

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

**ESTUDO DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM UMA  
UNIDADE DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA DE UM  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE PORTO ALEGRE**

MARIANA KLIEMANN MARCHIORO

PORTO ALEGRE, 2013.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

**ESTUDO DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM UMA  
UNIDADE DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA DE UM  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE PORTO ALEGRE**

Dissertação apresentada por  
**Mariana Kliemann Marchioro** para a  
obtenção do GRAU DE MESTRE em  
Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Prof. Dra. Denise Bueno

PORTO ALEGRE, 2013.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, em nível de Mestrado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 29 de novembro de 2013, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dra. Ana Lucia Abujamra  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dra. Isabela Heineck  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dra. Maria Cristina Werlang  
Universidade Federal de Pelotas

#### CIP - Catalogação na Publicação

Marchioro, Mariana Kliemann  
Estudo de Utilização de Medicamentos em uma  
Unidade de Oncologia Pediátrica de um Hospital  
Universitário de Porto Alegre / Mariana Kliemann  
Marchioro. -- 2013.  
125 f.

Orientadora: Denise Bueno.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa  
de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Porto  
Alegre, BR-RS, 2013.

1. Assistência Farmacêutica. 2. Oncologia. 3.  
Pediatria. 4. Protocolos de Quimioterapia Combinada  
Antineoplásica. I. Bueno, Denise, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

*“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos  
não é senão uma gota de água no mar.*

*Mas o mar seria menor  
se lhe faltasse uma gota”.*

*(Madre Teresa de Calcuta)*



*Dedico este trabalho aos meus pais, pois mesmo longe sempre estiveram presentes dando apoio e força para que continuasse e nunca desistisse dos meus sonhos. Agradeço a eles e ao meu irmão pelo amor e apoio incondicionais, pela confiança e compreensão da minha ausência neste período final.*

*"A verdadeira felicidade está na própria casa, entre as alegrias da família." (Tolstoi)*





## **AGRADECIMENTOS**

À Prof. Dra. Denise Bueno, minha professora orientadora, pelos seus conhecimentos, sua atenção e seu comprometimento na execução deste trabalho e na minha formação acadêmico-científica. Agradeço também a amizade, a confiança e a oportunidade de realização do estágio docente na disciplina de Saúde Coletiva e Bioética.

Ao Prof. Dr. Lauro José Gregianin pelos seus conhecimentos e sua atenção na execução deste trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, na figura do coordenador Mauro Silveira de Castro e da vice-coordenadora Isabela Heineck, pelos ensinamentos e pela oportunidade do crescimento coletivo.

À Instituição de Fomento, Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo auxílio à bolsa de estudos.

Ao Hospital de Clínicas, em especial o Serviço de Oncologia Pediátrica e o Serviço de Farmácia que possibilitaram a realização deste trabalho.

Aos funcionários da Farmácia de Programas Especiais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela amizade, em especial à Farmacêutica Simone Fogaça, pela disponibilidade e apoio durante a realização da coleta de dados.

Aos meus colegas e amigos desta caminhada Vanessa, Isabel, Rodrigo e Marcele pelo companheirismo e pela amizade.

Ao grupo de pesquisa pelas contribuições no desenvolvimento deste trabalho.

Enfim, todos aqueles que de alguma forma me ajudaram e contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional.

**MUITO OBRIGADA A TODOS!**



## RESUMO

O câncer pediátrico é raro em números absolutos, porém quando comparado às incidências em adultos vem apresentando aumento nas taxas de incidência, exigindo um preparo do sistema de saúde para acompanhamento. Este acompanhamento não pode ser igual ao do adulto, visto que crianças possuem diferenças fisiológicas nas diferentes faixas etárias pediátricas. Sendo assim, estudos de utilização de medicamentos são importantes nesta população, a fim de promover o uso racional dos mesmos, bem como, garantir seu uso seguro e uma terapêutica eficaz. O presente estudo tem por objetivo avaliar as prescrições de antineoplásicos, na unidade de oncologia pediátrica de um hospital universitário de Porto Alegre, identificando os protocolos mais utilizados, e posteriormente contextualizando-os com o preconizado no referencial teórico. Foi realizado um estudo transversal prospectivo envolvendo internações realizadas na unidade de oncologia pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Foram analisadas 274 internações, das quais 40 eram primeira internação e 234 reinternações. A maioria dos pacientes tinha idade de 0 a 10 anos, uma discreta prevalência do sexo masculino, de raça/cor branca, residentes na mesorregião metropolitana. A principal forma de financiamento das internações foi o público, e a principal causa de internação foi o tratamento, sendo o mais frequente o quimioterápico. Foram analisados os protocolos utilizados durante as internações de pacientes com diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda, Retinoblastoma e Sarcoma de Ewing. Os protocolos são conjunto de regras criadas a partir de grupos cooperativos ou da indústria farmacêutica, permitindo um maior conhecimento sobre os medicamentos utilizados na pediatria. A oncologia pediátrica com sua particularidade de ser uma doença culturalmente ligada ao óbito possui maior facilidade de estudos deste porte. Porém, ainda são necessários mais estudos de utilização destes medicamentos, a fim de agregar conhecimento aos protocolos de tratamento.

**Palavras-chaves:** Assistência Farmacêutica. Oncologia. Pediatria. Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras. Retinoblastoma. Sarcoma de Ewing. Protocolos de Quimioterapia Combinada Antineoplásica. Serviço Hospitalar de Oncologia.



## ABSTRACT

Pediatric cancer is rare in absolute numbers, but when compared to the incidence in adults has shown an increase in incidence rates, requiring a prepared system health for following. Pediatrics treatment can't be the same as that of adults, because children have different physiological differences in pediatric age groups. Studies of medication use in this population are very important in order to promote the rational use of drugs, as well as to guarantee their safe use and effective therapy. The present study aims to evaluate the anticancer prescriptions in pediatric oncology unit of a university hospital in Porto Alegre, identifying the most used protocols, and contextualizing them later with the recommendations in the theoretical framework. A prospective cross-sectional study involving hospital admissions in the pediatric oncology unit of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) was performed. We analyzed 274 admissions, which 40 were first admission and 234 were readmissions. These admissions most patients were aged 0 to 10 years, white race, a slight male prevalence, residing in Metropolitan Mesoregion. The financing the hospital admissions was public, and the maining cause of hospitalization was treatment, the most frequent being the chemotherapy. We analyzed the protocols used during the admissions of patients diagnosed with Acute Lymphocytic Leukemia, Retinoblastoma and Ewing's Sarcoma. Protocols are studies that allow a greater knowledge about medicines for pediatric use. The pediatric oncology with its characteristic of being a disease has culturally linked with death ease of studies of this size. However, more studies of medication use are still needed to use these drugs in order to knowledge to the treatment protocols.

**Keywords:** Pharmaceutical Services. Medical Oncology. Pediatrics. Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma. Retinoblastoma. Sarcoma, Ewing. Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols. Oncology Sevice, Hospital.



## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Classificação dos antineoplásicos.....	37
FIGURA 2. Descrição do uso terapêutico e da toxicidade dos agentes alquilantes mais utilizados na oncologia pediátrica.....	38
FIGURA 3. Descrição do uso terapêutico e da toxicidade dos alcaloides naturais mais utilizados na oncologia pediátrica.....	39
FIGURA 4. Descrição do uso terapêutico e da toxicidade dos antibióticos antitumorais mais utilizados na oncologia pediátrica.....	40
FIGURA 5. Descrição do uso terapêutico e da toxicidade dos agentes antimetabólicos mais utilizados na oncologia pediátrica.....	41
FIGURA 6. Descrição do uso terapêutico e da toxicidade dos agentes miscelâneos mais utilizados na oncologia pediátrica.....	42
FIGURA 7. Mesorregiões do Rio Grande do Sul.....	57
FIGURA 8. Esquema de tratamento do Protocolo Brasileiro de Retinoblastoma 2009.....	88





## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. Frequência das causas de internação dos pacientes.....	60
---	----



## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. Esquema proposto para pacientes com Sarcoma de Ewing, grupo de baixo risco.....	93
QUADRO 2. Esquema proposto para pacientes com Sarcoma de Ewing, grupo de alto risco.....	93
QUADRO 3. Esquema proposto para etapa de continuação com cirurgia como tratamento local, para pacientes com Sarcoma de Ewing não metastático.....	94
QUADRO 4. Esquema proposto para etapa de continuação com radioterapia como tratamento local, para pacientes com Sarcoma de Ewing não metastático.....	94
QUADRO 5. Esquema proposto para etapa de continuação com cirurgia e radioterapia como tratamento local, para pacientes com Sarcoma de Ewing não metastático.....	95
QUADRO 6. Esquema proposto para etapa de continuação com cirurgia como tratamento local, para pacientes com Sarcoma de Ewing metastático.....	95
QUADRO 7. Esquema proposto para etapa de continuação com radioterapia como tratamento local, para pacientes com Sarcoma de Ewing metastático.....	95
QUADRO 8. Esquema proposto para etapa de continuação com cirurgia e radioterapia como tratamento local, para pacientes com Sarcoma de Ewing metastático.....	96
QUADRO 9. Esquema proposto para etapa de continuação com radioterapia e cirurgia como tratamento local, para pacientes com Sarcoma de Ewing metastático.....	96



## LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Neoplasias pediátricas e suas prevalências, segundo idade, sexo e raça/cor/etnia.....	33
TABELA 2. Neoplasias que acometem crianças e adolescentes e suas frequências.....	34
TABELA 3. Caracterização da população do estudo.....	55
TABELA 4. Local de residência dos pacientes internados na unidade de Oncologia Pediátrica do HCPA durante o estudo, segundo mesorregião.....	57
TABELA 5. Análise das formas de financiamento utilizadas segundo mesorregiões de residência.....	58
TABELA 6. Forma de financiamento do Sistema Único de Saúde utilizada na internação.....	59
TABELA 7. Tratamentos realizados durante as internações estudadas na unidade de oncologia pediátrica.....	61
TABELA 8. Análise das causas de internação segundo frequência de internação.....	62
TABELA 9. Neoplasias encontradas nas análises de internações e suas frequências.....	63
TABELA 10. Protocolos de tratamento para LLA encontrados no estudo.....	65
TABELA 11. Requisitos para classificação da resposta à indução do tratamento, segundo protocolo GBTLI 2009.....	68
TABELA 12. Esquema de tratamento utilizados nos Protocolos GBTLI 99 e GBTLI 2009 para pacientes de baixo risco.....	72
TABELA 13. Medicamentos utilizados nas internações estudadas, em pacientes de baixo risco com LLA B-derivada.....	74

TABELA 14. Esquema de tratamento utilizados nos Protocolos GBTLI 99 e GBTLI 2009 para pacientes de alto risco.....	76
TABELA 15. Medicamentos utilizados nas internações estudadas, em pacientes de alto risco com LLA B-derivada, segundo protocolo GBTLI 2009.....	81
TABELA 16. Esquema de tratamento utilizados no Protocolo Hyper-CVAD.....	82
TABELA 17. Medicamentos utilizados nas internações estudadas, segundo protocolo Hyper-CVAD.....	83
TABELA 18. Esquema de tratamento utilizado no Protocolo M - BMF 2002.....	84
TABELA 19. Protocolos de tratamento para Retinoblastoma encontrados no estudo.....	86
TABELA 20. Medicamentos utilizados pelos pacientes internados durante o estudo para tratamento de Retinoblastoma, segundo protocolo de tratamento.....	89
TABELA 21. Protocolos de tratamento para Sarcoma de Ewing encontrados no estudo.....	92
TABELA 22. Medicamentos utilizados pelos pacientes internados durante o estudo para tratamento de Sarcoma de Ewing, segundo protocolo de tratamento.....	97

## LISTA DE ABREVIATURAS

CACON - Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia

EMA - *European Medicines Agency*

EUM - Estudo de Utilização de Medicamentos

FDA - *Food and Drug Administration*

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

LLA - Leucemia Linfocítica Aguda

LMA - Leucemia Mielóide Aguda

OMS - Organização Mundial da Saúde

PNPCC - Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer

PPNET - Tumor Neuroectodérmico Primitivo Periférico

SNC - Sistema Nervoso Central

SOBOPE - Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica

TCTH - Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

UNACON - Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia





## SUMÁRIO

<b>1 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	27
1.1 ESTUDOS DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS .....	29
1.2 PEDIATRIA .....	30
1.3 ONCOLOGIA PEDIÁTRICA .....	32
1.4 TERAPIA ANTINEOPLÁSICA .....	35
<b>2 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS</b> .....	45
2.1 JUSTIFICATIVA .....	47
2.2 OBJETIVOS .....	47
2.2.1 Objetivo Geral .....	47
2.2.2 Objetivos Específicos .....	47
<b>3 MÉTODO</b> .....	49
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	53
4.1 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA POPULAÇÃO .....	55
4.1.1 Caracterização do macroterritório (RS) .....	56
4.1.2 Caracterização do microterritório (HCPA) .....	60
4.2 CARACTERIZAÇÃO DAS NEOPLASIAS .....	62
4.2.1 Leucemia Linfoblástica Aguda .....	63
4.2.2 Retinoblastoma .....	85

<b>4.2.3 Sarcoma de Ewing</b> .....	90
<b>4.3 CARACTERIZAÇÃO DO DESFECHO</b> .....	97
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	99
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	103
<b>APÊNDICES</b> .....	113
APÊNDICE A - Ficha Coleta de Dados .....	115
APÊNDICE B - Artigos produzidos no período de vigência do mestrado .....	121
<b>ANEXO</b> .....	123
ANEXO A - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa .....	125

## **1 REVISÃO DA LITERATURA**

---



## 1.1 ESTUDOS DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define, de forma abrangente, a utilização de medicamentos como “a comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos em uma sociedade, com ênfase especial sobre as consequências médicas, sociais e econômicas resultantes” (WHO, 1977). A mesma define uso racional de medicamentos como “a situação na qual os pacientes recebem os medicamentos apropriados às suas necessidades clínicas, na dose correta para suas necessidades individuais, por um período de tempo adequado e um custo acessível para ele e para a comunidade” (WHO, 1985).

Os Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM) surgem como uma estratégia para a promoção do uso racional de medicamentos, a fim de, a partir de uma abordagem epidemiológica, gerar uma melhoria na qualidade da assistência. Estes estudos envolvem comercialização, dispensação, prescrição e uso de medicamentos pela sociedade, e suas consequências sanitárias, sociais e econômicas (RIBEIRO; CROZARA, 2010).

Os EUM têm por objetivos: descrever padrões de uso dos medicamentos; constatar variações nos perfis terapêuticos no curso do tempo; avaliar os efeitos de medidas educativas, informativas, reguladoras; estimar o número de indivíduos expostos a medicamentos; detectar doses excessivas, uso inadequado, doses insuficientes e abuso de medicamentos; estimar as necessidades de medicamentos de uma sociedade (RIBEIRO, CROZARA, 2010).

A partir dos EUM, há a possibilidade da apresentação de uma visão geral, ou de particularidades, da questão do uso de medicamentos em uma dada sociedade, possibilitando a aplicação da farmacoeconomia e da farmacoepidemiologia como aliados no combate ao uso irracional de medicamentos. A detecção de desvios, ineficácia e eventos adversos com a utilização inadequada de medicamentos possibilita desde a realização de intervenções educativas até o desenvolvimento de políticas governamentais (MELO *et al.*, 2006).

Em uma revisão realizada por Leite, Vieira e Veber (2008) sobre os EUM realizados no Brasil e na América Latina foram relatados como os principais objetivos encontrados o perfil/padrão de utilização de medicamentos (48,1%), a

prevalência do consumo (22,2%), a perspectiva do usuário sobre a utilização de medicamentos (14,8%), a caracterização da prescrição/indicação (7,4%), a adesão à terapia medicamentosa (3,7%) e a automedicação (3,7%). Dentre a população destes estudos as crianças e adolescentes são a terceira mais citada, juntamente com as gestantes, representado 14,8% dos estudos. Estes estudos foram referentes à utilização de medicamentos por crianças atendidas em creches, consumo de medicamentos no primeiro trimestre de vida, em adolescentes escolares e em um hospital pediátrico, sinalizando que os estudos em pediatria são escassos.

## 1.2 PEDIATRIA

As definições para as populações que compõem a pediatria, crianças e adolescentes, são descritas de forma variada nas fontes bibliográficas. A Organização Mundial da Saúde define adolescente como indivíduos de 10 a 19 anos, a Organização das Nações Unidas define como indivíduos de 15 a 24 anos. O Estatuto da Criança e do Adolescente define criança como indivíduos de 0 a 12 anos incompletos e adolescentes de 12 a 18 anos (EISENSTEIN, 2005).

O termo “órfãos terapêuticos” vem sendo utilizado há muito tempo para destacar o fato de que crianças normalmente não são incluídas nas pesquisas clínicas de desenvolvimento de novos medicamentos (SHIRKEY, 1968). Isto faz com que os prescritores tenham poucas opções frente aos medicamentos pediátricos aprovados, e acabam prescrevendo medicamentos *off-label* – medicamentos prescritos de forma diferente da orientada pela bula, em relação à faixa etária, à dose, à frequência, à apresentação, à via de administração ou à indicação para uso em crianças (CARVALHO *et al.*, 2003).

O aumento crescente do uso de medicamentos *off-label* fez com que agências regulatórias tomassem algumas atitudes. Nos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration* (FDA) busca, desde a década de 90, estimular a indústria farmacêutica a suprir as carências de medicamentos de uso pediátrico (STEPHENSON, 2006). A *European Medicines Agency* (EMA) estabeleceu, em 2007, um conjunto de medidas com o objetivo de incentivar a pesquisa clínica e o desenvolvimento de medicamentos de uso pediátrico (BOOTS *et al.*, 2007). No

Reino Unido, as autoridades sanitárias além de adotarem políticas específicas de medidas regulatórias e estruturação de uma rede de pesquisa sobre medicamentos pediátricos, incentivaram a criação de um formulário terapêutico especializado (*British National Formulary for Children*, BNFC). No Brasil, ainda não existe uma regulação específica para registro e uso de medicamentos pediátricos, havendo necessidade de estímulo para pesquisa clínica nesta área (DA COSTA; REY; COELHO, 2009).

A prescrição *off-label* é uma prática internacional, ampla e crescente. Cada país possui diferentes regras para o uso destes medicamentos. Em grande parte do norte da Europa e na Escandinávia, a prática da prescrição *off-label* não é permitida sendo necessário o consentimento informado do paciente. Na Alemanha e alguns outros países da Europa Ocidental, a prática é considerada inaceitável, a seguradora de saúde ao detectar o uso se recusa a pagar, e quem arca com os custos do medicamento é o médico prescritor (WERTHEIMER, 2011).

A carência de medicamentos pediátricos estimula o uso de medicamentos *off-label*. O uso destes medicamentos na pediatria com frequência são baseados em extrapolações de doses e/ou modificações de medicamentos aprovados para uso adulto, ignorando-se diferenças entre crianças e adultos (CARVALHO *et al.*, 2003). As crianças não podem ser consideradas pequenos adultos, pois nessa população os efeitos fisiológicos de absorção, distribuição, metabolização e eliminação sofrem modificações ao longo do desenvolvimento biológico, tornando as diferentes sub-populações pediátricas distintas entre si (PINTO; BARBOSA, 2008).

A extrapolação de doses de adultos para crianças são inevitáveis, porém alguns parâmetros devem ser seguidos para que as doses utilizadas sejam o menos prejudiciais possíveis e obtenham a melhor resposta para a criança. Existe a necessidade de adequação de doses através de cálculos específicos. Os cálculos de dose podem ser feitos levando em conta a idade da criança, o peso corporal ou a superfície corporal (PINTO; BARBOSA, 2008). Segundo Johnson (2008), o cálculo de dose baseado no peso corporal é a opção mais correta para recém-nascidos e crianças pequenas, e para crianças com mais idade o mais indicado é o que tem por base a superfície corporal.

Em uma revisão sistemática para avaliar a efetividade comparada da intervenção médica em adultos e crianças, foram identificadas diferenças importantes entre os resultados dos ensaios adultos e pediátricos. Estudos mostraram uma superestimativa da eficácia da intervenção em crianças se comparadas com base em dados de adultos (CONTOPOULOS-IOANNIDIS; BALTOGIANNI; IOANNIDIS, 2010).

Na clínica pediátrica algumas áreas fazem maior ou menor uso de medicamentos *off-label*. Na oncologia pediátrica pelo fato de a maioria dos medicamentos administrados serem injetáveis, o uso de medicamentos *off-label* é considerado pequeno, este uso é encontrado apenas em relação à dose.

### 1.3 ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

As neoplasias pediátricas, ao contrário das neoplasias em adultos que possuem como principal causa os fatores ambientais, possuem como causa fatores genéticos e, em sua grande maioria, esta causa é desconhecida. Fato este que justifica a raridade dos tumores pediátricos quando comparados com os tumores dos adultos. Estima-se que a incidência dos tumores pediátricos no mundo varie de 1% a 3% do total de casos de câncer. No Brasil, este percentual encontra-se próximo de 3%. Assim, para o Brasil, em 2012, à exceção dos tumores da pele não melanoma, estimou-se a ocorrência de cerca de 11.530 casos novos de câncer em crianças e adolescentes até os 19 anos, de um total de 384.340 novos casos de câncer, sendo a incidência total de tumores malignos na infância maior no sexo masculino (INCA, 2011) (TABELA 1).

O câncer pediátrico deve ser estudado separadamente do câncer do adulto por apresentar diferenças nos locais primários, diferentes origens histológicas e diferentes comportamentos clínicos. Este tende a apresentar menores períodos de latência, crescer rapidamente e torna-se bastante invasivo, porém responde melhor à quimioterapia (INCA, 2008).



TABELA 1. Neoplasias pediátricas e suas prevalências, segundo idade, sexo e raça/cor/etnia.

<b>Neoplasias</b>	<b>Idade pico de incidência (anos)</b>	<b>Sexo prevalente</b>	<b>Raça/cor/etnia prevalente</b>
LLA	2 – 4	Masculino	Branca
LMA	< 1 e 10 – 15	=	Negra, Hispânicos e Asiáticos
Linfoma não-Hodgkin	5 – 15	Masculino	=
Doença de Hodgkin	> 5	Masculino	=
Tumores do SNC	3 – 9	Masculino	Branco
Retinoblastoma	< 4	=	=
Neuroblastoma	< 1 – 4	Masculino	Branca
Tumor de Wilms	< 5	=	=
Rabdomiossarcoma	2 – 6 e 15 – 19	Masculino	Negra
Osteosarcoma	11 – 15	Masculino	Negra
Sarcoma de Ewing	< 10	Masculino	=
Tumores Germinativos	18 15 – 19	Feminino Masculino	Negra Branco

LLA – Leucemia Linfocítica Aguda; LMA – Leucemia Mielocítica Aguda; Tumores do SNC - Tumores do Sistema Nervoso Central; = - taxas de incidência semelhantes.

Fonte: Wayne e Helman (2006); Guimarães e Rosa (2008); Lopes *et al.* (2008).

Os tumores que costumam acometer crianças e adolescentes são Tumor de Wilms, Neuroblastoma, Rabdomiossarcoma, Osteossarcoma, Sarcoma de Ewing, Tumores do Sistema Nervoso Central (SNC), Leucemias, Linfomas, Doença de Hodgkin, Linfoma não-Hodgkin, Retinoblastoma e Tumores Germinativos (SOBOPE, 2013). Dentre estes, o mais frequente são as Leucemias, que correspondem a cerca de 30% das neoplasias pediátricas, sendo a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) mais frequente, correspondendo a cerca de 80% das leucemias pediátricas, porém esta também é a neoplasia com maiores índices de cura, chegando a 82% (TABELA 2). A Leucemia Mielóide Aguda (LMA) é a segunda leucemia mais

frequente, correspondendo a cerca de 15% das leucemias infantis. As leucemias apesar de serem as neoplasias mais frequentes na pediatria, possuem a maior possibilidade de cura, chegando a 80% dos pacientes tratados (LOPES *et al.*, 2008).

TABELA 2. Neoplasias que acometem crianças e adolescentes e suas frequências.

<b>Neoplasia</b>	<b>Frequência</b>
Leucemia	30%
Tumores do SNC	20%
Doença de Hodgkin	10%
Linfoma não-Hodgkin	7%
Neuroblastoma	7%
Tumor de Wilms	6%
Osteosarcoma	6%
Rabdomiossarcoma	4 - 5%
Sarcoma de Ewing	4%
Tumores Germinativos	3,5 - 7%
Retinoblastoma	2 - 4%

Fonte: Guimarães e Rosa (2008); Lopes *et al.* (2008).

O segundo tumor mais frequente engloba um conjunto de tumores que afetam o sistema nervoso central (SNC). Este grupo de tumores torna-se importante devido à sua morbidade – maior que em outras neoplasias - e mortalidade, decorrentes da localização e do tratamento, o qual pode ocasionar déficits físicos, sequelas neuropsicológicas e neuroendócrinas. Dentre os tumores cerebrais, os mais frequentes são o meduloblastoma e o ependimoma. Nos últimos anos houve um aumento no número de casos deste grupo de neoplasias, possivelmente relacionado ao maior número de diagnóstico realizado graças aos avanços das técnicas de medicina diagnóstica e cirúrgicas (LOPES *et al.*, 2008).

Dentre os tumores sólidos, o mais frequente na infância é o neuroblastoma, o qual é um tumor embrionário originário do sistema nervoso simpático e possui como sítio primário mais comum a medula adrenal. Cerca de 60% dos pacientes

apresentam metástases detectáveis ao diagnóstico, sendo o local mais frequente destas os ossos, a medula óssea e os gânglios linfáticos. Mesmo com o diagnóstico tardio, nos últimos anos, a taxa de sobrevivência tem aumentado, e isto se deve aos avanços no tratamento, com a inclusão do transplante de medula óssea em casos de alto risco (LOPES *et al.*, 2008).

#### 1.4 TERAPIA ANTINEOPLÁSICA

No início do século XIX a maioria dos medicamentos era de origem natural, sendo suas estruturas químicas e naturezas pouco conhecidas. Em 1928, Alexandre Fleming descobriu que o fungo do gênero *Penicillium* evitava o crescimento das bactérias do gênero *Estafilococos*, o que incentivou a pesquisa de fármacos. Porém, a produção industrial do antibiótico penicilina, surgido a partir da descoberta de Fleming, se deu apenas no início da Segunda Guerra Mundial. Mesma época que houve uma “explosão farmacológica” devido ao desenvolvimento nas áreas biológicas e às conquistas tecnológicas e econômicas pós-guerra (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

Foi durante esta “explosão farmacológica” que surgiram os primeiros medicamentos quimioterápicos. O primeiro deles foi o gás mostarda, utilizado na Primeira Guerra Mundial, porém estudada apenas durante a Segunda Guerra Mundial. Os cientistas descobriram que as pessoas expostas acidentalmente ao gás mostarda tinham uma diminuição na contagem de leucócitos do sangue. Pensou-se então, que o mesmo teria ação similar sobre o câncer por inibir o crescimento dos leucócitos. Posteriormente, passou-se a tratar pacientes com linfoma avançado com a droga via intravenosa, obtendo-se uma melhora notável destes pacientes. Este fato levou ao início das pesquisas e desenvolvimento das drogas antineoplásicas (INCA, 2013a).

Os medicamentos antineoplásicos afetam tanto as células normais como as neoplásicas, porém atuam com maior dano às células malignas, devido à proliferação acelerada destas células. Os efeitos terapêuticos e tóxicos dos quimioterápicos dependem do tempo de exposição e da concentração plasmática do medicamento. A toxicidade é variável para os diversos tecidos e depende do

medicamento utilizado. Nem todos os quimioterápicos ocasionam efeitos indesejáveis como mielodepressão, alopecia e alterações gastrintestinais - náuseas, vômitos e diarreia (INCA, 2013a).

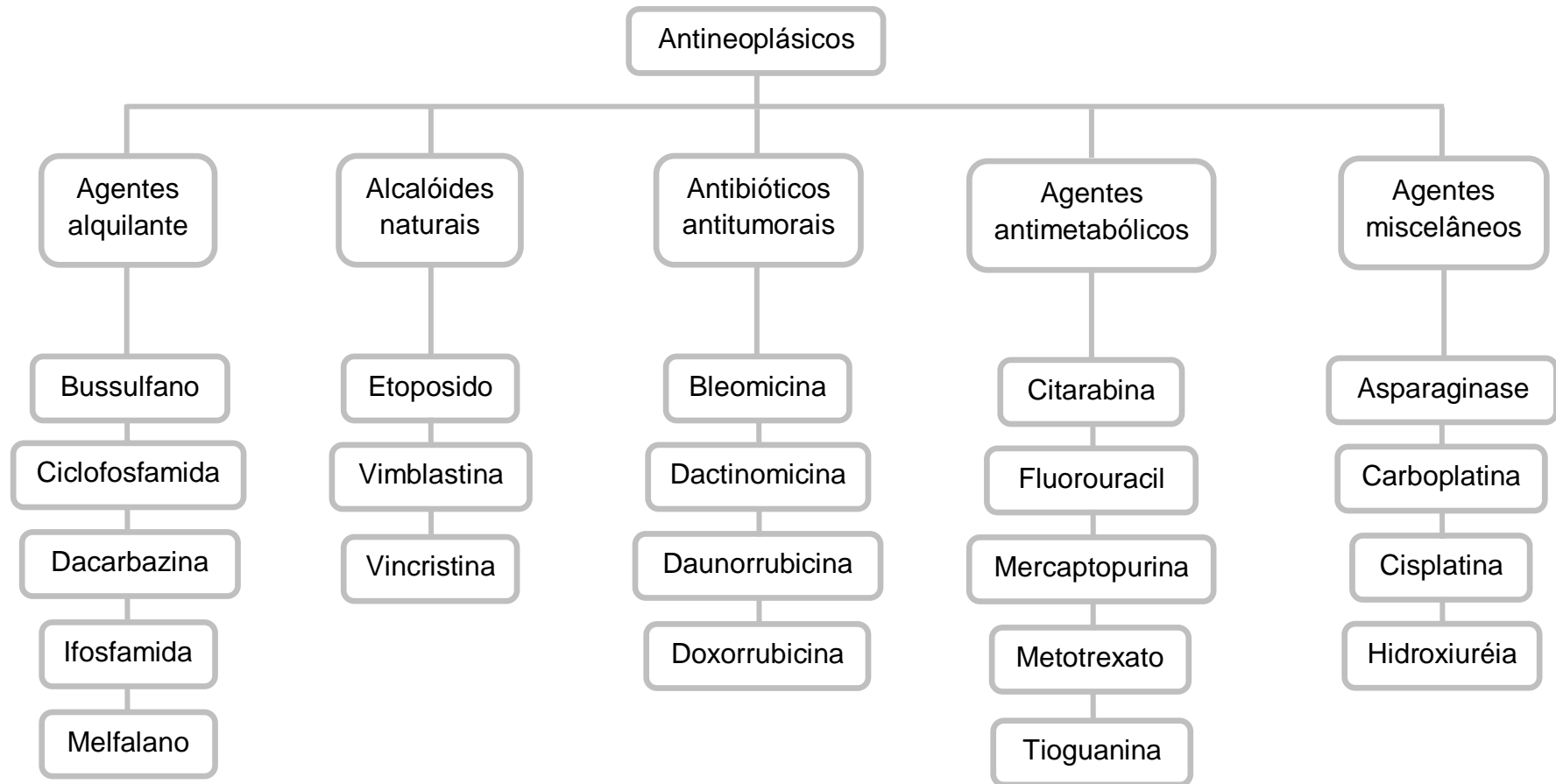
Os medicamentos antineoplásicos podem ser administrados como monoquimioterapia, um medicamento apenas, ou poliquimioterapia, combinação de dois ou mais medicamentos. A poliquimioterapia é mais eficiente, pois combina medicamentos com diferentes mecanismos de ação, possibilitando uma sinergia de efeitos e uma redução da capacidade de resistência das células à quimioterapia, promovendo uma maior resposta por dose administrada (INCA, 2013a).

Os antineoplásicos são empregados em forma de protocolos de tratamento, os quais são propostas que combinam diferentes medicamentos e doses, com datas de administração programadas. Os protocolos podem apresentar propostas de combinações de medicamentos com cirurgias e/ou radioterapia, outras formas de tratamento utilizadas no câncer. Além disso, em alguns casos específicos é preconizado o uso de transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH). Estes protocolos estimam a recuperação do organismo do paciente prevendo um período livre de tratamento antes do início de cada novo ciclo de quimioterapia (SIEBEL; MARCHIORO; BUENO, 2012; HEMORIO, 2013).

O grande número de pesquisas relacionadas ao tratamento do câncer fez com que muitos medicamentos surgissem para esse fim nos últimos anos. Um exemplo são os anticorpos monoclonais, os quais são terapias alvo, com alta especificidade e poucos efeitos colaterais (DOS SANTOS *et al.*, 2006).

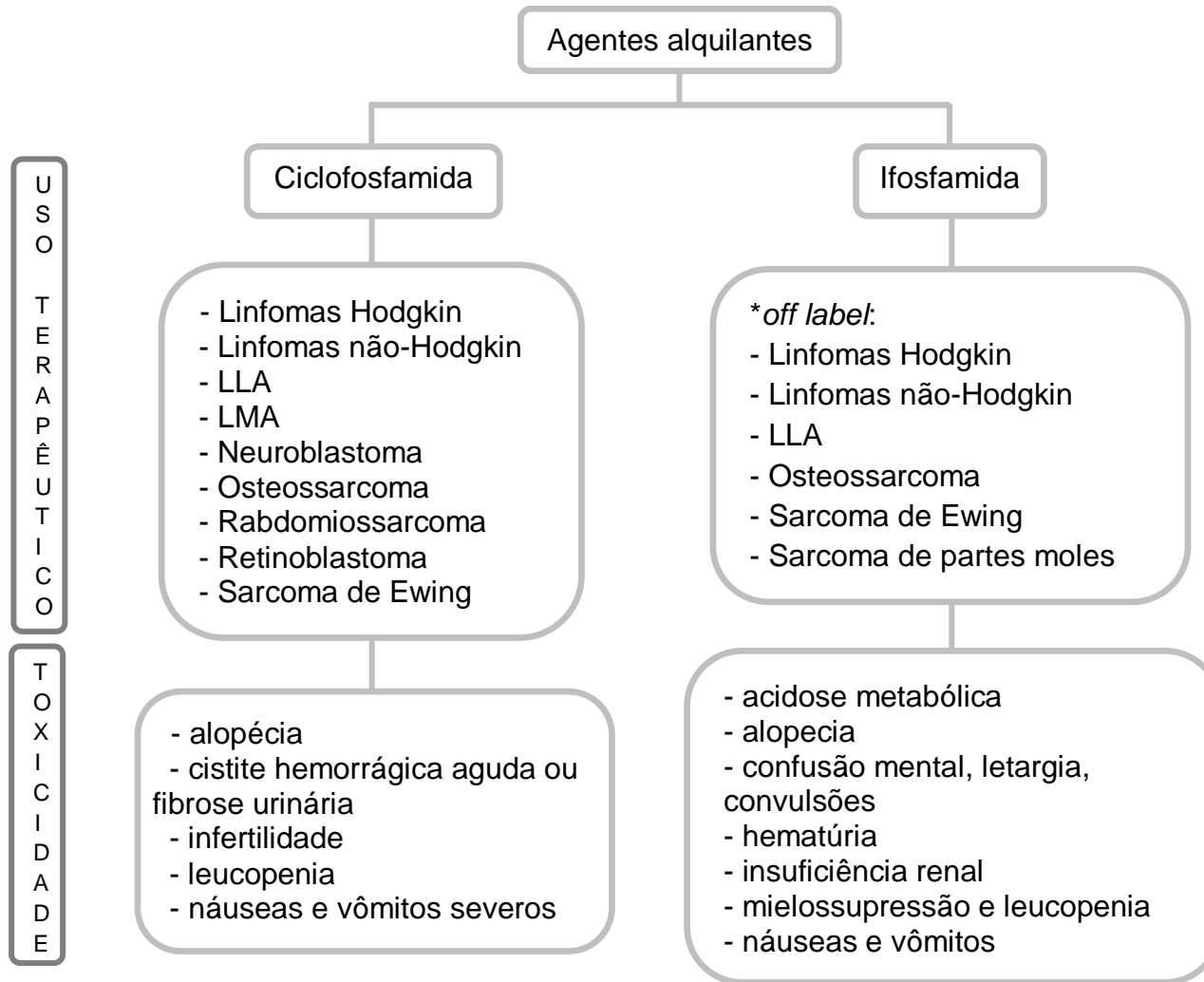
O avanço tecnológico na terapia antineoplásica foi importantíssimo para o aumento da sobrevivência de pacientes com câncer. Na oncologia pediátrica este uso é restrito porque o tumor pediátrico por características próprias tem respondido muito bem aos medicamentos quimioterápicos “clássicos”, sendo estes utilizados na maioria dos protocolos de tratamento atuais. Torna-se importante reconhecer estes medicamentos, os tumores envolvidos na sua utilização e as toxicidades mais frequentes, conforme exposto nos fluxogramas abaixo (FIGURAS 1 a 6).

