona não é recomendado fora de ensaios clínicos controlados. **REAÇÕES ADVERSAS:** a segurança de KEYTRUDA foi avaliada em estudos clínicos com 6.185 pacientes com melanoma avançado, melanoma em estágio III após ressecção cirúrgica (terapia adjuvante), CPCNP, LHC, carcinoma urotelial, carcinoma de cabeça e pescoço, ou CCR, através de quatro doses (2 mg/kg a cada 3 semanas, 200 mg a cada 3 semanas ou 10 mg/kg a cada 2 ou 3 semanas). Nessa população de pacientes, as reações adversas mais comuns (> 10%) a KEYTRUDA foram: fadiga (32%), náusea (21%) e diarreia (21%). A maioria das reações adversas reportadas teve Grau 1 ou 2 de gravidade. Os eventos adversos mais graves consistiram de reações adversas imunomediadas e reações graves relacionadas à infusão. A segurança de pembrolizumabe em combinação com quimioterapia foi avaliada em 1.437 pacientes com CPCNP, HNSCC ou carcinoma esofágico que receberam 200 mg, 2 mg/kg ou 10 mg/kg de pembrolizumabe a cada 3 semanas em estudos clínicos. Nessa população de pacientes, as reações adversas mais frequentes foram náusea (55%), anemia (51%), fadiga (39%), constipação (37%), diarreia (33%), neutropenia (29%), perda de apetite (34%) e vômitos (28%). A segurança de pembrolizumabe em combinação com axitinibe foi avaliada em um estudo clínico com 429 pacientes com RCC avançado que receberam 200 mg de pembrolizumabe a cada 3 semanas e 5 mg de axitinibe duas vezes ao dia. Nessa população de pacientes, as reações adversas mais frequentes foram diarreia (54%), hipertensão (45%), fadiga (38%), hipotireoidismo (35%), redução do apetite (30%), síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar (28%), náusea (28%), ALT aumentada (27%), AST aumentada (26%), disfonia (25%), tosse (21%) e constipação (21%). No estudo com pacientes pediátricos, 161 pacientes pediátricos com melanoma avançado, linfoma ou tumores sólidos PD-L1 positivos receberam KEYTRUDA 2 mg/kg a cada 3 semanas. As reações adversas que ocorreram em uma taxa $\geq 10\%$ em pacientes pediátricos, comparados aos adultos, incluíram: pirexia (33%), vômitos (30%), infecção do trato respiratório superior (29%) e cefaleia (25%). As anormalidades laboratoriais que ocorreram em uma taxa $\geq 10\%$ em pacientes pediátricos, comparados aos adultos, foram: leucopenia (30%), neutropenia (26%) e anemia de grau 3 (17%). As seguintes reações adversas imunomediadas mais frequentes foram relatadas em estudos clínicos e estão acompanhadas de sua frequência: hipotireoidismo, 11,3%; hipertireoidismo, 4,2%; pneumonite, 4,6%, 5,7% em pacientes com CPCNP, e 5,2% a 10,8% em pacientes com LHC; colite, 1,8%; hepatite, 0,9%; hipofisite, 0,6%; nefrite, 0,4%; e insuficiência adrenal, 0,8%. Reações adversas ocorridas em pacientes com câncer gástrico, câncer esofágico e CBNMI não responsivo ao BCG e de alto risco, e CCR foram geralmente similares às ocorridas em pacientes com melanoma ou CPCNP. **POSOLOGIA E MODO DE USAR:** a dose recomendada de KEYTRUDA é de 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas, administrada como infusão intravenosa por 30 minutos. No caso de tratamento de pacientes pediátricos com LHC, a dose recomendada de KEYTRUDA é de 2 mg/kg a cada 3 semanas (máxima de 200 mg), administrada como infusão intravenosa por 30 minutos. Para uso em combinação, veja também as bulas das terapias concomitantes. Quando administrado como parte de uma terapia combinada intravenosa com quimioterapia, KEYTRUDA deverá ser administrado primeiro. Os pacientes devem ser tratados até haver progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou por até 24 meses se não houver progressão da doença. Para o tratamento adjuvante de melanoma, KEYTRUDA deve ser administrado por até um ano ou até a recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. Pacientes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença devem ser mantidos sob tratamento até a progressão da doença ser confirmada. Para pacientes com RCC tratados com KEYTRUDA em combinação com axitinibe, veja a bula em relação à dosagem de axitinibe. Quando axitinibe for utilizado em combinação com KEYTRUDA, o escalonamento da dose de axitinibe acima dos 5 mg iniciais pode ser considerado em intervalos de seis semanas ou mais. Consulte na bula do produto as diretrizes específicas de preparação e administração, e para suspensão ou descontinuação de KEYTRUDA – Tabela 25. Outros medicamentos não devem ser coadministrados através da mesma linha de infusão. **USO RESTRITO A HOSPITAIS. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. REGISTRO MS:** 1.0029.0196. MB181021.

As informações requeridas pelo art. 27 da RDC 96/08 dispostas acima são as vigentes até a disponibilização deste material. Elas estão sujeitas a alterações posteriores, portanto, caso queira consultar a versão vigente após o recebimento do conteúdo, [clique aqui](#).

Ressaltamos que KEYTRUDA é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do produto. O uso de corticosteroides em altas doses (prednisona > 10 mg/dia ou equivalente) ou de imunossupressores antes de iniciar o tratamento com KEYTRUDA deve ser evitado, pela potencial interferência na farmacodinâmica e na eficácia, entretanto, pode ser feito após o início de KEYTRUDA para tratar reações adversas imunomediadas. KEYTRUDA é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Antes de prescrever o produto, recomendamos a leitura da bula completa para informações detalhadas.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Material exclusivo para profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos.