

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 1,1 óbitos por 100.000 habitantes para 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, quando possível) 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, dependendo 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 meduloblastoma 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, 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 em todo o 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 gliomas de alto grau em adultos. Posteriormente, a 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 é que vai gerar a resposta de morte celular. Sua atividade citotóxica é atribuída principalmente à metilação da guanina na posição O6, mas também se verifica 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 pancitopenia, 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 indol e di-hidroindol, 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 polimerização 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; micose fungóide; carcinoma avançado dos testículos; sarcoma de Kaposi; doença de Letterer-Siwe; coriocarcinoma resistente a outros quimioterápicos; carcinoma de mama não responsivo à cirurgia e à 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 alopécia, náusea, vômitos, parestesias 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, sem pausas; 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 mesma categorização das variáveis utilizada para a Kaplan-Meyer. Os pacotes de programas estatísticos utilizados serão o Excel e R 3.X.

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.