FIGURA 1. Classificação dos antineoplásicos.



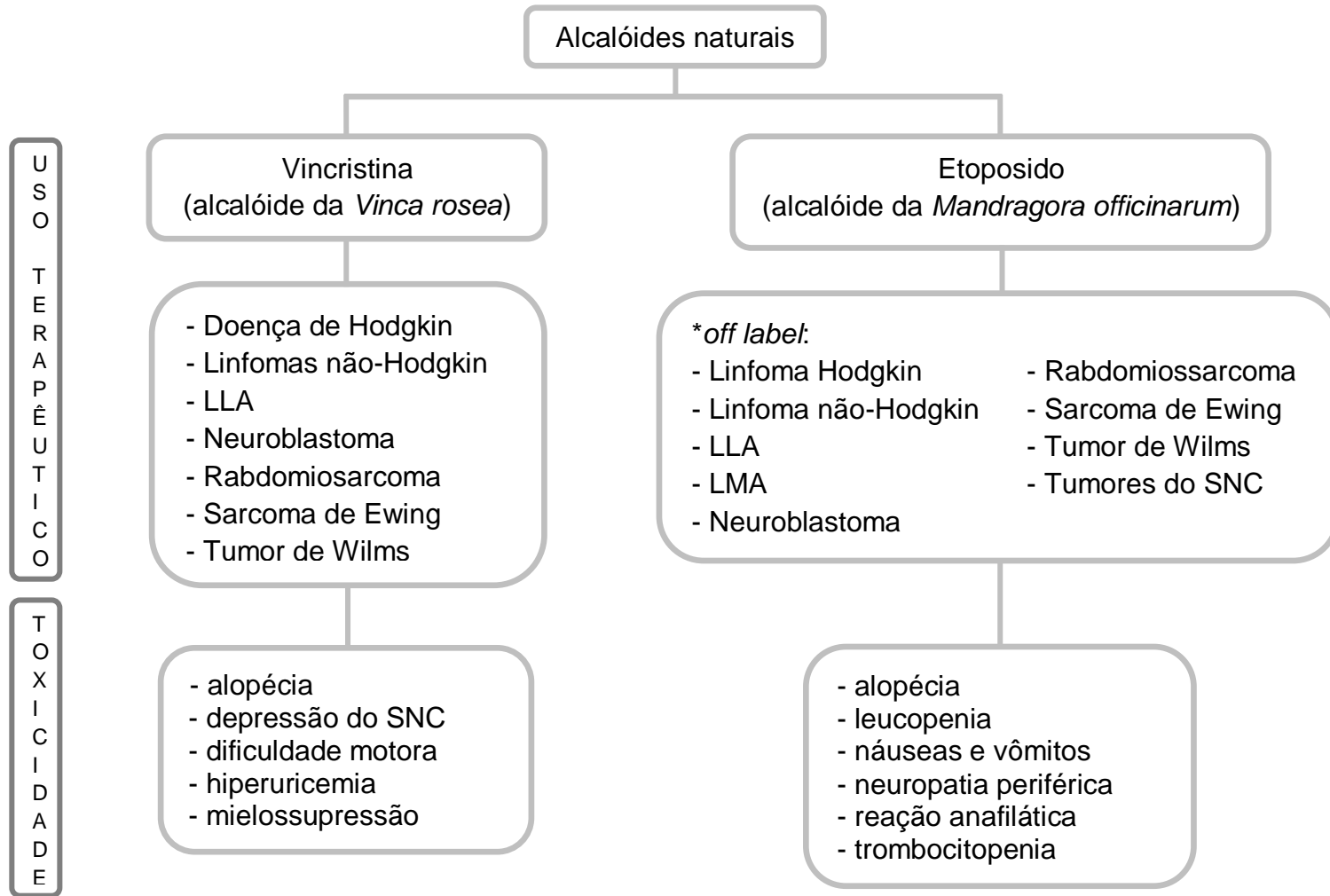
Fonte: elaboração da própria autora, segundo Solimando (2007)

FIGURA 2. Descrição do uso terapêutico e da toxicidade dos agentes alquilantes mais utilizados na oncologia pediátrica.



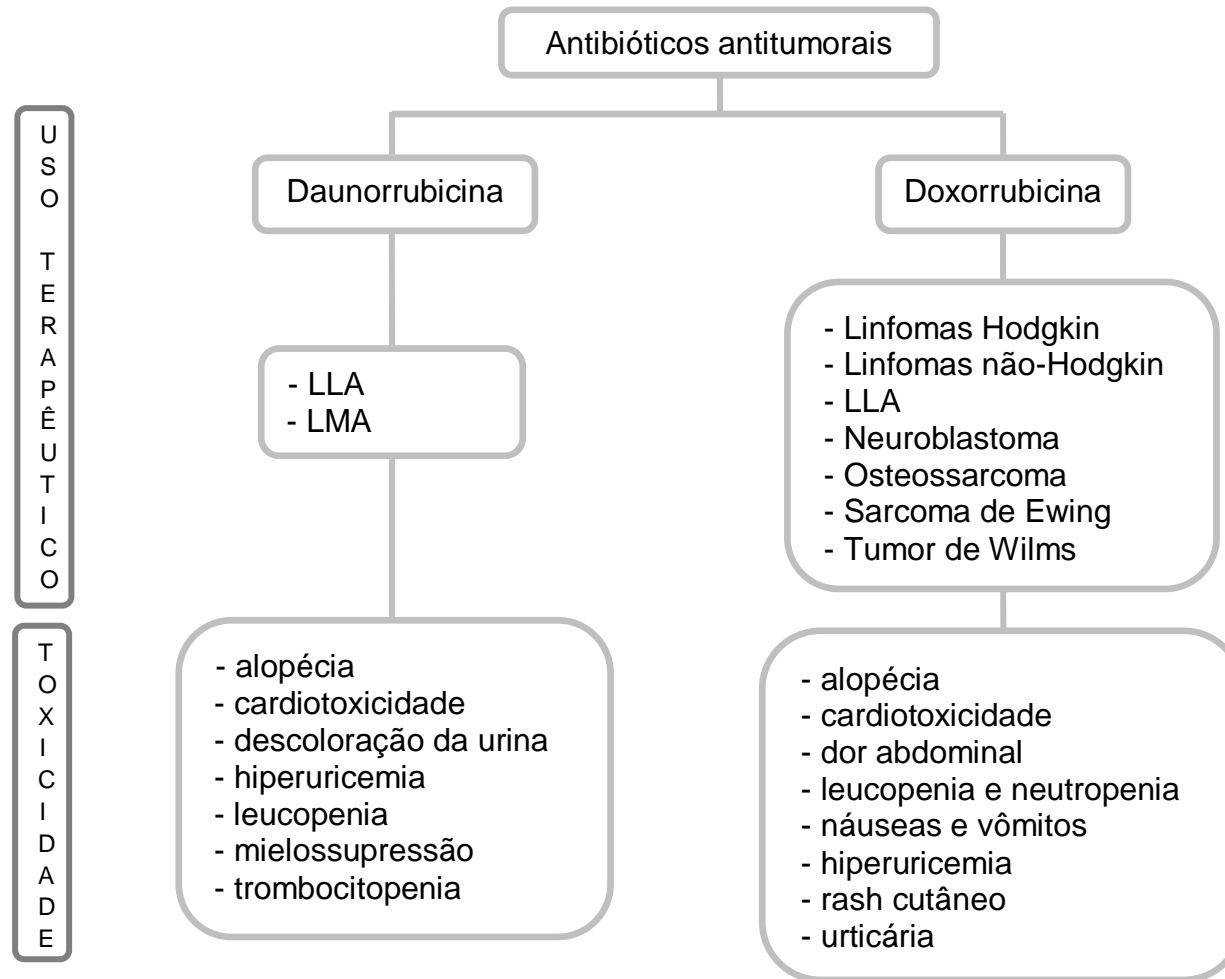
Fonte: elaboração da própria autora, segundo Solimando (2007)

FIGURA 3. Descrição do uso terapêutico e da toxicidade dos alcalóides naturais mais utilizados na oncologia pediátrica.



Fonte: elaboração da própria autora, segundo Solimando (2007)

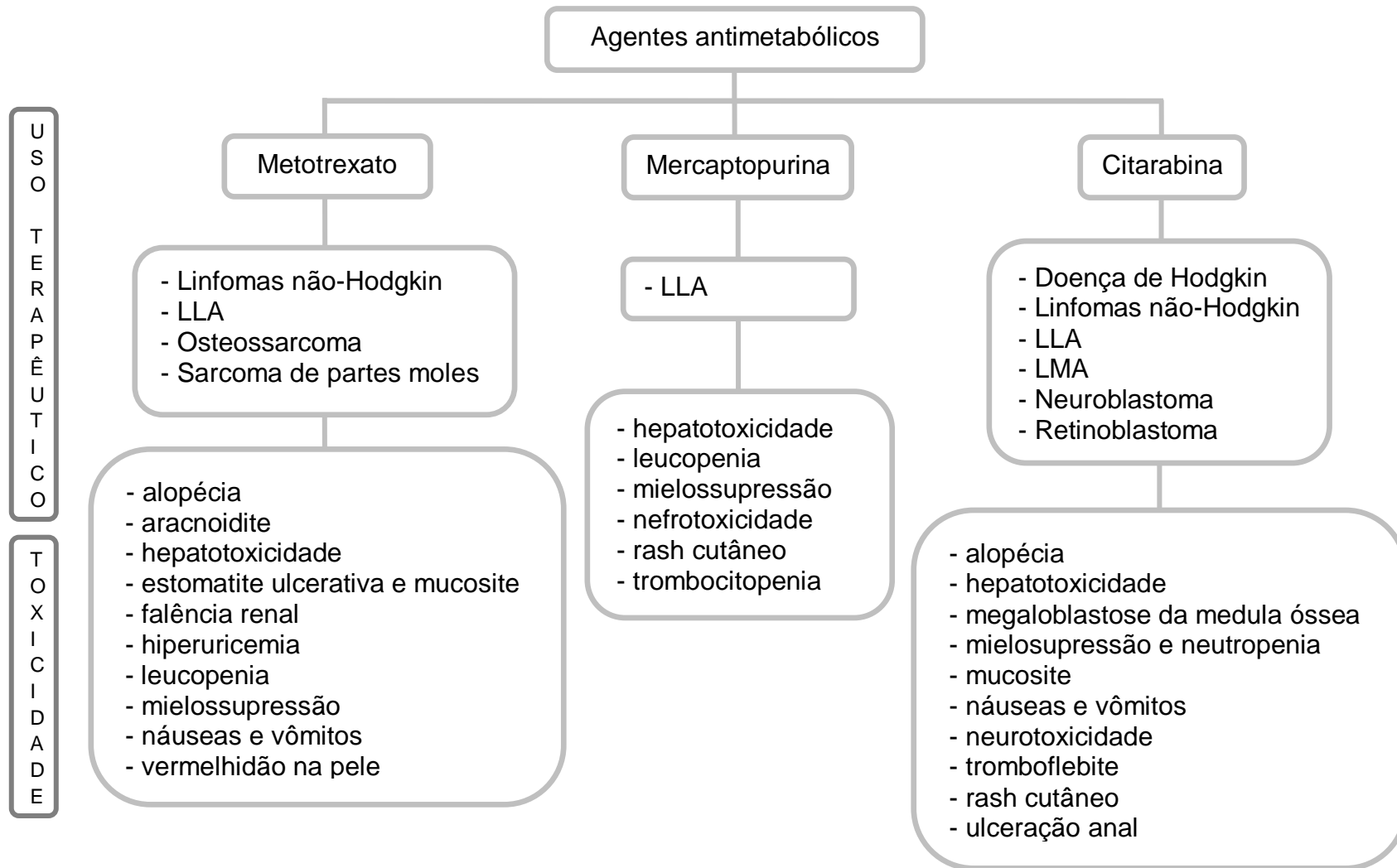
FIGURA 4. Descrição do uso terapêutico e da toxicidade dos antibióticos antitumorais mais utilizados na oncologia pediátrica.



Fonte: elaboração da própria autora, segundo Solimando (2007)

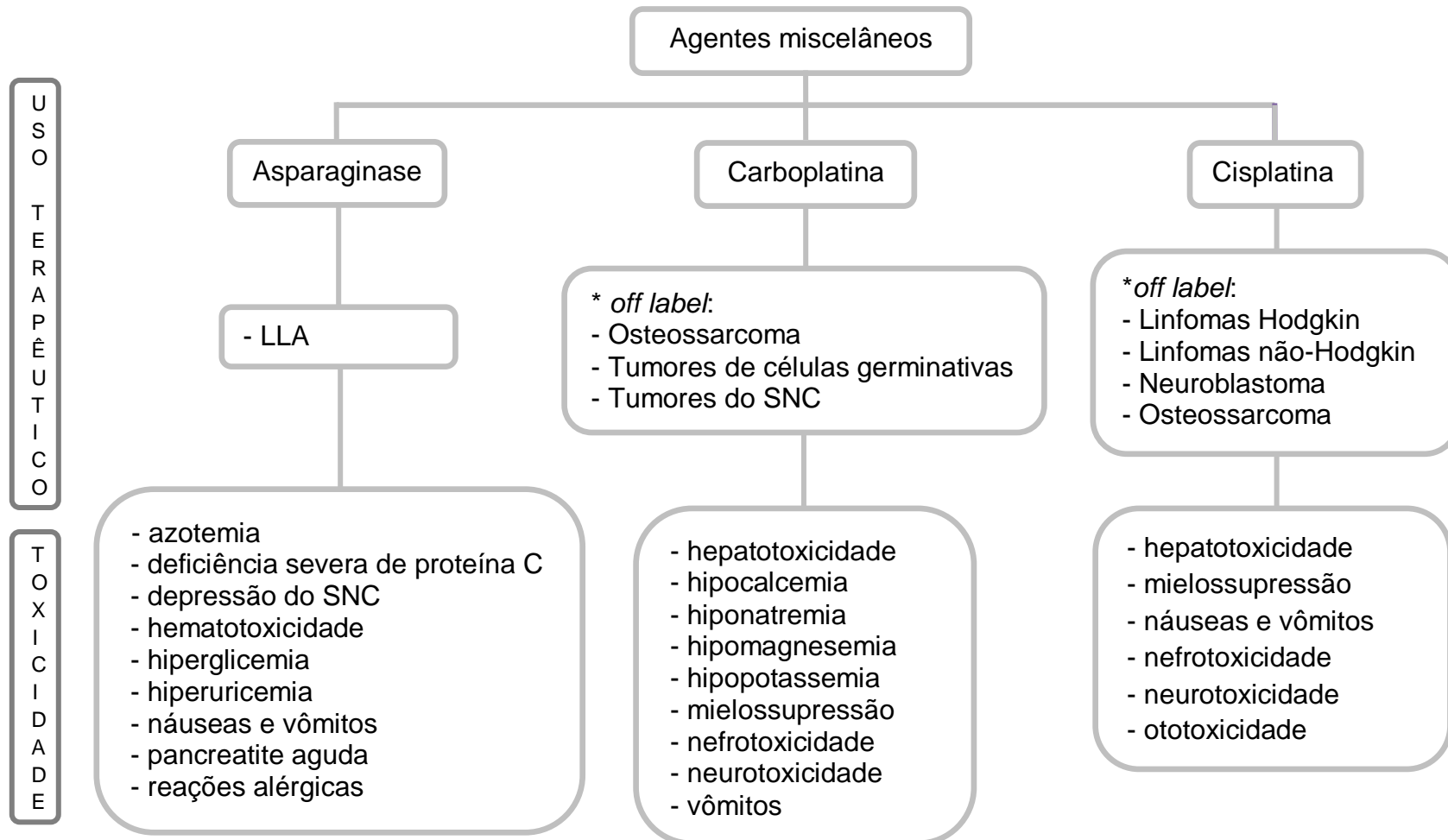


FIGURA 5. Descrição do uso terapêutico e da toxicidade dos agentes antimetabólicos mais utilizados na oncologia pediátrica.



Fonte: elaboração da própria autora, segundo Solimando (2007)

FIGURA 6. Descrição do uso terapêutico e da toxicidade dos agentes miscelâneos mais utilizados na oncologia pediátrica.



Fonte: elaboração da própria autora, segundo Solimando (2007)

Os estudos na área de oncologia e oncologia pediátrica aumentaram consideravelmente nos últimos anos. Existem poucos estudos de utilização de medicamentos na oncologia pediátrica, sendo necessário maior conhecimento de como os medicamentos são prescritos e utilizados nesta população. A disponibilidade de informações sobre o uso de medicamentos é uma ferramenta essencial para promover o uso racional dos mesmos, bem como, garantir seu uso seguro e uma terapêutica eficaz.



## **2 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS**

---



## 2.1 JUSTIFICATIVA

A oncologia pediátrica é uma área onde deve haver monitoramento dos medicamentos empregados. A área pediátrica requer cuidados relacionados a doses, formas farmacêuticas e toxicidade. A oncologia prevê a utilização de medicamentos que estão relacionados a efeitos de citotoxicidade e que podem ocasionar sérios danos ao paciente, se prescrito e administrado de forma inadequada. Os Estudos de Utilização de Medicamentos nos apresentam uma visão geral, ou de particularidades, da questão do uso de medicamentos em uma dada sociedade. O presente Estudo de Utilização de Medicamentos surge com o propósito de conhecer a forma como estão sendo utilizados os antineoplásicos e a internação de crianças e adolescentes com câncer, os quais podem influenciar no tratamento do câncer pediátrico. Este estudo pode instrumentalizar o planejamento das ações da equipe de saúde a fim de melhorar a qualidade da assistência ao paciente oncológico pediátrico.

