

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

faculdade de farmácia, odontologia e enfermagem

DEPARTAMENTO DE farmácia

kelly kaliana dos santos

**AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DE PACIENTES COM TUMORES CEREBRAIS RECORRENTES TRATADOS COM VIMBLASTINA OU TEMOZOLOMIDA NO HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN ENTRE 2007-2012**

fortaleza

2016

kelly kaliana dos santos

**AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DE PACIENTES COM TUMORES CEREBRAIS RECORRENTES TRATADOS COM VIMBLASTINA OU TEMOZOLOMIDA NO HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN ENTRE 2007-2012**

Projeto de pesquisa apresentado a Disciplina de Monografia I do curso de Graduação em Ciências Farmacêuticas Universidade Federal do Ceará.

Orientador: Prof. Dr. Juvenia Bezerra Fontenele.

FORTALEZA

2016

**SUMÁRIO**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **1** | **INTRODUÇÃO**................................................................................................ | 04 |
| **2** | **JUSTIFICATIVA** ........................................................................................... | 06 |
| **3** | **OBJETIVOS** ................................................................................................... | 07 |
| **4** | **REFERENCIAL TEÓRICO** ......................................................................... | 08 |
| **5** | **MATERIAIS E MÉTODOS** .......................................................................... | 10 |
| **6** | **ORÇAMENTO** ............................................................................................... | 12 |
| **7** | **CRONOGRAMA** ............................................................................................ | 13 |
| **8** | **REFERÊNCIAS** .............................................................................................. | 14 |

**1 INTRODUÇÃO**

Os tumores do sistema nervoso central (SNC) representam a segunda forma de câncer mais comum em crianças e a principal neoplasia sólida na infância nos EUA, ocorrendo em torno de 21,3% de todas as crianças com doenças malignas, (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2010) com incidência anual de 2,5 casos por 100.000. (RIES *et al.,* 1999) Estima-se que, no mundo inteiro, cerca de 8 a 15% das neoplasias pediátricas são representadas por esse grupo, sendo o mais frequente tumor sólido pediátrico. (RIES *et al.*, 1999; LITTLE, 1999)

Nos países em desenvolvimento, constituem o terceiro tipo de câncer mais incidente em crianças. (LITTLE, 1999) Em Fortaleza (CE), a incidência ajustada para a idade no período de 1998 a 2002 foi de 1,3 casos por 100.000 crianças menores de 18 anos, correspondendo a incidência anual de 2,6 casos por 100.000. Isso representa 11% de todos os diagnósticos de câncer pediátrico, ocupando o terceiro lugar entre os grupos de neoplasias infantis, abaixo apenas de leucemias (30%) e linfomas (15%). (INCA, 2008)

Um terço desses tumores é diagnosticado antes dos 3 anos de idade. Meninos são mais afetados que meninas, dependendo do tipo neoplásico e da idade do paciente. (GURNEY; SMITH; BURNIN, 1999) A incidência de tumores do SNC está aumentando progressivamente e a sobrevida melhorou pouco em relação às outras neoplasias. Apesar desses tumores representarem a segunda neoplasia mais comum da infância, são as causas mais comuns de mortalidade (30%) por câncer na juventude e a segunda maior causa de mortes de crianças a partir do primeiro ano de vida, sendo superada apenas pelos acidentes. (GURNEY; SMITH; BURNIN, 1999)

Houve um declínio em 1,1% ao ano da mortalidade relacionada aos tumores de SNC de 1975 a 1995 nos EUA. (RIES *et al.,* 1999) Autores brasileiros não encontraram redução de mortalidade em crianças diagnosticadas com tumores cerebrais no período de 1980 a 1998. (MONTEIRO; KOIFMAN, 2003) Em Fortaleza, relatou-se uma discreta redução de 1,3 para 1,1obitos por 100.000 habitantes quanto à taxa de óbitos por tumores cerebrais em menores de 15 anos de idade entre os períodos de 1980 a 1982 e de 1995 a 1997. (MONTEIRO; KOIFMAN, 2003)

O tratamento de tumores inclui três modalidades principais: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. A cirurgia (ressecção completa) é o principal tratamento dos tumores do SNC, sendo, por exemplo, a única modalidade necessária para muitos pacientes com astrocitomas de baixo grau, e o de maior impacto na sobrevida dos mesmos. A radioterapia é necessária em pacientes nos quais somente o tratamento cirúrgico nao é suficiente para controlar a doença ou nos pacientes em que a cirurgia não é possível, como por exemplo em pacientes com meduloblastomas ou tumores infiltrativos de ponte.

