

Esquemas de tratamento

Francisco Hlder Cavalcante Flix e Juvenia Bezerra Fontenele

Abstract

1 Introduo

No Centro Peditrico do Cncer do Hospital Infantil Albert Sabin, utilizamos um total de 16 (dezesesseis) protocolos de tratamento farmacolgico para tumores cerebrais em crianas e adolescentes, baseados na literatura que foi citada neste manual. Estes protocolos foram adaptados a partir dos racionais dos ensaios clnicos descritos, com modificaes pertinentes realidade e disponibilidade de recursos em nosso servio hospitalar. Alm disso, quaisquer concluses oriundas dos resultados destes ensaios clnicos, bem como informaes de outros trabalhos e de outras fontes, foram usadas para adaptar os esquemas de tratamento luz da melhor evidncia disponvel no momento em que este manual foi escrito. Alguns dos ensaios clnicos utilizados como modelo para parametrizar nossos protocolos ainda esto em andamento. Neste caso, apenas a parte no randomizada, no experimental dos esquemas foi adaptada e utilizada, mas no os braos de tratamento experimental ou no comprovado por evidncias cientficas.

Francisco Hlder Cavalcante Flix
Centro Peditrico do Cncer, Hospital Infantil Albert Sabin, R. Alberto Montezuma, 350, 60410-780,
Fortaleza - CE e-mail: fhcflix@outlook.com

Juvenia Bezerra Fontenele
Faculdade de Farmcia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Cear, R. Alexandre
Barana, 949, 60430-160, Fortaleza - CE

2 O que so estes protocolos

Protocolo aqui significa um esquema de tratamento baseado em um ensaio clnico patrocinado por grandes grupos cooperativos de tratamento do cncer infantil. Nenhum destes protocolos inclui o texto completo ou trechos dos protocolos originais de pesquisa. Os pacientes tratados em nosso centro seguindo estes protocolos no esto sendo recrutados para pesquisa clnica. Estes protocolos tambm no constituem diretrizes terapêuticas, nem protocolos clnicos no sentido estrito, pois no foram elaborados por instituies ou grupos organizados, usando metodologia explícita. Nossos protocolos podem ser encarados como rotinas de manuseio dos pacientes e suas patologias, utilizados em nosso servio hospitalar e baseados em evidências.

Pacientes com condies patológicas que no tm nenhum tratamento amplamente aceito, ou sobre as quais recaem controvérsias quanto terapêutica, so tratados com protocolos baseados em evidências preliminares, como ensaios clnicos piloto ou fase I-II, ou ainda revises de evidências observacionais. No existem, no momento, ensaios clnicos experimentais abertos em nosso servio.

3 Como utilizar estes protocolos

Este manuscrito tem fins educativos e voltado para falantes da lngua portuguesa. Embora este documento seja usado pelo responsvel deste projeto como rotina de tratamento dos seus pacientes, o autor no pode responsabilizar-se pelo seu uso em outros locais e para o tratamento de outros pacientes, que no aqueles sob sua estrita superviso. Os procedimentos e doses de medicamentos descritos no documento so no mximo possvel fiis ao empregado na literatura cientfica utilizada. No entanto, o autor no pode se responsabilizar por estas doses e seu uso, incluindo o manuseio no criterioso por profissional no habilitado para prescrever e administrar tais medicamentos.

Apenas mdicos registrados de acordo com a legislao vigente em seu pas e devidamente habilitados por sociedades de cancerologia (hemato-oncologia) pediatrica devem usar este documento, em parte, ou no todo, e segundo seu juzo, para o tratamento de pacientes. Neste caso, o autor isenta-se de responsabilidade legal sobre quaisquer resultados, incluindo complicaes, eventos adversos, prejuzos ou custos, advindos do uso deste documento, ou parte dele, por qualquer outro que no ele mesmo. Ao obter este documento a partir deste projeto, o usurio dele (o documento) est tacitamente concordando com estes e outros termos explicitados aqui.

4 Declarao tica

Este manuscrito no necessariamente representa os pontos de vista ou endossado pelo Hospital Infantil Albert Sabin ou pela Secretaria de Sade do Estado do Cear, sendo de iniciativa do responsvel pela sua elaborao.

Apesar de tratados conforme os raconais de ensaios clnicos conhecidos, os pacientes no esto sendo recrutados para pesquisa, e isso deixado claro antes do incio do tratamento. Quaisquer esquemas alternativos de tratamento aceitveis do ponto de vista de chances de sucesso e risco de efeitos adversos so informados aos responsveis pelos pacientes. Estes podem escolher livremente entre os protocolos propostos ou tratamentos alternativos aceitveis.