## 2.2 OBJETIVOS

### 2.2.1 Objetivo Geral

Avaliar as prescrições de antineoplásicos, na unidade de oncologia pediátrica de um hospital universitário de Porto Alegre, identificando os protocolos mais utilizados. Estes dados serão contextualizados com o preconizado no referencial teórico.

### 2.2.2 Objetivos Específicos

- Conhecer o perfil epidemiológico da população atendida na unidade de oncologia pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre;
- Analisar os protocolos mais utilizados no HCPA para tratamento de Leucemia Linfocítica Aguda, Retinoblastoma e Sarcoma de Ewing a fim de verificar se estão de acordo com o preconizado pelos protocolos padrão e pela literatura.





### **3 MÉTODO**

---



Estudo transversal prospectivo envolvendo internações realizadas na unidade de oncologia pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Foram incluídos no estudo pacientes, de 0 a 18 anos, internados na unidade de oncologia pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O critério de exclusão foram pacientes que realizaram transplante de medula óssea a menos de dois meses e pacientes com mais de 18 anos. Primeiramente, foi realizado um estudo piloto com 30 internações, e a partir deste houve a validação do instrumento de coleta e posterior possibilidade de cálculo amostral, utilizando como variável pacientes que realizaram quimioterapia durante a internação. Desta forma, a amostra a ser estudada ficou definida em no mínimo 267 internações, considerando um intervalo de confiança de 95% e um erro de 6%. Estes dados foram obtidos após análise estatística com o programa WINPEPI v.11.1.

A unidade de oncologia pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) possui 25 leitos, sendo 18 leitos destinados ao financiamento público, 3 leitos destinados ao financiamento privado, 3 leitos na área de transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), sendo 2 para TCTH autólogo e 1 para reinternação (TCTH, LMA e aplasia de medula), e 1 leito de isolamento visando o controle de infecção hospitalar.

A análise dos prontuários foi realizada, de 1 de outubro de 2012 a 30 de abril de 2013, mediante consulta no prontuário *on line*, sem qualquer interação com o paciente e/ou responsável, através do sistema AGH (Aplicativo de Gestão Hospitalar) do HCPA, durante todo o período de internação do paciente, da baixa na unidade de oncologia pediátrica até a alta da mesma unidade. Foram analisados dados como idade, sexo, raça/cor, local de residência, período de internação (em dias), principal doença associada (em relação ao CID) à internação hospitalar, motivo da internação hospitalar, se houve internação anterior e se o paciente fez uso de quimioterapia na mesma, se o paciente encontra-se em tratamento de quimioterapia ou não e qual protocolo de quimioterapia o mesmo utiliza, condição do paciente na alta e encaminhamento do paciente. Os dados foram coletados através de instrumento elaborado para este fim (APÊNDICE A). Posteriormente, os dados foram comparados aos dados preconizados pela literatura. Os prontuários *on line* foram analisados na Farmácia de Programas Especiais, do Setor de Farmácia Clínica, sob a supervisão do farmacêutico clínico responsável pela mesma. Não

houve identificação dos pacientes, houve apenas análise dos dados, a partir do prontuário e das prescrições médicas, prevendo o conjunto de dados.

Para o presente estudo foram escolhidas três neoplasias para uma análise dos protocolos de quimioterapia utilizados, são elas LLA, Retinoblastoma e Sarcoma de Ewing. O critério de escolha utilizado foi: a alta frequência de LLA mundialmente, pelo HCPA ser um centro de referência para o tratamento de Retinoblastoma e pelo fato do hospital estar envolvido no desenvolvimento do Protocolo Sul Americano para tratamento de Sarcoma de Ewing, tornando o HCPA um centro de referência para o tratamento desta neoplasia.

O banco de dados foi feito no programa Microsoft Office Excel 2007 e posteriormente analisado pelo software estatístico SPSS versão 20.0, no qual foram realizadas as análises descritivas dos dados.

Este projeto foi submetido e aprovado pela Comissão Científica e Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) sob o número 12-0133, e na Plataforma Brasil sob o número do CAAE 01561912.1.0000.5327 (ANEXO A).

## **4 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

---



#### 4.1 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA POPULAÇÃO

Foram analisadas ao todo 289 internações, sendo que 15 internações foram excluídas, pelo fato de os pacientes estarem com internação ativa ao final da coleta de dados, o que resultou em 274 internações analisadas. As internações analisadas resultaram em 101 pacientes, com internações que variaram de 1 a 12 vezes durante o período de estudo, com mediana de duas internações por paciente.

A idade dos pacientes variou de dois meses a 18 anos, com mediana de 6 anos (TABELA 3). Por ser o HCPA um centro de referência no tratamento da oncologia pediátrica, podemos observar pacientes muito novos já em atendimento. O diagnóstico precoce do câncer infantil é essencial para um bom prognóstico do tratamento (RODRIGUES; DE CAMARGO, 2003).

TABELA 3. Caracterização da população do estudo.

Variáveis	Frequência (n)	Frequência (%)	Frequência Acumulada (%)
<b>Idade*</b>			
Lactente (0 f 2 anos)	40	14,6	14,6
Pré-escolar (2 f 7 anos)	101	36,9	51,5
Escolar (7 f 10 anos)	50	18,2	69,7
Adolescentes (10 f 19 anos)	83	30,3	100,0
<b>Sexo</b>			
Feminino	128	46,7	46,7
Masculino	146	53,3	100,0
<b>Raça/Cor</b>			
Amarelo	0	0	0
Branco	243	88,7	88,7
Indígena	3	1,1	89,8
Pardo	18	6,6	96,4
Preto	10	3,6	100,0

\* Classificação utilizada por Silva (2006).

Fonte: autoria própria.

Ao analisarmos a proporção de pacientes por sexo encontramos uma discreta prevalência do sexo masculino. Resultado semelhante ao encontrado em outros estudos e na literatura (DINIZ *et al.*, 2005; WAYNE; HELMAN, 2006; SIEBEL;

MARCHIORO; BUENO, 2012). Esta discreta superioridade do sexo masculino se apresenta na pirâmide etária do estado do Rio Grande do Sul, segundo censo do IBGE (2013).

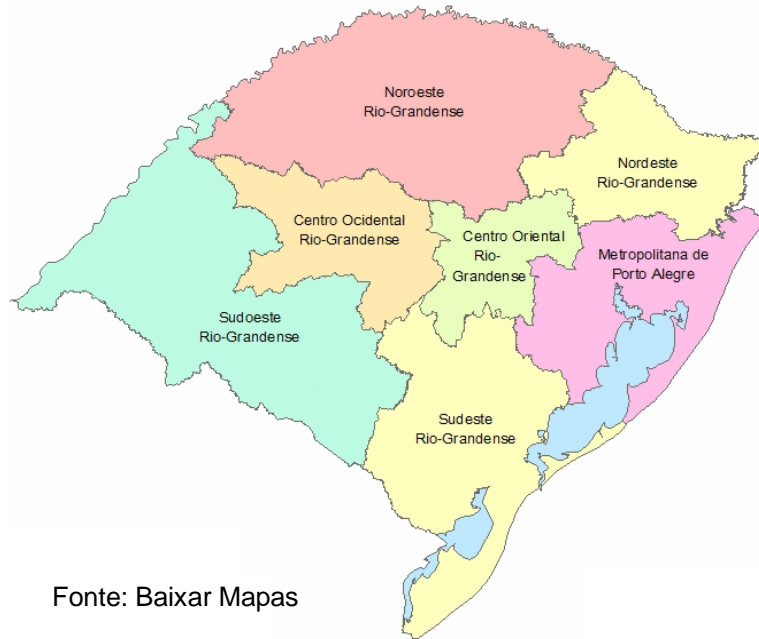
No presente estudo encontrou-se 88,7% dos pacientes de raça/cor branca, o que está de acordo com estudo anterior do grupo (SIEBEL; MARCHIORO; BUENO, 2012) e com a literatura, que inclusive cita maior probabilidade de desenvolvimento de câncer por parte da raça/cor branca frente a preta nos Estados Unidos (WAYNE; HELMAN, 2006). Este resultado pode ser em decorrência da proporção de descendentes de alemães e italianos na população do Estado ser grande, o que favorece a prevalência da raça/cor branca no estado do Rio Grande do Sul. Em estudo sobre o perfil epidemiológico do câncer infantil em população atendida por uma unidade de oncologia pediátrica em Salvador, na Bahia, encontramos uma proporção de raça/cor bem distinta, 50,8% dos pacientes eram pardos, 23% eram pretos e 21,3% eram brancos (DINIZ *et al.*, 2005).

#### **4.1.1. Caracterização do macroterritório (RS)**

Os pacientes oncológicos pediátricos ao suspeitarem da doença se deparam com restrição de tratamento nos grandes centros. Cidades pequenas não possuem condições financeiras para dispor de estrutura e tratamento, por isso encaminham para centros especializados. Na TABELA 4 podemos observar a distribuição dos pacientes atendidos na unidade de Oncologia Pediátrica do HCPA durante o período de estudo, segundo mesorregião de residência. A representação por mesorregião não permite verificar visualmente, mas a maioria dos pacientes era procedente do interior da mesorregião metropolitana (FIGURA 7).



FIGURA 7. Mesorregiões do Rio Grande do Sul.



Fonte: Baixar Mapas

TABELA 4. Local de residência dos pacientes internados na unidade de Oncologia Pediátrica do HCPA durante o estudo, segundo mesorregião.

Mesorregiões de Residência	Frequência (n)	Frequência (%)	Frequência Acumulada (%)
<b>Centro Ocidental Rio-Grandense</b>	7	2,6	2,6
<b>Centro Oriental Rio-Grandense</b>	40	14,6	17,2
<b>Metropolitana de Porto Alegre</b>	173	63,1	80,3
<b>Nordeste Rio-Grandense</b>	8	2,9	83,2
<b>Noroeste Rio-Grandense</b>	13	4,7	87,9
<b>Sudeste Rio-Grandense</b>	8	2,9	90,8
<b>Sudoeste Rio-Grandense</b>	23	8,4	99,2
<b>Fora do Estado</b>	2	0,8	100,0
Santa Catarina	1	0,4	
Pernambuco	1	0,4	

Fonte: autoria própria.

A maioria das internações (63,1%) é procedente da mesorregião Metropolitana de Porto Alegre, o que justifica o encaminhamento a Porto Alegre para a confirmação do diagnóstico e tratamento. O acompanhamento deveria ser realizado em conjunto com a atenção básica do município de residência do paciente através da contrarreferência, o que não foi observado, visto que o encaminhamento pós-alta dos pacientes foi o ambulatório do HCPA, representando 73,72%. Apenas uma internação foi referenciada ao município de origem. Em situações que o financiamento da internação foi privado observou-se encaminhamento para médico externo ao HCPA. A TABELA 5 mostra a proporção de internações que utilizaram financiamento público e privado, segundo mesorregiões de residência.

TABELA 5. Análise das formas de financiamento utilizadas segundo mesorregiões de residência.

<b>Mesorregiões de Residência</b>	<b>Financiamento</b>	<b>Financiamento</b>
	<b>Privado</b>	<b>Público</b>
<b>Centro Ocidental Rio-Grandense</b>	-	7 (2,55%)
<b>Centro Oriental Rio-Grandense</b>	2 (0,73%)	38 (13,87%)
<b>Metropolitana de Porto Alegre</b>	31 (11,31%)	142 (51,82%)
<b>Nordeste Rio-Grandense</b>	5 (1,82%)	3 (1,09%)
<b>Noroeste Rio-Grandense</b>	2 (0,73%)	11 (4,01%)
<b>Sudeste Rio-Grandense</b>	-	8 (2,92%)
<b>Sudoeste Rio-Grandense</b>	8 (2,92%)	15 (5,47%)
<b>Fora do Estado</b>	-	2 (0,73%)
Santa Catarina		1 (0,36%)
Pernambuco		1 (0,36%)

Fonte: autoria própria.

O Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) possui 34 profissionais médicos cancerologistas pediátricos cadastrados no Rio Grande do Sul, segundo Código Brasileiro de Ocupações (CBO), sendo 33 ativos. Destes, 21 encontram-se em Porto Alegre, 5 em Caxias do Sul, 3 em Santa Maria, 2 em Passo

Fundo, 1 em Osório e 1 em Pelotas, deixando as mesorregiões Centro Oriental e Sudoeste Rio Grandense desassistidas deste profissional, precisando recorrer a cidades de outras mesorregiões para acompanhamento e tratamento (CNES, 2013).

O atendimento oncológico se dá através de Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONS) e dos Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACONS), ambos podem possuir serviços de radioterapia, de Hematologia e/ou de Oncologia Pediátrica, além disso, existem alguns hospitais gerais de cirurgias oncológicas. Os UNACONS e CACONS devem oferecer assistência especializada e integral ao paciente com realização de diagnóstico, cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia (oncologia clínica, hematologia e oncologia pediátrica), medidas de suporte, reabilitação e cuidados paliativos. No Rio Grande do Sul existem 23 UNACONS e 3 CACONS, porém o serviço de Oncologia Pediátrica é encontrado apenas em 8 destes. Cinco UNACONS possuem serviço de Hematologia e de Oncologia Pediátrica - Caxias do Sul (1), Passo Fundo (1), Porto Alegre (2) e Santa Maria (1) - e dois CACONS possuem serviço de Oncologia Pediátrica - Porto Alegre (2) (BRASIL, 2013). O Hospital de Clínicas de Porto Alegre, local deste estudo, é considerado um CACON com serviço de Oncologia Pediátrica com diferentes formas de financiamento utilizadas na internação (TABELA 6). Além disso, o HCPA é referência de acordo com a Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer (PNPCC).

TABELA 6. Forma de financiamento do Sistema Único de Saúde utilizada na internação.

<b>Financiamento</b>	<b>Frequência (n)</b>	<b>Frequência (%)</b>	<b>Frequência Acumulada (%)</b>
<b>Público</b>	226	82,5	82,5
<b>Privado</b>	48	17,5	100,0
Plano de Saúde Estadual	24	8,75	
Plano de Saúde 1	23	8,4	
Plano de Saúde 2	1	0,35	

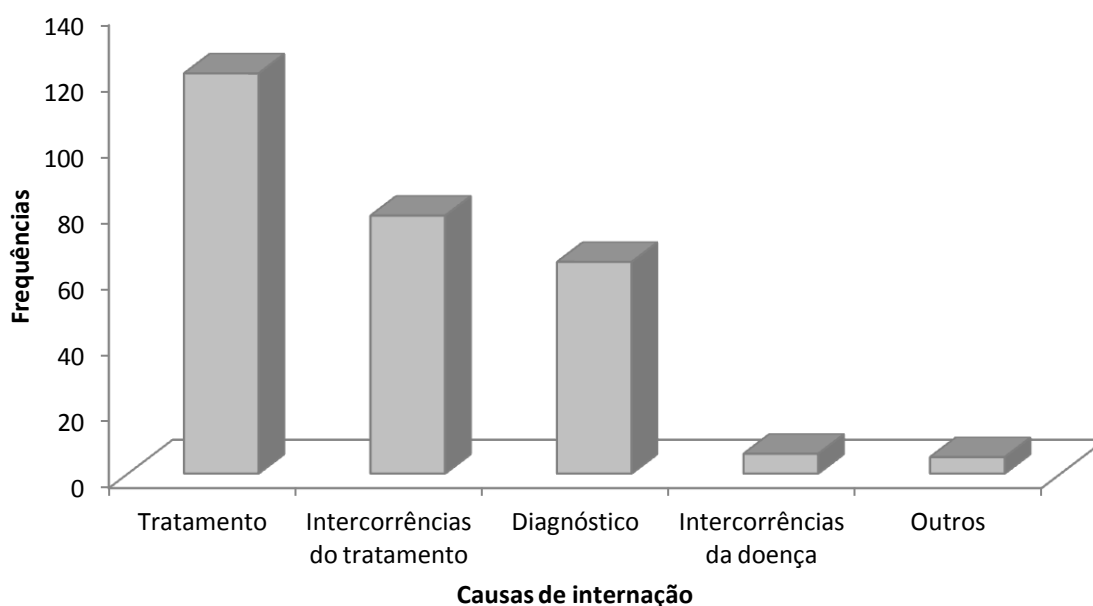
Fonte: autoria própria.

#### 4.1.2. Caracterização do microterritório (HCPA)

No estudo foram encontrados 40 casos (14,6%) que estavam internandos pela primeira vez e 232 (85,4%) reinternações. Analisando as internações anteriores encontramos como mediana cinco dias, e variação de 1 a 29 dias de internação.

A causa de internação mais frequente foi para tratamento (44,16%). Entende-se por tratamento: as internações feitas para realização de quimioterapia, realização de cirurgia, coleta de células-tronco hematopoiéticas, TCTH autólogo, e colocação de cateter (GRÁFICO 1).

GRÁFICO 1. Frequência das causas de internação dos pacientes.



Fonte: autoria própria.

Os tratamentos realizados nas internações foram diversos e totalizaram 182 internações (66,41%) (TABELA 7). Os pacientes ao receberem seu diagnóstico oncológico iniciam o protocolo quimioterápico imediatamente, o que acarreta um maior número de tratamentos em relação às internações.

A segunda causa de internação mais frequente foi intercorrências do tratamento (28,47%). Classificou-se como intercorrências do tratamento todos os sintomas que pudessem ser decorrentes de toxicidades dos medicamentos como:

TABELA 7. Tratamentos realizados durante as internações estudadas na unidade de oncologia pediátrica.

<b>Tratamentos</b>	<b>Frequência (n)</b>	<b>Frequência (%)</b>	<b>Frequência Acumulada (%)</b>
<b>QT</b>	143	78,57	78,57
<b>QT + Radioterapia</b>	16	8,79	87,36
<b>Cirurgia</b>	7	3,85	91,21
<b>QT + Cirurgia</b>	7	3,85	95,05
<b>Coleta de células e TCTH</b>	4	2,20	97,25
<b>Radioterapia</b>	3	1,65	98,90
<b>QT + Coleta de células e TCTH</b>	2	1,10	100,00

Fonte: autoria própria.

febre, mucosite, cefaleia, neutropenia febril e afebril, pancitopenia febril e afebril, anemia, infecção do trato urinário, nefrolitíase, infecção por *Herpes zoster*, plaquetopenia, vômitos, hematúria, bacteremia, epistaxe. A neutropenia febril é a intercorrência mais comum após tratamento quimioterápico, e dentre as intercorrências do tratamento encontradas no estudo, ela foi a mais frequente com 17 internações (21,79%).