A radioterapia, porém, não é isenta de efeitos colaterais a curto e longo prazo, sobretudo em relação à cognição e ao crescimento na dependência da dose utilizada e da área coberta. Além disso, não é rotineiramente realizada em menores de 3 anos. (BLANEY *et al*., 2006) Até a década de 1990, o uso de quimioterapia era controverso em tumores cerebrais, mas um número cada vez maior de pacientes beneficia-se dessa modalidade. Atualmente, a quimioterapia está bem estabelecida em pacientes pediátricos com meduloblastomas e astrocitomas de baixo grau pela classificação da OMS. (BLANEY *et al*., 2006)

Os resultados do tratamento multimodalidade de pacientes com os mais comuns tumores cerebrais pediátricos (meduloblastoma e astrocitomas de baixo grau) tem sido satisfatórios, com ensaios clínicos e séries na literatura recente mostrando sobrevida acima de 80% em 5 anos para pacientes com estas doenças. Todavia, no caso de tumores menos comuns na infância, como os astocitomas anaplásicos e glioblastomas, além de tumores no tronco cerebral, que é uma região de difícil acesso cirúrgico, a sobrevida a longo prazo dos pacientes reduz-se sensivelmente. Outro grupo de pacientes de alto risco inclui aqueles com doença recorrente após tratamento anterior. Pacientes com tumores cerebrais recorrentes tipicamente têm sobrevida de apenas meses. (GAJJAR *et al*., 2012)

Várias modalidades de tratamento experimental ou compassivo são empregadas, sem uma óbvia vantagem. Recentemente o tratamento off-label com temozolomida tem sido empregado ao redor do mundo para crianças com tumores cerebrais malignos recorrentes. (NICHOLSON *et al*., 2007) Igualmente, o tratamento com vimblastina semanal tem demonstrado eficácia em pacientes com astrocitomas de baixo grau recorrentes. (BOUFFET *et al*., 2012) Ambas as drogas sao aprovadas pela ANVISA para uso pediátrico.

**2. JUSTIFICATIVA**

O Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) é referência no estado por ser o único a receber, tratar e acompanhar pacientes pediátricos com câncer cerebral. Uma vez que estudos recentes mostram a efetividade do tratamento quimioterápico adjuvante nos pacientes, torna-se fundamental avaliar a evolução, o prognostico e a sobrevida destes.

Em vista dos resultados positivos na literatura acerca do uso da temozolomida e da vimblastina em pacientes pediátricos com tumores cerebrais recorrentes, foi proposto o tratamento com estas drogas para pacientes atendidos no HIAS.

O tratamento foi indicado para pacientes com doença recorrente, quando nao existisse terapia padrão amplamente aceita. Os pacientes iniciaram o tratamento após o consentimento informado dos pais ou responsáveis legais.

Este estudo visa avaliar o resultado do tratamento dos pacientes incluídos no estudo com uma das duas drogas. Adicionalmente, visa comparar os resultados do tratamento de pacientes tratados com esquemas anteriores.

**3. OBJETIVOS:**

**3.1. GERAL:**

Avaliar a resposta ao tratamento quimioterápico com vimblastina ou temozolomida dos pacientes com neoplasias recorrentes do Sistema Nervoso Central atendidos no Serviço de Onco-hematologia Pediátrica (Centro Pediátrico do Câncer) do Hospital Infantil Albert Sabin no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2012.

**3.2. ESPECÍFICOS:**

- Calcular a sobrevida global e livre de progressão dos pacientes com neoplasias recorrentes do SNC tratados com vimblastina ou temozolomida no Serviço de Onco-hematologia Pediátrica (Centro Pediátrico do Câncer) do Hospital Infantil Albert Sabin no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2012;

- Comparar a sobrevida destes pacientes com aquela relatada na literatura;

- Comparar a influência da ocorrência dos diversos efeitos colaterais na curva de sobrevida global destes pacientes;

- Comparar a diferença entre a sobrevida global entre os grupos que fizeram quimioterapia com vimblastina ou temozolomida e aqueles tratados com esquemas anteriores no Serviço de Onco-hematologia Pediátrica (Centro Pediátrico do Câncer) do Hospital Infantil Albert Sabin.