5 Formato e contribuies

Nas pginas que se seguem, apresentamos as folhas de acompanhamento ambulatorial dos pacientes que esto em tratamento quimioterapico em nosso servio hospitalar. Estas folhas so anexadas a cada pronturio do paciente e so preenchidas de acordo com o andamento do tratamento, anotando doses administradas, principais complicaes, atrasos, modificaes de doses, atualizao de informaes, entre outros dados. As verses aqui mostradas so as mais atuais quando da publicao deste manual.

O manual foi escrito em LaTeX, usando ShareLatex (depois Overleaf) e programas para desktop (Texmaker). Todo o cdigo do projeto est disponvel num repositrio pblico do GitHub, que pode ser acessado neste endereo:

`https://github.com/fhcflx/cpc-neuro.git`

O arquivo `*.tex` contm o cdigo correspondente. Contribuies so bem-vindas. Se voc ainda no tem uma conta no GitHub (gratuita), inscreva-se, abra uma pendncia (*issue*) ou faa uma cpia (*fork*), modifique o que achar necessrio e pea para integrar (*pull request*) suas mudanas ao projeto. O stio do projeto pode ser visitado neste endereo: `https://fhcflx.github.io/cpc-neuro`.

6 Uso no padronizado (*off-label*) de medicamentos

A definio da ANVISA (Agncia Nacional de Vigilncia Sanitria) para uso *off-label* de medicamentos a utilizao de um medicamento aprovado para uma determinada indicao em um tratamento no previsto na bula (no aprovado). Isso inclui estudos *a posteriori* que ampliam o uso de um medicamento para outras indicaes e tambm o uso em outras doenas com base em similaridade fisiopatolgica. Ainda de acordo com a ANVISA, o "uso *off-label*", por definio, no autorizado por uma agncia reguladora, mas isso no implica que seja incorreto".

Na legislaço brasileira atual, no existe regulamentação ou normatização sobre o uso no padronizado de medicamentos. O Conselho Federal de Medicina (CFM), em resposta a um processo-consulta, emitiu o parecer 2/16, no qual define que "os procedimentos médicos *off label* são aqueles em que se utilizam materiais ou fármacos fora das indicações em bula ou protocolos, e sua indicação e prescrição são de responsabilidade do médico. Não compete às Comissões de ética emitir juízo de valor sobre o uso de *off label*." [?]

Para o CFM, o papel das Comissões de ética Médica e Comitê de ética em Pesquisa deve ser educativo, uma vez que a responsabilidade do uso no padronizado toda do médico prescritor. Assim, não há obrigação de reportar o uso no padronizado de medicamentos a nenhuma instituição, da mesma forma que não existe exigência de consentimento informado por escrito no território nacional brasileiro para esse uso.

A utilização no padronizada de medicamentos especialmente frequente na pediatria, uma vez que inexistente incentivo para que empresas que já têm produtos aprovados para adultos arquem com o dispendioso processo de registro da ampliação de seu uso para crianças. [?] Uma avaliação mostrou mais de 80% de prescrições *off-label* em uma UTI neonatal. [?] Na oncologia pediátrica, existem poucas avaliações semelhantes, mas o uso no padronizado de medicamentos potencialmente maior ainda. [?, ?]

No caso dos esquemas de tratamento aqui descritos, praticamente todas as medicações têm indicações no padronizadas, seja por faixa etária (etoposídeo, vincristina, carboplatina, etc) ou por indicação não prevista em bula (vimblastina, cisplatina, ifosfamida e outros). De todas as medicações citadas nesta obra, apenas a ciclofosfamida, a lomustina e a temozolomida (quando usada para tratar gliomas de alto grau) são utilizadas de acordo com a aprovação da ANVISA.

Diversos autores já frisaram a necessidade de mais estudos a fim de validar as indicações, apresentações e vias de administração próprias da pediatria de todas as drogas utilizadas na prática clínica. Uma iniciativa como essa não pode esperar a iniciativa privada, que tem baixa probabilidade de investir em um processo dispendioso e sem retorno financeiro. Seria papel dos governos regular e fomentar o desenvolvimento das aplicações pediátricas de drogas. Infelizmente, em nosso país não existe programa governamental que contemple esse problema.