O diagnóstico aparece como terceira causa de internação, nesta classificação considerou-se realização de exames de imagem, investigação diagnóstica, realização de biópsia e reestadiamento. Na sequência aparece intercorrências da doença, nos quais são considerados sintomas da progressão da doença ou de metástase como: hidrocefalia, nódulos no pulmão, sangramento em base de tumor, e perdas de força e movimento. Por último, na categoria outros, encontram-se causas diversas como asma, broncopneumonia, crise convulsiva, extração dentária e dor em orofaringe.

As reinternações por intercorrências do tratamento foram 75 (27,37%), sendo que em 43 delas houve uso de quimioterapia na internação anterior. As reinternações para tratamento somaram 113 (41,24%), destas 77 foram para

administração de novo ciclo de quimioterapia, dando continuidade ao protocolo de tratamento (TABELA 8).

TABELA 8. Análise das causas de internação segundo frequência de internação.

<b>Causa de Internação</b>	<b>Primeira Internação</b>	<b>Reinternações</b>
<b>Diagnóstico</b>	29 (10,58%)	35 (12,77%)
<b>Intercorrência da doença</b>	-	6 (2,19%)
<b>Intercorrência do tratamento</b>	3 (1,09%)	75 (27,37%)
<b>Tratamento</b>	8 (2,92%)	113 (41,24%)
<b>Outros</b>	-	5 (1,82%)

Fonte: autoria própria.

As novas internações em sua maioria, 29 (10,58%), ocorreram para realização de exames de imagem e confirmação diagnóstica. Destes, 9 (31,03%) não possuíam diagnóstico de câncer, e foram encaminhados para outros profissionais, sendo que um paciente foi contrarreferenciado à atenção básica.

#### 4.2 CARACTERIZAÇÃO DAS NEOPLASIAS

Diferentes neoplasias foram encontradas durante o período do estudo, excetuando-se as nove internações nas quais não houve diagnóstico de neoplasia. As mais frequentes foram LLA (27%), Neuroblastoma (8,8%), Retinoblastoma (6,9%), LMA (6,6%) e Tumores do SNC (5,8%). Os resultados encontrados diferem um pouco do esperado pela Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE) nos quais os mais frequentes são leucemias, tumores do SNC e linfomas (SOBOPE, 2013). O HCPA é um centro de referência no estado do Rio Grande do Sul para tratamento de Retinoblastoma e alguns casos de Neuroblastoma, o que justifica estes dados divergentes (TABELA 9).

TABELA 9. Neoplasias encontradas nas análises de internações e suas frequências.

<b>Neoplasia</b>	<b>Frequência (n)</b>	<b>Frequência (%)</b>	<b>Frequência acumulada (%)</b>
<b>LLA</b>	74	27,0	27,0
<b>Neuroblastoma</b>	24	8,8	35,8
<b>Retinoblastoma</b>	19	6,9	42,7
<b>LMA</b>	18	6,6	49,3
<b>Tumor do SNC</b>	16	5,8	55,1
<b>Rabdomiossarcoma</b>	16	5,8	60,9
<b>Osteossarcoma</b>	12	4,4	65,3
<b>Tumor de retroperitônio</b>	11	4,0	69,3
<b>Linfoma não-Hodgkin</b>	10	3,6	72,9
<b>Meduloblastoma</b>	10	3,6	76,5
<b>Sarcoma de Ewing</b>	10	3,6	80,1
<b>Tumor de Wilms</b>	10	3,6	83,7
<b>Carcinoma nasofaríngeo</b>	9	3,3	87,0
<b>Doença de Hodgkin</b>	7	2,7	89,7
<b>Tumor de Burkitt</b>	5	1,8	91,5
<b>Sarcoma</b>	4	1,5	93,0
<b>Leiomiossarcoma rinofaringe</b>	3	1,1	94,1
<b>Adenocarcinoma hepático</b>	2	0,7	94,8
<b>Ganglioneuroma</b>	2	0,7	95,5
<b>Tumor de seio maxilar</b>	2	0,7	96,2
<b>Neoplasia maligna desconhecida</b>	1	0,4	96,6

Fonte: autoria própria.

#### 4.2.1 Leucemia Linfoblástica Aguda

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é a neoplasia mais comum em menores de 15 anos, com pico de incidência de 2 a 5 anos (LEITE *et al.*, 2007; PIETERS; CARROLL, 2010). O presente estudo observou o mesmo pico de incidência, com 33 (44,60%) internações com diagnóstico de LLA na faixa etária de 2 a 5 anos. Foi observado neste estudo um segundo pico de incidência entre os

adolescentes de 16 a 18 anos, com 18 (24,32%) internações. A doença é mais comum em pacientes raça/cor branca e do sexo masculino (LEITE *et al.*, 2007), o que está de acordo com os dados encontrados no presente estudo, no qual há maior número de internações de pacientes de raça/cor branca e do sexo masculino, com uma relação entre os sexos masculino:feminino de 1,8:1. No estudo realizado por Leite *et al.* (2007) em Pernambuco, a relação encontrada foi de 1,7:1.

O conhecimento sobre a doença, o diagnóstico, a identificação de fatores prognósticos, a utilização de terapias adaptadas ao grupo de risco do paciente possibilita um aumento significativo na cura da LLA, que chega a 80% em centros de referência com protocolos de tratamento específicos (LEITE *et al.*, 2007; PIETERS & CARROLL, 2010).

Os protocolos de tratamento permitem a classificação do paciente por grupo de risco, cuja nomenclatura é especificada por cada instituição/grupo de estudo. Estes grupos de risco são estratificados de acordo com fatores clínicos, que predizem o prognóstico da doença, dentre eles: idade, sexo e contagem de leucócitos ao diagnóstico. Existe também os fatores biológicos como imunofenótipo e o genótipo das células leucêmicas. Outros fatores prognósticos estão relacionados a resultados após o início do tratamento quimioterápico, como a rapidez de resposta à terapia inicial, tal como a diminuição na contagem de blastos no sangue periférico em resposta a uma semana de prednisona ou a diminuição dos blastos na medula óssea após 1 a 3 semanas de quimioterapia com polifármacos. A doença residual mínima (DRM) é outro fator importante e em alguns protocolos é utilizado para estratificação dos grupos de risco. Um melhor prognóstico está relacionado a taxa negativa de DRM na medula óssea no primeiro mês de terapia (PIETERS & CARROLL, 2010).

A idade é um fator prognóstico independente, crianças com idade de um a nove anos tem melhor prognóstico que crianças menores de um ano e maiores de nove anos. As crianças menores de um ano possuem pior prognóstico pela alta incidência de fatores biológicos relacionados à doença (PIETERS & CARROLL, 2010).

Das 74 internações com diagnóstico de LLA, 21 (28,38%) não realizaram tratamento quimioterápico durante a internação. Estes internaram por intercorrências



do tratamento e investigação diagnóstica. Os demais realizam tratamento seguindo os protocolos apresentados na tabela 10.

TABELA 10. Protocolos de tratamento para LLA encontrados no estudo.

<b>Protocolo</b>	<b>Frequência (n)</b>	<b>Frequência (%)</b>	<b>Frequência acumulada (%)</b>
<b>GBTLI 2009</b>	32	60,38	60,38
<b>GBTLI 99</b>	6	11,32	71,70
<b>AALL 0433 - Hyper CVAD</b>	4	7,55	79,25
<b>BMF 2002 - Protocolo M</b>	3	5,66	84,91
<b>St Jude R15 de recaída/ Bortezomib</b>	1	1,89	86,80
<b>Não Consta</b>	7	13,21	100,00

Fonte: autoria própria.

Os protocolos do Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia na Infância (GBTLI) são protocolos nacionais formulados para estudo do tratamento quimioterápico em crianças e adolescentes portadores de LLA. Estes protocolos são utilizados por diversos centros de referência no Brasil e possuem longos anos de acompanhamento. O objetivo dos mesmos é observar o prognóstico das crianças e adolescentes frente ao tratamento e as possíveis reações adversas que possam vira ocorrer com o mesmo. Devido a estes grupos de estudos de protocolos tem-se avançado na cura da LLA, chegando, como citado anteriormente, a 80% (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE, 2009).

O protocolo GBTLI 99 foi estudado durante 10 anos e permitiu uma taxa de remissão de 95,3%, de sobrevida geral de 88,1% e uma sobrevida livre de eventos em cinco anos de 80,2% (BRANDALISE, 2007). Buscando um aumento ainda maior na sobrevida dos pacientes surge o protocolo GBTLI 2009 com algumas modificações, a fim de minimizar os efeitos tóxicos ao paciente e o tornar mais eficaz. Estas modificações vão desde a classificação dos grupos de risco até o tratamento em si.

A primeira grande mudança do protocolo GBTLI 2009, em relação ao GBTLI 99, foi realizada na classificação dos grupos de risco, utilizada para definir qual a linha terapêutica do protocolo a seguir. Além de definir pacientes de baixo e alto risco, é verificado a rapidez de resposta à indução do tratamento, através do parâmetro respondedor lento ou rápido. Outra inovação foi a distinção dos subtipos de LLA para decisão dos tratamentos específicos, são eles: leucemia B-derivada (divisão em alto e baixo risco), leucemia T-derivada, LLA cromossomo Filadélfia positivo (Ph+) e pacientes lactentes (menores de 12 meses). Esta diferenciação é realizada através de testes de imunofenotipagem (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE, 2009).

No protocolo GBTLI 99 todos os pacientes foram caracterizados de acordo com o risco de recaída da leucemia, sendo classificados em baixo ou alto risco (CAZÉ; BUENO; DOS SANTOS, 2010). No protocolo GBTLI 2009 esta classificação é realizada para os pacientes com leucemia B-derivada, porém a classificação do parâmetro de rapidez de resposta à indução do tratamento é feita para todos os subtipos (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE, 2009).

A classificação quanto ao risco de recaída segundo protocolo GBTLI 99 para *baixo risco* é dada para pacientes com idade  $\geq 1$  ano e  $\leq 9$  anos; com leucometria  $< 50000/\text{mm}^3$  ao diagnóstico e  $< 5000/\text{mm}^3$  no D<sub>7</sub> do tratamento; ausência de blastos periféricos e baixo comprometimento medular no D<sub>14</sub> de tratamento, com medula M<sub>1</sub> no D<sub>28</sub> da indução; e havendo presença de comprometimento do SNC ao diagnóstico, deve haver ausência de blastos no exame do líquido do D<sub>14</sub> de tratamento (CAZÉ; BUENO; DOS SANTOS, 2010). O protocolo GBTLI 2009 mantém algumas especificações, como idade, leucometria ao diagnóstico, o não envolvimento do SNC, porém trás outras especificidades como: diagnóstico de LLA B-derivada, previamente não tratada, ausência de uso prévio de qualquer dose de corticoesteróide; não apresentem a t(9;22) ou a fusão do gene BCR/ABL nem a t(4;11) ou a fusão do gene MLL/AF4; apresentarem  $< 1000$  blastos/ $\text{mm}^3$  no sangue periférico no D<sub>8</sub> (após profase), medula M<sub>1</sub> com CF-DRM  $< 10^{-3}$  no D<sub>15</sub>, e remissão clínica completa no D<sub>29</sub> ( $\leq 10^{-3}$ ). Além disso, permite a inclusão de pacientes portadores de Síndrome de Down ou portadores de outras manifestações extramedulares da leucemia (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE, 2009).

Pacientes classificados como alto risco possuem idade  $< 1$  ano e  $\geq 9$  anos; leucometria  $> 50000/\text{mm}^3$  ao diagnóstico; leucometria  $\geq 5000/\text{mm}^3$  no D<sub>7</sub>; presença de blastos leucêmicos em sangue periférico no D<sub>14</sub> e/ou medula M<sub>3</sub> no D<sub>14</sub>; medula M<sub>2</sub> ou M<sub>3</sub> no D<sub>28</sub>, ou evidência de acometimento leucêmico extramedular ao final da indução. Presença de blastos no líquido do D<sub>14</sub> da indução (CAZÉ; BUENO; DOS SANTOS, 2010). Ao contrário da classificação de baixo risco, a classificação alto risco do protocolo GBTLI 2009 é muito diferente. Este inclui pacientes com idade  $\geq 9$  anos e abaixo de 18 anos, com leucometria inicial  $\geq 50000/\text{mm}^3$  ou acometimento leucêmico no SNC ao diagnóstico; hipodiploidia ou presença de t(4;11) ou fusão do gene MLL/AF4; apresentarem  $\geq 1000$  blastos/ $\text{mm}^3$  no esfregaço do sangue periférico no D<sub>8</sub> (após pré-fase); medula M<sub>2</sub> ou M<sub>3</sub> ou CF-DRM positiva  $> 0,1\%$  no D<sub>15</sub> do tratamento; não obter remissão medular ( $\geq 1\%$  blastos) no D<sub>29</sub> da terapia; apresentar PCR-DRM positiva no final da indução. Um único critério será suficiente para classificação do grupo de alto risco. Os pacientes portadores da t(9;22) ou fusão do gene BCR/ABL seguirão tratamento específico como proposto pelo protocolo GBTLI 2009, porém este tratamento não será abordado no presente estudo (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE, 2009).

O protocolo GBTLI 2009 ao classificar quanto à resposta à indução do tratamento distingue os pacientes em respondedor lento e respondedor rápido. Esta avaliação é realizada apenas no D<sub>8</sub>, após a pré-fase, e dela vai depender a escolha de algumas etapas do tratamento (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE, 2009). Todos os requisitos para as classificações da resposta a indução do tratamento precisam ser definidas nos protocolos clínicos (TABELA 11).

No presente estudo todas as internações para tratamento com o protocolo GBTLI 2009 foram LLA B-derivadas, sendo 10 internações classificadas como baixo risco de recaída, sete internações classificadas como alto risco de recaída e em oito internações esta informação não estava presente no prontuário do paciente. Além disso, foram encontradas sete internações com classificação de risco intermediário. Este risco não consta da classificação do protocolo GBTLI 2009. Segundo relato de profissional da área o grau intermediário é utilizado de acordo com o critério clínico não estando descrito no protocolo GBTLI 2009. O foco deste estudo foi no protocolo GBTLI 2009 para LLA B-derivadas, comparando-o com o protocolo GBTLI 99, e analisando os medicamentos utilizados pelos pacientes internados durante o período <Dissertação> - mensagem recebida por e-mail em <11/11/2013>.

TABELA 11. Requisitos para classificação da resposta à indução do tratamento, segundo protocolo GBTLI 2009.

<b>Resposta à indução do tratamento</b>	<b>Requisitos</b>
<b>Respondedor lento</b>	> 1000 blastos/mm <sup>3</sup> em sangue periférico no D <sub>8</sub> (pós pré-fase) ou medula M <sub>2</sub> /M <sub>3</sub> no D <sub>15</sub> ou D <sub>29</sub> da terapia de indução ou DRM positiva nestes dois momentos.
<b>Respondedor rápido</b>	< 1000 blastos/mm <sup>3</sup> em sangue periférico no D <sub>8</sub> (pós pré-fase) ou medula M <sub>1</sub> no D <sub>15</sub> ou D <sub>29</sub> da terapia de indução, com DRM negativa nesses dois momentos.

D: dia de tratamento; Medula M<sub>1</sub>: boa representatividade das 3 séries hematopoiéticas, com < 5% de linfoblastos; Medula M<sub>2</sub>: esfregaço com 5 a 25% de linfoblastos, independentemente da proporção de linfócitos maduros; Medula M<sub>3</sub>: presença de >25% de blastos leucêmicos.

Fonte: Brandalise, Pinheiro e Lee (2009).

estudado. No presente estudo, ao analisar as classificações de risco das internações segundo os protocolos GBTLI 99, foram encontradas uma internação de baixo risco, duas internações de alto risco, 2 internações com recaída tardia extramedular e uma internação sem informações quanto a classificação do risco de recaída.

Nas internações que fizeram uso do protocolo GBTLI 99 para tratamento, não havia descrição da etapa do tratamento a qual o paciente estava sendo submetido no prontuário do mesmo. Isto impossibilita a análise dos medicamentos utilizados, visto que estes medicamentos são utilizados em diferentes etapas do protocolo. O mesmo fato ocorreu com o protocolo GBTLI 2009, no qual das 32 internações apenas uma relatava a etapa do tratamento em que se encontrava. As demais foram encontradas analisando os medicamentos utilizados e os preconizados pelo protocolo, visto que neste protocolo por haver muitos medicamentos em cada etapa e por haver distinção quanto à resposta ao tratamento, torna-se mais fácil a identificação da etapa do tratamento a qual o paciente está inserido. Assim, foi realizada apenas a análise dos medicamentos utilizados no protocolo GBTLI 2009.

Ambos os protocolos são divididos em cinco etapas: indução da remissão, consolidação da remissão, intensificação, consolidação tardia e manutenção, o protocolo para pacientes de alto risco possui uma etapa a mais, que antecede a consolidação tardia, sendo chamada de consolidação (GBTLI 99) ou interfase (GBTLI 2009) (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE, 2009; CAZÉ; BUENO; DOS SANTOS, 2010;).

O protocolo GBTLI 2009 traz alterações em relação ao GBTLI 99, uma destas é a introdução da pré-fase, que consiste na administração de corticóides (Prednisona VO ou Prednisolona EV) por sete dias e uma administração intratecal (IT) de Metotrexato antes do início da terapia de indução da remissão. O corticóide tem a finalidade de promover a diminuição dos linfoblastos, redução da leucometria e proporcionar tempo hábil para controle de distúrbios eletrolíticos ou de eventuais infecções concomitantes com o quadro leucêmico. É preconizado iniciar hidratação de 4 a 6 horas antes do início do corticóide, para evitar insuficiência renal, e o uso de Alopurinol 300 mg/m<sup>2</sup> VO em 2 a 3 doses diárias, a fim de facilitar a excreção dos cristais de ácido úrico na urina. O uso de Metotrexato IT está associado à coleta do líquido ao diagnóstico, pois o primeiro deve ser administrado logo após a coleta, sendo considerado este o dia 1 do tratamento. O Metotrexato atua numa possível “contaminação” do espaço liquorico por linfoblastos presentes no sangue periférico. O objetivo desta nova etapa é obter melhores condições clínicas para o início da quimioterapia da indução e obter uma importante avaliação da contagem dos blastos em sangue periférico no 8º dia, amplamente utilizada nos protocolos do grupo BFM. Esta avaliação definirá a classificação dos pacientes em respondedores rápidos e lentos (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE, 2009).