**4.REFERENCIAL TEÓRICO**

A temozolomida (TMZ) é um agente alquilante oral que foi aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) em 1999 por sua promissora atividade em glioma de alto grau em adultos. Posteriormente, uma Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do câncer, através de um ensaio clínico randomizado confirmou um significativo aumento de sobrevida em adultos recentemente diagnosticados com glioblastoma multiforme quando a TMZ era usada concomitantemente e adjuvante ao tratamento radioterápico padrão. (STUPP *et al*.,2002, 2001, 2005)

No final da década de 1990, a TMZ começou a ser usada no tratamento de tumores cerebrais infantis. Vários estudos pediátricos de fase I e II com esse agente já foram realizados, mas até 2011 nenhum estudo de fase III com esse agente havia sido conduzido. A baixa toxicidade da temozolomida, sua administração oral e a falta de tratamentos alternativos efetivos para certos tumores cerebrais malignos ou tumores cerebrais pediátricos recorrentes contribuíram para a extensão do seu uso na pratica clinica pediátrica. Entretanto, a avaliação da sua efetividade tem sido limitada e seu impacto na prática neuro-oncológica pediátrica atual é desconhecido. (BARTELS *et al*., 2011)

TMZ é uma pró-droga da classe Imidazotetrazina. É muito estável em meio ácido, o que possibilita sua biodisponibilidade de 100%. Seu mecanismo de ação se dá através da quebra hidrolítica de um de seu anéis, em meio neutro ou básico, formando seu intermediário reativo monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC). O MTIC também é um intermediário da pró-droga dacarbazina (DTIC), que também é usada como antineoplásico. Em seguida, o MTIC se fragmenta e as moléculas formadas reagem com sítios nucleofílicos no DNA. A interação desse DNA metilado com vários mecanismos de reparo do DNA que vai gerar a reposta de morte celular. Sua atividade citotóxica é atribuída principalmente à metilação da guanina na posição O6, mas também se verifica uma uma alquilação adicional na posição N7. (MOODY; WHEELHOUSE, 2014)

De acordo com a Agência Européia de Medicamentos (EMA), esta droga é indicada para o tratamento de adultos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado, concomitantemente com radioterapia e, posteriormente, como tratamento em monoterapia, e de crianças a partir de três anos e adultos com glioma maligno, tais como glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico, que apresente progressão ou recorrência após tratamento padrão. Também é indicada para pacientes com melanoma maligno metastático em estado avançado. (TEMODAL, Bula)

Após administração oral, a temozolomida é absorvida rapida e completamente, com picos de concentração plasmática alcançados dentro de 20 minutos a 2 horas após a dose. (TEMODAL, Bula) Sua administração concomitante com alimentos causou uma diminuição de 33% na sua concentração máxima e de 9% da área sob a curva (AUC). Como essa alteração é significativa, este medicamento deve ser administrado em jejum. (EMA, 2015)

Embora não haja dados suficientes, a tolerância esperada em crianças é semelhante à verificada em adultos. Sua segurança em crianças com idade inferior a três anos não foi estabelecida. (EMA, 2015)

As mais frequentes reações adversas observadas com o uso de TMZ foram náuseas, vômitos, obstipação, anorexia, cefaleias e fadiga. Doentes tratados com TMZ podem sofrer mielossupressão, incluindo pacitopenia, que pode resultar em anemia aplástica, podendo ser fatal. (EMA, 2015)

A vimblastina é um alcalóide derivado da planta *Vinca rosea* *Linn*. De acordo com a bula da Faulblastina (Libbs, 2013), o sulfato de vimblastina é um alcalóide dimérico composto dos grupos funcionais indól e di-hidroindól, sendo um fármaco citotóxico, cujo mecanismo de ação está relacionado com a diminuição da formação de microtúbulos no fuso mitótico, o que resulta em parada da divisão celular em metáfase. Essa droga age inibindo a polimierização da tubulina, o que interfere diretamente na organização dos microtúbulos, resultando em parada do processo mitótico na metáfase, ocasionando morte celular. (KATZUNG, 2014)