7 Avaliação de resposta:

Existem critérios de avaliação de resposta criados especificamente para serem utilizados na rotina clínica em pacientes pediátricos com tumores do sistema nervoso central. Os critérios de avaliação de resposta mais amplamente usados baseiam-se nos critérios de resposta da Organização Mundial da Saúde (OMS)[?] e estão listados na tabela abaixo:

A imagem onde a(s) lesão(s) aparece(m) com maior tamanho deve ser escolhida. As medidas subsequentes devem ser realizadas sempre no mesmo plano (axial, sagital, coronal) e aproximadamente mesmo nível da imagem inicial. No exemplo da figura acima, o plano axial e o nível logo acima dos núcleos da base. A lesão de

Resposta		Mtodo 2D	Mtodo 3D
Resposta completa	RC	Desaparecimento completo	Desaparecimento completo
Resposta parcial	RP	Reduo $\geq 50\%$	Reduo $\geq 65\%$
Resposta menor	RM	Reduo 25 – 50%	Reduo 40 – 65%
Doena estvel	DE	Mudana $< 25\%$	Mudana $< 40\%$
Progresso	RP	Aumento $\geq 25\%$	Reduo $\geq 40\%$

2D = bidimensional, 3D = tridimensional

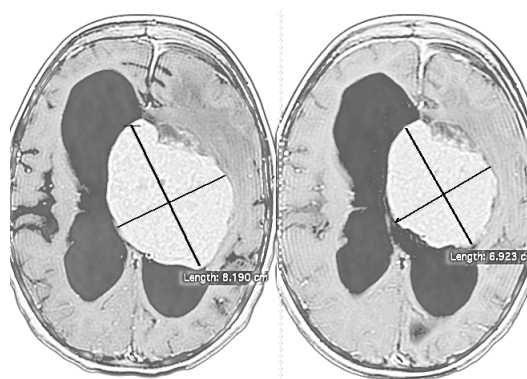


Fig. 1 Exemplo de medida bidimensional (2D) em dois momentos, mostrando avaliao de resposta. Antes do tratamento, a leso mediu $8,19 \times 6,2\text{cm} = 50,8$, depois do tratamento, mediu $6,92 \times 5,5\text{cm} = 38,1$. O clculo da resposta feito obtendo o produto dos maiores dimetros perpendiculares e dividindo o valor posterior pelo valor anterior. $R = 38,1 \div 50,8 = 0,75$ Neste caso, ocorreu uma reduo objetiva de 25% pelo mtodo 2D, o que autoriza a classificao da resposta como *menor* (imagem do arquivo do autor, modificada com o programa Gimp 2.8).

grandes propores ocupa o ventrculo lateral direito e atravessa a linha mdia. A imagem ps-tratamento nitidamente menor, mas essa reduo precisa ser objetivamente quantificada. Escolhendo-se a imagem com maior rea lesional no corte axial, mede-se os dois maiores dimetros perpendiculares entre si. O produto destes dimetros uma estimativa do volume tumoral (mtodo 2D). O mtodo 2D tem maior acurcia na pediatria [?].

A comparao entre os valores antes e aps o tratamento mostra que ocorreu uma reduo de 25% do valor estimado para o tamanho tumoral. Esta magnitude de reduo encontra-se no limite entre a ausncia de mudana (doena estvel) e uma mudana menos significativa (resposta menor), ilustrando como a inspeo visual e a avaliao quantitativa podem dar impresses subjetivas diferentes. A avaliao quantitativa da resposta imprescindvel para classificar adequadamente os pacientes e decidir a conduta clnica.

References

1. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Parecer consulta 2/16 - prescrio de medicamentos off label e resoluo 1.982/12, 2016.
2. Shah SS, Hall M, Goodman DM, and et al. Off-label drug use in hospitalized children. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 161(3):282–290, 2007.
3. Clarissa G. Carvalho, Mariana R. Ribeiro, Mariana M. Bonilha, Mauro Fernandes Jr, Renato S. Procianoy, and Rita C. Silveira. Uso de medicamentos off-label e no licenciados em unidade de tratamento intensivo neonatal e sua associiao com escores de gravidade. *Jornal de Pediatria*, 88:465 – 470, 12 2012.
4. H. van den Berg and N. Tak. Licensing and labelling of drugs in a paediatric oncology ward. *Br J Clin Pharmacol*, 72(3):474–481, Sep 2011.
5. M. M. Saiyed, P. S. Ong, and L. Chew. Offlabel drug use in oncology: a systematic review of literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 42(3):251–258, 2017.
6. Patrick Therasse, Susan G. Arbuck, Elizabeth A. Eisenhauer, Jantien Wanders, Richard S. Kaplan, Larry Rubinstein, Jaap Verweij, Martine Van Glabbeke, Allan T. van Oosterom, Michael C. Christian, and Steve G. Gwyther. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 92(3):205–216, 02 2000.
7. Katherine E. Warren, Nicholas Patronas, Alberta A. Aikin, Paul S. Albert, and Frank M. Balis. Comparison of one-, two-, and three-dimensional measurements of childhood brain tumors. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 93(18):1401–1405, 2001.