A fase de indução visa alcançar a remissão clínica completa (RCC) em quatro semanas, por isso nenhuma dose da quimioterapia deve ser reduzida ou atrasada em decorrência de mielossupressão e/ou presença de infecção, estas devem ser apenas tratadas com antibióticos de amplo espectro (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE). O protocolo GBTLI 2009 dispensa o uso de Alopurinol e alcalinização nos primeiros dias da indução. A Dexametasona permanece no GBTLI 2009, assim como está presente no 99, por ter uma meia vida maior, permitindo uma ação biológica de maior duração, menor capacidade de ligação às proteínas, deixando no plasma maior quantidade de fármaco livre para os linfoblastos, e maior penetração

no SNC. A L- Asparaginase foi introduzida apenas no D<sub>12</sub> da indução, para reduzir interação com a Dexametasona. Pacientes respondedores rápidos receberão uma dose menor de Daunorrubicina, apenas duas, enquanto pacientes respondedores lentos receberão quatro doses (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE, 2009).

Ao final da indução pacientes que apresentarem mais de 1000 blastos/mm<sup>3</sup> no sangue periférico no D<sub>8</sub>, ou M<sub>3</sub> com CF-DMR > 10<sup>-2</sup> no D<sub>15</sub>, ou medula M<sub>2</sub> ou M<sub>3</sub> com PCR-DRM positiva no D<sub>29</sub> da indução, ou blastos leucêmicos no líquido no D<sub>15</sub>, serão transferidos para o grupo de alto risco (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE, 2009).

Na consolidação da remissão há uma diferenciação entre os pacientes respondedores rápidos e lentos. Os respondedores lentos receberão uma dose de 1 g/m<sup>2</sup> de Ciclofosfamida no D<sub>1</sub> e D<sub>29</sub> da consolidação. Os respondedores rápidos não receberão este medicamento. Além da Ciclofosfamida, pacientes respondedores lentos receberão duas doses de 300 mg/m<sup>2</sup> de Mesna nas horas 0 e 4 após início da infusão de Ciclofosfamida a fim de prevenir a cistite hemorrágica. Para início da consolidação da remissão o paciente deve possuir leucometria em sangue periférico superior a 1500/mm<sup>3</sup>, com mais de 300 granulócitos/mm<sup>3</sup> e mais de 75000 plaquetas/mm<sup>3</sup> (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE, 2009).

A etapa seguinte é a de intensificação e tem duração de oito semanas. Os pré-requisitos para o paciente iniciar esta fase são: leucometria superior a 1500/mm<sup>3</sup>, fagócitos superiores a 300/mm<sup>3</sup> e plaquetas superiores a 75000/mm<sup>3</sup>, enzimas hepáticas menor que 5 vezes o valor normal, com bilirrubinas inferiores a 2 mg/dl e função renal normal (ureia e creatinina) (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE, 2009). A etapa preconiza o uso de Metotrexato, Mercaptopurina e MADIT. O Metotrexato deve ser administrado em duas etapas, sendo 1/10 da dose administrado com soro glicosado 5% em infusão de 30 minutos, e os 9/10 restantes da dose devem ser infundidos em 5 horas e meia. É indispensável a hiperhidratação e a alcalinização urinária previamente e durante a infusão do Metotrexato. Para o controle da excreção do Metotrexato é preconizado o uso de Ácido Folínico 15 mg/m<sup>2</sup>/dose EV ou VO em 4 doses de 6/6 horas, iniciando-se na hora 36 a partir do início da infusão do Metotrexato. O nível sérico do Metotrexato deve ser realizado a partir da hora 42, até que este esteja na concentração inferior a 0,1 µmol (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE, 2009).

A consolidação tardia possui como critérios de início os mesmos exigidos para etapa de intensificação. Possui duração de oito semanas e se inicia na 19ª semana do tratamento. Assim como a consolidação da remissão, esta etapa possui tratamentos diferentes para os respondedores rápidos e lentos. Nesta fase, pacientes respondedores lentos receberão uma dose de 1 g/m<sup>2</sup> de Ciclofosfamida EV com infusão de 1 hora no dia 36 da consolidação tardia. Os mesmos também receberão duas doses de Mesna 300 mg/m<sup>2</sup>/dose nas horas 0 e 4 após o início da infusão da Ciclofosfamida, a fim de evitar a cistite hemorrágica. Os demais medicamentos são os mesmos para respondedores rápidos e lentos (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE, 2009).

A última etapa do tratamento é a fase de manutenção e tem duração de 18 meses. Nesta etapa os pacientes são divididos aleatoriamente em dois grupos (em ambos os protocolos, GBTLI 99 e GBTLI 2009) (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE, 2009; CAZÉ; BUENO; DOS SANTOS, 2010). Os critérios para início desta fase são os mesmos da fase de intensificação e da consolidação tardia. Os grupos diferem na dosagem de Metotrexato utilizada, enquanto um grupo faz uso contínuo de 200 mg/m<sup>2</sup> o outro grupo receberá doses escalonadas, a partir de 200 mg/m<sup>2</sup> até o teto de 300 mg/m<sup>2</sup>, com acréscimo de 25 mg/m<sup>2</sup>/dose conforme tolerabilidade. Ambos grupos deverão receber 5 mg/m<sup>2</sup>/dose de Ácido Folínico nas horas 36 e 42 após início da infusão do Metotrexato. Além disso, eles receberão Mercaptopurina por 10 dias consecutivos e MADIT a cada 8 semanas. O esquema de tratamento completo encontra-se especificado, segundo etapas, na tabela. 12. Caso haja elevação das enzimas hepáticas maior que 10 vezes o valor normal e bilirrubinas maior que 2 mg/dl, suspender temporariamente a quimioterapia (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE, 2009). Em comparação com o GBTLI 99, foi retirada a Vincristina desta etapa e foi realizado o escalonamento e aumento de dose do Metotrexato. O escalonamento e aumento de dose do Metotrexato está sendo preconizado pelo Protocolo GBTLI 2009, a fim de se investigar se há uma maior sobrevida livre de eventos quando comparados aos pacientes que não receberam escalonamento. A retirada dos pulsos de Vincristina e Dexametasona se dá por estudos prospectivos e randomizados não demonstrarem benefícios do uso (MÖRICKÉ *et al.*, 2008). Além disso, o uso contínuo de Metotrexato que ocorria no Protocolo GBTLI 99 também foi suprimido, devido a maiores toxicidades a nível hepático, hematológica e

TABELA 12. Esquema de tratamento utilizados nos Protocolos GBTLI 99 e GBTLI 2009 para pacientes de baixo risco.

<b>Etapa (duração)</b>	<b>GBTLI 99 (medicamentos/doses)</b>	<b>GBTLI 2009 (medicamentos/doses)</b>
<b>Pré-fase (1 semana)</b>	Não se aplica	Prednisona (60 mg/m <sup>2</sup> /dia) Metotrexato IT (> 1 a < 3: 10mg; > 3 a < 9: 12 mg)
<b>Indução da remissão (4 semanas)</b>	Prednisona (40 mg/m <sup>2</sup> /dia) Vincristina (1,5 mg/m <sup>2</sup> /sem) Daunorrubicina (25 mg/m <sup>2</sup> /sem) L-Asparaginase (5000 UI/m <sup>2</sup> /dia) MADIT*	Dexametasona (6 mg/m <sup>2</sup> /dia) Vincristina (1,5 mg/m <sup>2</sup> /sem) Daunorrubicina (25 mg/m <sup>2</sup> /sem) L-Asparaginase (5000 UI/m <sup>2</sup> a cada 3 dias) MADIT*
<b>Consolidação da remissão (2 semanas)</b>	Ciclofosfamida (1 g/m <sup>2</sup> /dose) Citarabina (75 mg/m <sup>2</sup> /dose) 6-Mercaptopurina (50 mg/m <sup>2</sup> /dia) MADIT*	Ciclofosfamida (1 g/m <sup>2</sup> /dose)** Citarabina (75 mg/m <sup>2</sup> /dose) 6-Mercaptopurina (50 mg/m <sup>2</sup> /dia) MADIT*
<b>Intensificação (8 semanas)</b>	Metotrexato (2 g/m <sup>2</sup> /dose a cada 2 semanas) 6-Mercaptopurina (50 mg/m <sup>2</sup> /dia) MADIT*	Metotrexato (2 g/m <sup>2</sup> /dose a cada 2 semanas) 6-Mercaptopurina (50 mg/m <sup>2</sup> /dia) MADIT*
<b>Consolidação tardia (8 semanas)</b>	Dexametasona (6 mg/m <sup>2</sup> /dia) Vincristina (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dose) Doxorrubicina (30 mg/m <sup>2</sup> /dose) L-Asparaginase (5000 UI/m <sup>2</sup> /dose) Ciclofosfamida (1 g/m <sup>2</sup> /dose) Tioguanina (60 mg/m <sup>2</sup> /dia) MADIT*	Dexametasona (6 mg/m <sup>2</sup> /dia) Vincristina (1,5 mg/m <sup>2</sup> /sem) Doxorrubicina (30 mg/m <sup>2</sup> /dose) L-Asparaginase (5000 UI/m <sup>2</sup> /dose) Ciclofosfamida (1 g/m <sup>2</sup> /dose)** Citarabina (75 mg/m <sup>2</sup> /dose) 6-Tioguanina (60 mg/m <sup>2</sup> /dia) MADIT*



	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 1	GRUPO 2
	6-	6-	Metotrexato	Metotrexato
<b>Manutenção</b>	Mercaptopurina	Mercaptopurina	(200 mg/m <sup>2</sup> )	(200 a 300
<b>(18 meses -</b>	(50 mg/m <sup>2</sup> /dia) +	(100 mg/m <sup>2</sup> /dia)	dose fixa	mg/m <sup>2</sup> ) doses
<b>pacientes são</b>	Metotrexato (25	+ Metotrexato	6-	escalonadas
<b>colocados</b>	mg/m <sup>2</sup> /dose)	(200 mg/m <sup>2</sup> )	Mercaptopurina	conforme
<b>aleatoriamente</b>	contínuos	intermitentes	(100 mg/m <sup>2</sup> /dia)	tolerabilidade
<b>colocados em</b>	Pulsos de	Pulsos de	MADIT*	6-
<b>um dos</b>	Vincristina (1,5	Vincristina (1,5		Mercaptopurina
<b>grupos)</b>	mg/m <sup>2</sup> /dia) +	mg/m <sup>2</sup> /dia) +		(100 mg/m <sup>2</sup> /dia)
	Dexametasona	Dexametasona		MADIT*
	(4 mg/m <sup>2</sup> /dia)	(4 mg/m <sup>2</sup> /dia)		
	MADIT*	MADIT*		

\* MADIT: combinação de Metotrexato, Citarabina e Dexametasona administrada intratecalmente.

\*\* Apenas para respondedores lentos à terapia inicial.

Fonte: Cazé, Bueno e Dos Santos (2010); Brandalise, Pinheiro e Lee (2009).

infeciosas, e uma menor sobrevida livre de eventos quando comparado com o grupo que havia recebido administração intermitente de Metotrexato (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE, 2009).

Analisando as internações estudadas referentes aos pacientes de baixo risco com LLA B-derivada podemos encontrar seis combinações medicamentosas diferentes, correspondendo a três etapas distintas do protocolo, sendo dois referentes à etapa de consolidação da remissão, sete referentes à etapa de intensificação e um referente à consolidação tardia (TABELA 13). Foi observada uma única discrepância nos medicamentos utilizados quando comparados ao protocolo descrito acima. O uso de 6-Mercaptopurina no lugar de 6-Tioguanina na etapa de consolidação tardia, o qual é justificado pela toxicidade em excesso causada pela 6-Tioguanina em comparação com a 6-Mercaptopurina (VORA *et. al*, 2006).

No protocolo GBTLI 2009 para pacientes de alto risco há mais modificações em relação ao protocolo GBTLI 99. O protocolo GBTLI 2009 utiliza o conceito de

regimes intensivos de quimioterapia, incorporando Etoposido, Ciclofosfamida, doses maiores de Doxorrubicina e Daunorrubicina, e altas doses de Metotrexato, inseridos nas etapas de intensificação e consolidação tardia. Há discriminação de tratamentos entre respondedores rápidos e lentos nas etapas de consolidação da remissão e

TABELA 13. Medicamentos utilizados nas internações estudadas, em pacientes de baixo risco com LLA B-derivada.

<b>Etapa</b>	<b>Medicamentos utilizados</b>	<b>Frequência</b>
<b>Consolidação da remissão</b>	Citarabina	2
	6-Mercaptopurina	
	MADIT	1
<b>Intensificação</b>	6-Mercaptopurina	1
	6-Mercaptopurina	4
	Metotrexato	
	6-Mercaptopurina	1
	Metotrexato	
MADIT		
<b>Consolidação tardia</b>	L-Asparaginase	1
	Doxorrubicina	
	6-Mercaptopurina	
	Vincristina	
	MADIT	

Fonte: autoria própria.

interfase, no qual, o Metotrexato será administrado com doses distintas, sendo 2 g/m<sup>2</sup> para respondedores rápidos e dose de 5 g/m<sup>2</sup> para respondedores lentos. Além

do Metotrexato ambos recebem Ácido Folínico a fim de prevenir a toxicidade severa devido à superdose de Metotrexato (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE, 2009).

A etapa da pré-fase é semelhante à do protocolo do grupo de baixo risco, alterando apenas a dosagem do MADIT que neste caso inclui pacientes acima de 9 anos até 18 anos, como observado na tabela 14.

A etapa da indução da remissão, assim como no grupo de baixo risco, visa alcançar a remissão clínica completa em quatro semanas. No grupo de alto risco o corticóide preconizado é a Prednisona, ao invés da Dexametasona, a fim de reduzir a toxicidade visto que há associação com a L-Asparaginase e doses mais elevadas de Daunorrubicina (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE, 2009).

Na consolidação da remissão há uma diferenciação entre os pacientes respondedores rápidos e lentos. Os respondedores rápidos recebem uma dose de 2 g/m<sup>2</sup> de Metotrexato nos dias D<sub>22</sub> e D<sub>43</sub> da consolidação, enquanto os respondedores lentos receberão uma dose de 5 g/m<sup>2</sup> de Metotrexato no D<sub>22</sub>. Além do Metotrexato, ambos pacientes receberão 4 doses de 15 mg/m<sup>2</sup>/dose EV ou VO de Ácido Folínico de 6/6 horas, iniciando na hora 36 a partir do início da infusão do Metotrexato. Para o controle da excreção do mesmo a primeira dosagem sérica deve ser realizada na hora 42, e subsequentemente até que o nível sérico do Metotrexato esteja menor que 0,1 μmol. Para início da etapa de consolidação da remissão o paciente deve apresentar leucometria superior a 1500/mm<sup>3</sup>, fagócitos superiores a 300/mm<sup>3</sup>, plaquetas superiores a 75000/mm<sup>3</sup>, enzimas hepáticas menores que 5 vezes o valor normal e bilirrubina total menor que 2 mg/dl (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE, 2009).

A próxima etapa é a da intensificação, os requisitos para início da etapa são os mesmos da fase de consolidação da remissão. O tratamento desta fase é baseado em dois blocos compostos por Vincristina, Doxorrubicina, L-Asparaginase, Dexametasona e Etoposido, Citarabina e 6-Tioguanina. Em comparação com o protocolo GBTLI 99 houve redução da dose de Doxorrubicina e aumento das doses de L-Asparaginase e Dexametasona (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE, 2009). Além disso, houve o acréscimo de Etoposido e a retirada da Ciclofosfamida, justificada pelo alto número de recaídas observadas no Protocolo GBTLI 99 com o uso de Ciclofosfamida, segundo relato de profissional da área. Estudo anterior mostrou que

TABELA 14. Esquema de tratamento utilizados nos Protocolos GBTLI 99 e GBTLI 2009 para pacientes de alto risco.