As indicações para o uso deste medicamento são para tratamento de doença de Hodgkin generalizada (estágio III e IV); linfoma linfocítico,; linfoma histiocítico; micoses fungóides; carcinoma avançado dos testículos; sarcoma de Kaposi; doença de Letterer-Siwe; coriocarcinoma resistente a outros quimioterápicos; carcinoma de mama não responsivo à cirurgia e terapia hormonal. (RABINEFIL, bula)

Leucopenia é um efeito aguardado com o uso do sulfato de vimblastina, portanto deve-se realizar contagem dos leucócitos no sangue de pacientes que fazem terapia com essa droga. Outras reações adversas são alopecia, náusea, vômitos, parestesia e hipertensão. Por se tratar de uma droga administrada endovenosamente, também pode ocorrer reação no local da injeção. (FAULBLASTINA, bula; RABINEFIL, bula)

**5. MATERIAIS E MÉTODOS**

**5.1 Delineamento e local da pesquisa**

Esse estudo será do tipo transversal retrospectivo, onde serão avaliados os resultados do tratamento quimioterápico dos pacientes com neoplasias recorrentes do Sistema Nervoso Central do Serviço de Onco-hematologia Pediátrica (Centro Pediátrico do Câncer) do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS).

A população estudada será composta por pacientes entre 0 e 18 anos, portadores de tumores cerebrais recorrentes, que iniciaram tratamento quimioterápico no Serviço de Onco-hematologia Pediátrica (Centro Pediátrico do Câncer) do Hospital Infantil Albert Sabin entre janeiro de 2007 e dezembro de 2012. Os pacientes que foram submetidos a tratamento quimioterápico receberam um de dois esquemas de tratamento: vimblastina 6mg/m2 semanal; ou temozolomida 150mg/m2 por 5 dias com 23 dias de pausa.

**5.2 Critérios de inclusão e exclusão**

Serão incluídos no estudo os pacientes entre 0 e 18 anos, portadores de tumores cerebrais recorrentes, que iniciaram tratamento quimioterápico no HIAS, entre janeiro de 2007 e dezembro de 2012.

Os critérios de exclusão dos pacientes serão: histopatológico de tumor cerebral benigno pela classificação da OMS (os gliomas grau I e II foram incluídos, pois a OMS os considera tumores de baixa malignidade), ou a não realização de tratamento quimioterápico.

**5.3 Análise dos resultados**

A coleta de dados será realizada através do estudo retrospectivo dos formulários preenchidos com os dados dos prontuários dos pacientes entre 0 e 18 anos, portadores de tumores cerebrais recorrentes, que iniciaram tratamento quimioterápico no HIAS, entre janeiro de 2007 e dezembro de 2012. Usaremos formulários para coletar as informações sobre as variáveis delineadas, que serão transcritos para uma base de dados digital.

Curvas de sobrevida serão calculadas com o método estimador produto-limite de Kaplan-Meyer. Será realizada uma análise univariada com comparação das curvas de sobrevida obtidas pelo método de Kaplan-Meyer com o teste de Mantel-Cox e comparação com valores relatados na literatura. Também se comparará a sobrevida de pacientes tratados com esquemas anteriores de quimioterapia e aquela dos pacientes tratados com vimblastina e temozolomida. A análise conjunta da influência da incidência de efeitos colaterais e de outros co-fatores para o óbito será feita utilizando-se o modelo de riscos proporcionais de Cox, com a mesa categorização das variáveis utilizada para a Kaplan- Meyer. Os pacotes de programas estatísticos utilizados serão o Excel e R 2.12.

Os resultados obtidos serão descritos em valores absolutos e em percentagens e comparados com dados da literatura referentes a cada variável.

**6. ORÇAMENTO**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Material Necessário** | **Quantidade** | **Valor unitário (R$)** | **Valor total (R$)** |
| Canetas | 10 | 1,00 | 10,00 |
| Resma de papel A4 | 1 | 15,00 | 15,00 |
| Capas plásticas |  |  | 10,00 |
| Custos com impressão |  |  | 50,00 |
| Transporte  (2x/semana x 50 semanas) |  | 2,75 | 275,00 |
| TOTAL |  |  | 360,00 |

**7.** CRONOGRAMA

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Atividade** | **Período** | |
| **Início** | **Final** |
| Envio do projeto ao CEP | Já realizado | Já realizado |
| Levantamento bibliográfico | Jan/16 | Nov/16 |
| Coleta de dados | Jan/16 | Set/16 |
| Análise dos dados | Out/16 | Nov/16 |
| Redação da monografia | Nov/16 | Dez/16 |
| Defesa da monografia | Dez/16 | Dez/16 |

**REFERÊNCIAS**

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Facts & Figures 2010.** Atlanta: American Cancer Society, 2010.