<b>Etapa (duração)</b>	<b>GBTLI 99 (medicamentos/doses)</b>		<b>GBTLI 2009 (medicamentos/doses)</b>
<b>Pré-fase (1 semana)</b>	Não se aplica		Prednisona (60 mg/m <sup>2</sup> /dia) Metotrexato IT ( > 1 ano a < 3 anos: 10 mg; > 3 anos a < 9 anos: 12 mg; > 9 anos: 15 mg)
	<b>GRUPO A</b>	<b>GRUPO B</b>	
<b>Indução da remissão (4 semanas - pacientes são colocados aleatoriamente colocados em um dos grupos no GBTLI 99)</b>	Prednisona (40 mg/m <sup>2</sup> /dia) Vincristina (1,5 mg/m <sup>2</sup> /sem) L-Asparaginase (5000 UI/m <sup>2</sup> /dia) Daunorrubicina (25 mg/m <sup>2</sup> /sem) MADIT*	Prednisona (40 mg/m <sup>2</sup> /dia) Vincristina (1,5 mg/m <sup>2</sup> /sem) L-Asparaginase (5000 UI/m <sup>2</sup> /dia) Daunorrubicina (25 mg/m <sup>2</sup> /sem) Metotrexato (1 g/m <sup>2</sup> /dose) MADIT*	Prednisona (40 mg/m <sup>2</sup> /dia) Vincristina (1,5 mg/m <sup>2</sup> /sem) Daunorrubicina (40 mg/m <sup>2</sup> /sem) L-Asparaginase (10000 UI/m <sup>2</sup> a cada 3 dias) Ciclofosfamida (500 mg/m <sup>2</sup> /dia)** MADIT*
	<b>BLOCO A (1 semana)</b>	<b>RESPONDEDOR RÁPIDO (8 semanas)</b>	
<b>Consolidação da remissão</b>	Metotrexato (2 g/m <sup>2</sup> /dose) 6-Tioguanina (100 mg/m <sup>2</sup> /dia) Citarabina (2 g/m <sup>2</sup> /dose) Ciclofosfamida (200 mg/m <sup>2</sup> ) MADIT*	Etoposido (150 mg/m <sup>2</sup> /dia) Citarabina (60 mg/m <sup>2</sup> /dose) 6-Tioguanina (60 mg/m <sup>2</sup> /dia) Metotrexato (2 g/m <sup>2</sup> /dose) Vincristina (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dose) Prednisona (40 mg/m <sup>2</sup> /dia) 6-Mercaptopurina (50 mg/m <sup>2</sup> /dia) Metotrexato (25 mg/m <sup>2</sup> /dia IM) MADIT*	

	<b>BLOCO B</b> (1 semana)	<b>RESPONDEDOR LENTO</b> (9 semanas)
<b>Consolidação da remissão</b>	Vincristina (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dose) Metotrexato (2 g/m <sup>2</sup> /dose) 6-Mercaptopurina (150 mg/m <sup>2</sup> /dia) Citarabina (2 g/m <sup>2</sup> /dose) MADIT*	Vincristina (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dose) Etoposido (200 mg/m <sup>2</sup> /dia) Dexametasona (6 mg/m <sup>2</sup> /dia) Doxorrubicina (25 mg/m <sup>2</sup> /dia) Metotrexato (5 g/m <sup>2</sup> no D <sub>22</sub> ) Ciclofosfamida (500 mg/m <sup>2</sup> /dia) Prednisona (60 mg/m <sup>2</sup> /dia) MADIT*
<b>Intensificação (8 semanas)</b>	Dexametasona (6 mg/m <sup>2</sup> /dia) Vincristina (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dose) Doxorrubicina (30 mg/m <sup>2</sup> /dose) L-Asparaginase (5000 UI/m <sup>2</sup> /dose) Ciclofosfamida (1 g/m <sup>2</sup> /dose) Citarabina (75 mg/m <sup>2</sup> /dose) 6-Tioguanina (60 mg/m <sup>2</sup> /dose) MADIT*	Dexametasona (10 mg/m <sup>2</sup> /dia) Vincristina (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dose) Doxorrubicina (25 mg/m <sup>2</sup> /dose) L-Asparaginase (6000 UI/m <sup>2</sup> /dose) Etoposido (150 mg/m <sup>2</sup> /dose) Citarabina (60 mg/m <sup>2</sup> /dose) 6-Tioguanina (60 mg/m <sup>2</sup> /dose) MADIT*
<b>Consolidação (GBTLI 99) ou Interfase (GBTLI 2009)</b>	<b>BLOCO C (1 semana)</b>  Metotrexato (2 g/m <sup>2</sup> /dose) 6-Mercaptopurina (150 mg/m <sup>2</sup> /dia) Etoposido (150 mg/m <sup>2</sup> /dia) Citarabina (2 g/m <sup>2</sup> /dose)  <b>BLOCO D (1 semana)</b> Ifosfamida (1,8 g/m <sup>2</sup> /dia) Etoposido (150 mg/m <sup>2</sup> /dia) MADIT*	<b>RESPONDEDOR RÁPIDO</b> (8 semanas)  Metotrexato (2 g/m <sup>2</sup> /dose) L-Asparaginase (10000 UI/m <sup>2</sup> /dose)  6-Mercaptopurina (60 mg/m <sup>2</sup> /dia) Metotrexato (25 mg/m <sup>2</sup> /dose) Vincristina (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dose) Prednisona (60 mg/m <sup>2</sup> /dia) MADIT*

<b>Consolidação (GBTLI 99) ou Interfase (GBTLI 2009)</b>		<b>RESPONDEDOR LENTO (8 semanas)</b> Metotrexato (5 g/m <sup>2</sup> /dose) L-Asparaginase (10000 UI/m <sup>2</sup> /dose) 6-Mercaptopurina (60 mg/m <sup>2</sup> /dia) Metotrexato (25 mg/m <sup>2</sup> /dose) Vincristina (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dose) Prednisona (60 mg/m <sup>2</sup> /dia) MADIT*	
<b>Consolidação tardia (8 semanas)</b>	Dexametasona (6 mg/m <sup>2</sup> /dia) Vincristina (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dose) Doxorrubicina (30 mg/m <sup>2</sup> /dose) L-Asparaginase (5000 UI/m <sup>2</sup> /dose) Ciclofosfamida (1 g/m <sup>2</sup> /dose) Citarabina (75 mg/m <sup>2</sup> /dose) 6-Tioguanina (60 mg/m <sup>2</sup> /dose) MADIT*	Vincristina (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dose) Daunoblastina (25 mg/m <sup>2</sup> /dose) L-Asparaginase (6000 UI/m <sup>2</sup> /dose) Prednisona (40 mg/m <sup>2</sup> /dia) Ciclofosfamida (500 mg/m <sup>2</sup> /dose) Citarabina (60 mg/m <sup>2</sup> /dose) 6-Tioguanina (60 mg/m <sup>2</sup> /dose) MADIT*	
<b>Manutenção (18 meses)</b>	6-Mercaptopurina (50 mg/m <sup>2</sup> /dia) + Metotrexato (25 mg/m <sup>2</sup> /dose) contínuos Pulsos de Vincristina (1,5 mg/m <sup>2</sup> /sem) + Dexametasona (4 mg/m <sup>2</sup> /dia) MADIT*	<b>GRUPO 1</b> Metotrexato (200 mg/m <sup>2</sup> ) 6-Mercaptopurina (100 mg/m <sup>2</sup> /dia) MADIT* Vincristina (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia) Prednisona (40 mg/m <sup>2</sup> /dia)	<b>GRUPO 2</b> Metotrexato (200 a 300 mg/m <sup>2</sup> ) doses escalonadas conforme tolerabilidade 6-Mercaptopurina (100 mg/m <sup>2</sup> /dia) MADIT* Vincristina (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia) Prednisona (40 mg/m <sup>2</sup> /dia)

\* MADIT: combinação de Metotrexato, Citarabina e Dexametasona administrada intratecalmente.

Fonte: Cazé, Bueno e Dos Santos (2010); Brandalise, Pinheiro e Lee (2009).

a L-Asparaginase administrada em doses maiores apresentou benefícios para pacientes de alto risco (BENE *et al.*, 1995).

A fase de consolidação do GBTLI 99 surge com novo nome e novos tratamentos. A etapa passa a se chamar interfase e possui discriminação de tratamento para pacientes respondedores rápidos e respondedores lentos. A diferença entre os grupos encontra-se na dose de Metotrexato recebida, os pacientes respondedores rápidos recebem 2 mg/m<sup>2</sup>/dose enquanto os pacientes respondedores lentos recebem 5 mg/m<sup>2</sup>/dose. Ambos recebem 15 mg/m<sup>2</sup>/dose de Ácido Folínico de 6/6 horas a partir da 36 hora após início da infusão de Metotrexato até que se obtenha o nível sérico menor que  $1 \times 10^{-7}$  M, a fim de controlar a excreção do Metotrexato. Os requisitos para início da etapa continuam os mesmos da etapa de consolidação da remissão, além disso as provas de função renal, incluindo *clearance* de creatinina, deverão estar normais (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE, 2009).

A etapa de consolidação tardia é composta por dois blocos de quimioterapia: Vincristina, Daunorrubicina, L-Asparaginase, Prednisona e Ciclofosfamida, Citarabina, 6-Tioguanina. Além da terapia quimioterápica nesta etapa deverá ser realizada a radioterapia craniana para pacientes que possuam os pré-requisitos: leucometria superior a 100000/mm<sup>3</sup> ao diagnóstico, Calla (antígeno comum associado à LLA) negativo ou do grupo respondedor lento, e para aqueles com SNC-3 ao diagnóstico (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE, 2009). Ao compararmos com o protocolo GBTLI 99 há troca do corticóide de Dexametasona para Prednisona, e troca da Doxorrubicina pela Daunorrubicina. Além disso há aumento de dose da L-Asparaginase, e redução da Ciclofosfamida e da Citarabina. A modificação da Dexametasona pela Prednisona se justifica pelo relato do aumento de óbitos relacionados ao tratamento com Dexametasona, geralmente por infecção ou complicações decorrentes da terapia com Dexametasona, limitando sua utilização (VEERMAN *et al.*, 2009). Porém há relatos, de uma possível interação contribuindo para eventos trombóticos, distúrbios de coagulação, inibição de síntese proteica no fígado e pancreatite (NARTA *et al.*, 2007). Como o Protocolo GBTLI 2009 preconiza uma dose maior de L-Asparaginase, é importante acompanhar estes pacientes durante os ciclos quando combinadas L-Asparaginase e Prednisona. Os

pacientes que fizerem uso de Ciclofosfamida receberão 300 mg/m<sup>2</sup>/dose de Mesna nas horas 0 e 4 após o início da infusão, a fim de prevenir a cistite hemorrágica.

A terapia de manutenção é a última etapa do tratamento e é precedida da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e de um sorteio aleatório para alocação nos diferentes grupos, 1 e 2, de tratamento. Os grupos diferem na dosagem de Metotrexato. O grupo 1 recebe dose fixa de 200 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas, e o grupo 2 recebe dose escalonada, iniciando com 200 mg/m<sup>2</sup> escalonando 25 mg/m<sup>2</sup> até a dose máxima de 300 mg/m<sup>2</sup>, conforme tolerabilidade. Ambos pacientes receberão 5 mg/m<sup>2</sup>/dose de Ácido Fólico nas horas 36 e 42 após o início da infusão do Metotrexato. Para os pacientes de alto risco é preconizado pulsos de Vincristina e Prednisona mensalmente durante o primeiro ano da fase de manutenção. Além disso, para pacientes irradiados não se recomenda o uso de MADIT (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE, 2009).

A fase de manutenção requer que o paciente apresente leucometria superior a 1500/mm<sup>3</sup>, fagócitos superiores a 300/mm<sup>3</sup> e plaquetas maiores que 75000/mm<sup>3</sup>. Caso as enzimas hepáticas se elevem a mais de 10 vezes o valor normal e bilirrubina esteja maior que 2 mg/dl, a quimioterapia deve ser suspensa temporariamente (BRANDALISE; PINHEIRO; LEE, 2009).

Analisando as internações estudadas referentes à pacientes de alto risco com LLA B-derivada, segundo protocolo GBTLI 2009, podemos encontrar sete combinações medicamentosas diferentes, correspondendo a três etapas distintas do protocolo, sendo um referente à etapa de indução da remissão, quatro referentes à etapa de consolidação da remissão e dois referentes à intensificação (TABELA 15). Pudemos observar três discrepâncias nos medicamentos utilizados quando comparados ao protocolo descrito acima. Uma delas foi o uso de 6-Mercaptopurina no lugar de 6-Tioguanina na etapa de intensificação, o qual é justificado pela toxicidade em excesso causada pela 6-Tioguanina em comparação com a 6-Mercaptopurina (VORA *et. al*, 2006). Outra foi encontrada em dois casos, um na etapa de indução da remissão e outro na etapa de intensificação, nos quais foi utilizado Metotrexato no lugar de Citarabina, não tendo sido encontrada justificativa para tal uso.



TABELA 15. Medicamentos utilizados nas internações estudadas, em pacientes de alto risco com LLA B-derivada, segundo protocolo GBTLI 2009.

Etapa	Medicamentos utilizados	Frequência de internações
<b>Indução da remissão</b>	L-Asparaginase	1
	Ciclofosfamida	
	Daunorrubicina	
	Metotrexato	
	Vincristina	
	MADIT	
<b>Consolidação da remissão</b>	Doxorrubicina	1
	Etoposido	
	Vincristina	
	Etoposido	1
	Vincristina	
	MADIT	
	Ciclofosfamida	1
	Doxorrubicina	
	Metotrexato	
	Citarabina (respondedor rápido)	1
<b>Intensificação</b>	L-Asparaginase	1
	Doxorrubicina	
	Metotrexato	
	Vincristina	
	MADIT	1
	Citarabina	
	Etoposido	
	6-Mercaptopurina	
MADIT		

Fonte: autoria própria.

O Protocolo AALL 0433 ou Hyper-CVAD (TABELA 16) é preconizado e muito utilizado no tratamento da LLA no adulto, incluindo adultos jovens. Estes são tratados com regimes pediátricos, os quais possuem uma intensidade maior de doses de medicamentos mielossupressores e uma profilaxia mais precoce e mais intensa do SNC, além da etapa de manutenção ser mais prolongada. Pacientes com idade de 15-39 anos são referidos como adolescentes e adultos jovens e são elegíveis para estes protocolos mais intensos (SEITER *et al.*, 2013).

TABELA 16. Esquema de tratamento utilizados no Protocolo Hyper-CVAD.

<b>Ciclos</b>	<b>Medicamentos (doses)</b>
<b>1, 3, 5 e 7 (3 a 4 semanas entre os ciclos)</b>	Ciclofosfamida (300 mg/m <sup>2</sup> /dose) no D <sub>1</sub> -D <sub>6</sub> Vincristina (2 mg) no D <sub>4</sub> e D <sub>11</sub> Doxorrubicina (50 mg/m <sup>2</sup> /dia) no D <sub>4</sub> Dexametasona (40 mg/m <sup>2</sup> /dose) no D <sub>1</sub> -D <sub>4</sub> e D <sub>11</sub> -D <sub>14</sub>
<b>2, 4, 6 e 8 (3 a 4 semanas entre os ciclos)</b>	Metotrexato (200 mg/m <sup>2</sup> em 2h e 800mg/m <sup>2</sup> em 22h) no D <sub>1</sub> Citarabina (3 g/m <sup>2</sup> /dose a cada 12h) no D <sub>2</sub> -D <sub>3</sub> Metilprednisolona (50 mg/m <sup>2</sup> /dose) com início no D <sub>1</sub>
<b>Manutenção (2 anos)</b>	6-Mercaptopurina (50 mg/m <sup>2</sup> /dose 3x dia) Metotrexato (20 mg/m <sup>2</sup> /sem) Vincristina (2 mg/m <sup>2</sup> /mês) Prednisona (200 mg/m <sup>2</sup> /dia por 5 dias)

Fonte: Thomas (1999).

Os protocolos para os pacientes adolescentes e adultos jovens são definidos principalmente pela condição do cromossomo Filadélfia (Ph) e pela idade do paciente. Pacientes com cromossomo Ph positivo receberão em combinação com a quimioterapia um inibidor da tirosina quinase. O referido protocolo também é preconizado para pacientes com recaída tardia (SEITER *et al.*, 2013).

O protocolo Hyper-CVAD preconiza um tratamento de suporte para os pacientes que estiverem fazendo uso do mesmo. É indicado o uso de Ciprofloxacino 500mg e Fluconazol 200mg diariamente, além de Aciclovir 200mg e Filgrastima 10 mg/kg diariamente, começando no D<sub>5</sub> do protocolo e no D<sub>4</sub> de Metotrexato e Citarabina em altas doses (THOMAS, 1999).

No presente estudo o protocolo Hyper-CVAD foi utilizado em quatro internações (TABELA 17), sendo a idade destes pacientes de acordo com a indicação do protocolo, ambos possuíam 18 anos.

TABELA 17. Medicamentos utilizados nas internações estudadas, segundo protocolo Hyper-CVAD.

<b>Ciclo</b>	<b>Medicamentos</b>	<b>Frequência de internações</b>
<b>1, 3, 5 ou 7</b>	Ciclofosfamida	2
	Doxorrubicina	
	Vincristina	
	MADIT	
<b>2, 4, 6 ou 8</b>	Citarabina	2
	Metotrexato (EV e IT*)	
	MADIT	

\*IT: intratecal

Fonte: autoria própria.

Ao contrário do que o protocolo prevê em seu esquema principal, dentre os medicamentos utilizados pelos pacientes estudados nestas internações há os de uso de medicamentos via intratecal. No entanto, esta recomendação é preconizada no protocolo Hyper-CVAD, separadamente de esquema terapêutico, para profilaxia do SNC. O protocolo preconiza o uso de Metotrexato IT e Citarabina IT intercalados para profilaxia do SNC (THOMAS, 1999).

O protocolo BMF é preconizado pelo grupo cooperativo alemão Berlim-Frankfurt-Munique. O protocolo M, também chamado de fase de manutenção, tem como objetivo a redução contínua do número de células leucêmicas, visando a completa eliminação (INCA, 2001). No protocolo GBTLI 99 e 2009 esta fase é a consolidação da remissão.

O protocolo M consiste na combinação de Mercaptopurina e Metotrexato, este último sendo administrado via EV e IT, enquanto a Mercaptopurina é administrada VO (INCA, 2001) (TABELA 18).

TABELA 18. Esquema de tratamento utilizado no Protocolo M - BMF 2002.

<b>Medicamento</b>	<b>Dose</b>
<b>6-Mercaptopurina VO</b>	25 mg/m <sup>2</sup>
<b>Metotrexato IV</b>	2 g/m <sup>2</sup> /dose
<b>Metotrexato IT*</b>	< 1 ano: 6mg/m <sup>2</sup> ≥ 1 ano a < 2 anos: 8 mg/m <sup>2</sup> ≥ 2 anos a < 3 anos: 10 mg/m <sup>2</sup> ≥ 3 anos: 12 mg/m <sup>2</sup>

\*IT: intratecal

Fonte: INCA (2001).

Busato *et. al* (2003) em estudo realizado em diferentes hospitais de Porto Alegre encontrou como protocolo mais utilizado para tratamento de LLA na infância o BMF 95.

As internações que realizaram o protocolo BMF 2002 – Protocolo M foram três, e ambas com o mesmo esquema de medicamentos, Metotrexato EV e IT e Mercaptopurina. Estes dados correspondem fidedignamente ao protocolo preconizado pelo grupo alemão.

O protocolo St Jude R15 de recaída foi utilizado durante um dia por uma das internações, não havendo resposta houve a troca pelo protocolo de Bortezomib, que

foi utilizado por poucos dias até o óbito do paciente. Não houve descrição de nenhum dos protocolos citados no prontuário deste paciente.

Em sete das internações com diagnóstico de LLA não constava nome do protocolo o qual o paciente estava sendo submetido nem os medicamentos utilizados.