RIES, L.A.G; SMITH, M.A.; GURNEY, J.G.; LINET, M.; TAMRA, T.; YOUNG, J.L.; BURNIN, G.R.; editors**. Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995**. Bethesda: National Cancer Institute, SEER Program; 1999.

LITTLE, J. **Introduction**. In: Little J. Epidemiology of childhood cancer. Lyon: International Agency for Research on Cancer: World Health Organization; 1999.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). **Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade.** Rio de Janeiro: INCA; 2008.

GURNEY, J.G.; SMITH, M.A.; BURNIN, G.R. **CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms.** In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR, editors. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda: National Cancer Institute, SEER Program; 1999.

MONTEIRO, G.T.R.; KOIFMAN, S. **Mortalidade por tumores de cérebro no Brasil, 1980-1998**. Cad Saúde Pública. 2003;19:1139-1151.

BLANEY, S.M.; KUN, L.E.; HUNTER, J.; RORKE-ADAMS, L.B.; LAU, C.; STROTHER, D. *et al*. **Tumors of the Central Nervous System**. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles & Practice of Pediatric Oncology, 5th edition. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2006.

GAJJAR, A.; PACKER, R.J.; FOREMAN, N.K.; COHEN, K.; HAAS-KOGAN, D.; MERCHANT, T.E. on behalf of the COG Brain Tumor Committee. **Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Central nervous system tumors.** Pediatr Blood Cancer. 2012 Dec 19. doi: 10.1002/pbc.24427.

NICHOLSON, H.S.; KRETSCHMAR, C.S.; KRAILO, M.; BERNSTEIN, M.; KADOTA, R.; FORT, D.; FRIEDMAN, H.; HARRIS, M.B.; TEDESCHI-BLOK, N.; MAZEWSKI, C.; SATO, J.; REAMAN, G.H**. Phase 2 study of temozolomide in children and**

**adolescents with recurrent central nervous system tumors: a report from the Children's Oncology Group**. Cancer. 2007;110(7):1542-50

BOUFFET, E.; JAKACKI, R.; GOLDMAN, S.; HARGRAVE, D. *et al*. **Phase II study of weekly vinblastine in recurrent or refractory pediatric low-grade glioma**. J Clin Oncol. 2012;30(12):1358-63

STUPP, R; DIETRICH, P. Y.; OSTERMANN, K. S. *et al*. **Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide.** J Clin Oncol. Estados Unidos. 2002;20:1375-82.

STUPP, R; GANDER, M; LEYVRAZ, S; NEWLANDS, E. **Current and future developments in the use of temozolomide for the treatment of brain tumors**. Lancet Oncol. Estados Unidos. 2001; 2;552-60.

STUPP, R. *et al***. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma**. N Engl J Med. Estados Unidos. 2005; 352;987-96.

BARTELS, U. *et al*. **The use and effectiveness of temozolomide in children with central nervous system tumors: a survey from the Canadian Paedriatic Brain Tumor Consortium.** Current Oncology. Estados Unidos. 2011; v.18, n.1,19-24.

MOODY, C. L.; WHEELHOUSE, R. T**. The medical Chemistry of Imidazotetrazine Prodrugs**. Pharmaceuticals. Estados Unidos. 2014; 7;797-838.

AGENCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000229/WC500035621.pdf>. Acesso em: 15 dez.2015.

TEMODAL: cápsulas. Responsável técnico Cristina Matushima. São Paulo, SP: Schering-Plough. Bula de medicamento.

RABINEFIL: pó liofilizado para solução injetável. Responsável técnico Cíntia M. P. Garcia. Barueri, SP: Fresenius Kabi Brasil Ltda. Bula de medicamento.

FAULBLASTINA: solução injetável. Responsável técnico Cintia Delphino de Andrade. São Paulo, SP: Libbs Farmacêutica Ltda. Bula de medicamento.