#### **4.2.2. Retinoblastoma**

O Retinoblastoma é um tumor exclusivamente pediátrico, sendo o tumor ocular mais frequente na infância e o segundo mais comum em todas as faixas etárias, com coeficiente médio de incidência de 8,7 casos por milhão de meninos e 8,1 casos por milhão de meninas em São Paulo (MIRRA; LATORRE; VENEZIANO, 2004). O diagnóstico se dá em média aos 18 meses, porém o Retinoblastoma pode apresentar-se ao nascimento. A grande maioria dos casos é diagnosticado antes dos 3 anos de idade e raramente após os 6 anos (KRONBAUER *et al.*, 2000). No presente estudo foram encontradas 19 internações com diagnóstico de Retinoblastoma, sendo que a idade dos pacientes variaram de menores de 1 ano a 5 anos, sendo que 14 internações (73,7%) foram com pacientes até dois anos.

O diagnóstico precoce do Retinoblastoma e o início imediato do tratamento contribuem significativamente para a sobrevivência do paciente e conservação do globo ocular. Novas opções terapêuticas têm surgido nos últimos anos, cada uma delas com riscos, benefícios e limitações particulares a serem consideradas. Além da quimioterapia e da radioterapia, comum aos outros tumores, o retinoblastoma possui outras formas de tratamento específicas a ele como: a enucleação, a fotocoagulação e a crioterapia (KRONBAUER *et al.*, 2000). A utilização destes tratamentos dependerá do tipo do tumor e do estadiamento do mesmo.

A quimioterapia está indicada em três situações: para tumores grandes que não podem ser irradiados ou fotocoagulados, para tumores com comprometimento vítreo e/ou do nervo óptico, e para doença extra-ocular. A quimioterapia isolada não é suficiente para completo controle da doença, é necessário um tratamento complementar para completa erradicação do tumor (KRONBAUER *et al.*, 2000).

No presente estudo, do total de internações com diagnóstico de Retinoblastoma (19 internações), nove (47,37%) não realizaram tratamento para a neoplasia, nove realizaram tratamento quimioterápico, sendo em duas internações o tratamento quimioterápico associado à terapia focal e uma internação com realização de cirurgia, sendo esta a enucleação. Das internações que realizaram tratamento quimioterápico, cinco realizaram tratamento segundo o Protocolo Brasileiro de Retinoblastoma e três utilizaram o Protocolo ICE, utilizado como segunda linha de tratamento (TABELA 19). Em uma das internações não constava informações sobre o protocolo utilizado no prontuário do paciente.

TABELA 19. Protocolos de tratamento para Retinoblastoma encontrados no estudo.

<b>Protocolo</b>	<b>Frequência (n)</b>	<b>Frequência (%)</b>	<b>Frequência acumulada (%)</b>
<b>Protocolo Brasileiro de Retinoblastoma 2009</b>	5	55,56	55,56
<b>ICE</b>	3	33,33	88,89
<b>Não consta</b>	1	11,11	100,00

Fonte: autoria própria.

O Protocolo Brasileiro de Retinoblastoma utiliza a classificação de Murphree, sistema de classificação para Retinoblastoma intra-ocular, para definir o tratamento o qual o paciente será submetido. Esta classificação possui cinco grupos, de A a E, e cada uma possui requisitos diagnósticos específicos. Como o foco do trabalho não é a área da oftalmologia, a classificação será abordada de uma maneira mais branda. Basicamente, os grupos A e B apresentam um tumor confinado a retina, apresentando um prognóstico muito favorável; os grupos C e D possuem um tumor disperso a tecidos ou espaços adjacentes, apresentando um prognóstico favorável e desfavorável, respectivamente; e o grupo E apresenta um dano irreparável no olho com prognóstico muito desfavorável, sendo a enucleação o tratamento recomendado para estes casos. Caso não seja possível a realização da cirurgia

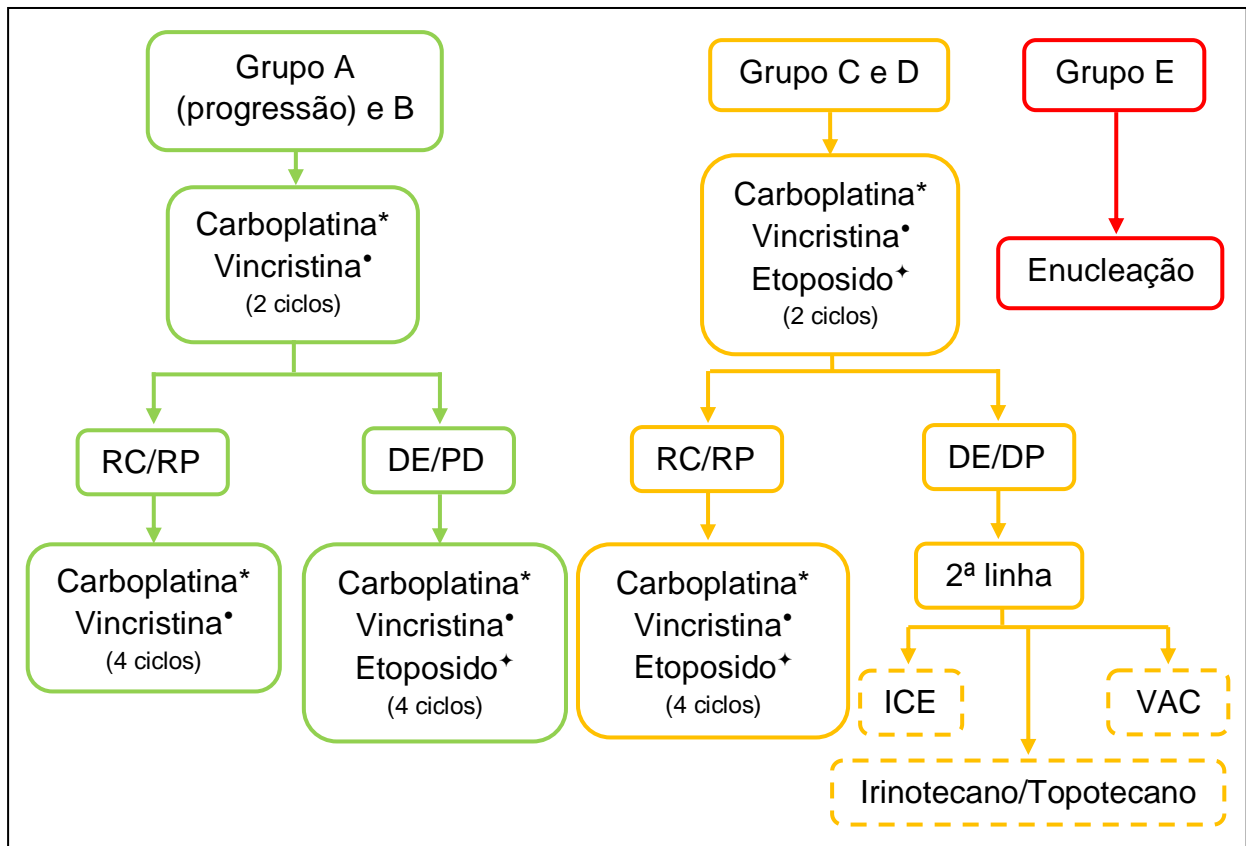
deverá ser iniciada a quimiorredução com 3 medicamentos (Carboplatina, Vincristina e Etoposido) por dois ciclos, para posterior avaliação da possibilidade de enucleação (ANTONELI; PALAZZI, 2008).

Pacientes com classificação de Murphree A, tumor menor que 3mm, serão submetido inicialmente a tratamento oftalmológico focal, que pode ser crioterapia, laserterapia (termoterapia e fotocoagulação) ou braquiterapia. Após 4 a 6 semanas será realizada a avaliação da resposta, em caso de resposta parcial, a terapia focal será repetida até resposta completa. Caso a doença permaneça estável ou haja progressão do tumor, o paciente será submetido à quimiorredução (Figura 8) (ANTONELI; PALAZZI, 2008).

Pacientes com classificação C e D que após dois ciclos da combinação dos medicamentos Carboplatina, Vincristina e Etoposido apresentarem doença estável (tumor inalterado) ou progressão de doença serão tratados com protocolo de segunda linha. Isto é comum quando o tratamento de primeira linha, protocolo de escolha para determinada neoplasia e paciente, não produz o resultado esperado, a redução das células tumorais. No Protocolo Brasileiro de Retinoblastoma 2009 há 3 sugestões de terapia de segunda linha: protocolo ICE (Ifosfamida 3g/m<sup>2</sup>/dia; Carboplatina 300 mg/m<sup>2</sup>/dia; Etoposido 150 mg/m<sup>2</sup>/dia), protocolo VAC (Vincristina 0,05 mg/Kg/dia; Adriamicina 35 mg/m<sup>2</sup>/dia; Ciclofosfamida 1,8 mg/Kg/dia) e Irinotecano/Topotecano (Irinotecano 20 mg/m<sup>2</sup>/dia; Topotecano 1,8-2 mg/m<sup>2</sup>/dia). No presente estudo a equipe da Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas optou pelo protocolo ICE em duas internações (FIGURA 8) (ANTONELI; PALAZZI, 2008).

Além da quimioterapia, pacientes com classificação de Murphree A, B, C e D realizam também terapias focais. Para pacientes com classificação A (progressão) e B a terapia focal deve ser empregada a partir do segundo ciclo de quimioterapia, até destruição completa do tumor. Para pacientes com a classificação de Murphree C e D, a terapia focal deve ser iniciada a partir do segundo ciclo de quimioterapia e deve ser administrada preferencialmente no mesmo dia da quimioterapia, devido ao efeito sinérgico, até destruição completa do tumor. A braquiterapia deve ser considerada como opção de terapia focal (ANTONELI; PALAZZI, 2008). No presente estudo as

FIGURA 8. Esquema de tratamento do Protocolo Brasileiro de Retinoblastoma 2009.



Legenda → RC: resposta completa; RP: resposta parcial; DE: doença estável (tumor inalterado); PD: progressão de doença; \* 540 mg/m<sup>2</sup>/dia; \* 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dia; \* 150 mg/m<sup>2</sup>/dia.

Fonte: autoria própria com o referencial teórico de Antoneli e Palazzi (2008).

internações que fizeram uso de terapia focal em associação ao tratamento quimioterápico, do Protocolo Brasileiro de Retinoblastoma 2009, foram duas e utilizaram-se da crioterapia e fotocoagulação em um dos casos e em outro caso da fotocoagulação apenas.

O uso da crioterapia, aplicação leve e rápida sobre um ou dois pontos da retina periférica não tumoral, é recomendada 24 horas antes do 1º ciclo de quimioterapia.

A classificação de Murphree dos pacientes internados analisados neste estudo não estava presente no prontuário dos mesmos, nem o ciclo de tratamento em que se encontravam. Apenas com os medicamentos utilizados fica impossível definir qual a classificação de risco destes pacientes. O único paciente para o qual podemos afirmar a classificação de risco é a do que realizou a cirurgia de enucleação, que está indicada para pacientes com classificação de Murphree E.



Podemos afirmar que os pacientes que realizaram protocolo ICE possuem classificação C ou D e apresentaram doença estável ou progressão de doença após o 2º ciclo de quimioterapia com Carboplatina, Vincristina e Etoposido (TABELA 20).

TABELA 20. Medicamentos utilizados pelos pacientes internados durante o estudo para tratamento de Retinoblastoma, segundo protocolo de tratamento.

<b>Protocolo</b>	<b>Medicamentos</b>	<b>Frequência de internações</b>
<b>Protocolo Brasileiro de Retinoblastoma 2009</b>	Carboplatina	5
	Vincristina	
	Etoposido	
<b>Protocolo ICE (2ª linha)</b>	Ifosfamida	3
	Carboplatina	
	Etoposido	

Fonte: autoria própria.

Na Índia, embora o protocolo seja um pouco mais completo em informações complementares quando em comparação com o Brasileiro, podemos perceber a ausência de informações sobre a classificação de risco E, com dano irreparável no olho (INDIAN COUNCIL OF MEDICAL RESEARCH, 2013). Para as demais classificações de Murphree há descrição dos tratamentos quimioterápico e complementares. A pacientes do grupo A e B é indicado 6 a 8 ciclos de terapia com dois medicamentos (Carboplatina e Vincristina), pacientes do grupo C têm indicação de 6 ciclos com 3 medicamentos (Carboplatina, Vincristina e Etoposido), e pacientes do grupo C (doença estável ou progressão) e D são submetidos, assim como os pacientes do grupo C, a 6 ciclos com 3 medicamentos, com a diferença da adição de tratamento radioterápico e uso de Filgrastima após a realização da quimioterapia. Foi observado que o tratamento do Retinoblastoma no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e na Índia, segundo o *National Guidelines in the Management of Retinoblastoma* (INDIAN COUNCIL OF MEDICAL RESEARCH, 2013) pouco diferem no tratamento quimioterápico bem como nos tratamentos complementares. Isto caracteriza uniformidade no tratamento da neoplasia, independentemente dos aspectos culturais envolvidos, particularidade observada nesta patologia pediátrica específica.

### 4.2.3 Sarcoma de Ewing

A família de Tumores de Ewing compreende um espectro de neoplasias de células neuroectodérmicas primitivas, acometendo primariamente tecidos ósseos e moles. Eles são diferenciados de acordo com o grau de diferenciação neural, sendo denominados Sarcoma de Ewing, quando é um tumor indiferenciado, ou Tumor Neuroectodérmico Primitivo Periférico (PPNET), quando apresenta características de diferenciação neural. Ambos são causados por fatores genéticos, em cerca de 90% dos casos, sendo a translocação dos cromossomos 11;22 a mais comum, e menos comum a translocação 21;22 (INCA, 2013b). Estes tumores são muito agressivos e ocorrem principalmente na segunda década de vida. A maioria dos pacientes apresentam tumores localizados, o que corresponde a até 75%, porém estudos mostram que sem a quimioterapia sistêmica a maioria destes pacientes irá desenvolver uma doença metastática (COTE; CHOY, 2013).

O Sarcoma de Ewing é o segundo tumor ósseo maligno mais comum, ocorre geralmente em crianças e adultos jovens, possui uma prevalência de 1/milhão de habitantes, sendo registrados nos EUA aproximadamente 200 novos casos por ano em pacientes menores de 20 anos (LEAVEY *et al.*, 2008; SCOTLANDI *et al.*, 2009). Na população brasileira, os números relacionados à frequência de Sarcoma de Ewing ainda não são conhecidos. Na população abaixo dos 15 anos o Sarcoma de Ewing é a neoplasia óssea mais frequente (BELLAN *et al.*, 2012).

O Sarcoma de Ewing acomete principalmente indivíduos abaixo dos 30 anos de idade, sendo a idade um fator prognóstico. Estudos estimam uma menor sobrevida em cinco anos nos pacientes acima de 12 anos quando comparados com os pacientes menores de 12 anos (BELLAN *et al.*, 2012). A sobrevida global dos pacientes com doença localizada ao diagnóstico é de 70%, já para pacientes que apresentam metástases clinicamente detectáveis no momento do diagnóstico esta sobrevida cai para 20% (SCOTLANDI *et al.*, 2009).

Devido a sua agressividade, a terapia para o Sarcoma de Ewing requer cirurgia e/ou radioterapia como tratamento adjuvante à quimioterapia. A quimioterapia utilizada é altamente tóxica, e há um risco considerável de o paciente adquirir uma segunda neoplasia (SCOTLANDI *et al.*, 2009).

Na década de 60, o uso de Ciclofosfamida, Dactinomicina e Vincristina no tratamento de pacientes com Tumores da Família do Sarcoma de Ewing demonstrou

uma melhora na sobrevida dos pacientes. Durante as últimas décadas, novos protocolos com a adição de novos medicamentos e diferentes doses foram estudados. Na Europa e nos Estados Unidos, o protocolo de cinco medicamentos: Vincristina, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Ifosfamida e Etoposido (VDC/IE) é atualmente o mais utilizado (LADENSTEIN *et al.*, 2010).

Pacientes que apresentam a doença metastática ao diagnóstico tem prognóstico desfavorável, estes utilizam protocolo com cinco medicamentos, e às vezes é empregado o uso de altas doses de quimioterápicos com posterior transplante de células tronco autólogas. Um estudo europeu com pacientes que apresentavam a doença disseminada (Euro-EWING 99) comparou a sobrevida global e livre de doença em três anos de pacientes que receberam terapia com 6 ciclos de Vincristina, Ifosfamida, Doxorrubicina e Etoposido (VIDE) e um ciclo de Vincristina, Dactinomicina e Ifosfamida (VAI), tratamento local (cirurgia e/ou radioterapia) e altas doses de Bussulfano e Melfalano seguidas de transplante autólogo de células tronco (LADENSTEIN *et al.*, 2010). O estudo mostra que os pacientes com doença metastática têm uma sobrevida livre da doença de  $27\pm 3\%$  com uma sobrevida global de  $34\pm 4\%$  em três anos. Os pacientes que receberam quimioterapia em altas doses e realizaram transplante de células tronco apresentaram uma remissão completa de 57% e uma remissão parcial de 25% (LADENSTEIN *et al.*, 2010).

Estudos referem o uso de esquemas quimioterápicos com “doses intensas” a fim de melhorar o prognóstico dos pacientes. O *Children’s Oncology Group* realizou um estudo para determinar se um regime de “doses intensas” de VDC/IE favoreceria o prognóstico de pacientes com Tumores da Família do Sarcoma de Ewing não metastático, ósseo ou de tecidos moles (GRANOWETTER *et al.*, 2009). Para isso o grupo aumentou a dose de Ciclofosfamida e Ifosfamida e reduziu as semanas de tratamento de 48 para 30, mantendo o intervalo de três semanas entre os ciclos. Estas alterações não foram significativas para melhora da sobrevida dos pacientes, mas o estudo provou que a toxicidade entre o tratamento convencional e de “doses intensas” foi a mesma (GRANOWETTER *et al.*, 2009).

No presente estudo foram encontradas 10 internações com diagnóstico de Sarcoma de Ewing, com idades dos pacientes de 4, 11 e 17 anos. Destas internações, 9 foram referentes à Sarcoma de Ewing do tecido ósseo e uma internação referente à Sarcoma de Ewing de tecidos moles. Duas das dez

internações não realizaram tratamento quimioterápico ou adjuvante durante a internação, o fato ocorreu por motivos de exames de imagem para reestadiamento. Das oito internações que realizaram quimioterapia, sendo que quatro dessas realizaram radioterapia como tratamento adjuvante (TABELA 21).

O tratamento do Sarcoma de Ewing atualmente utilizado nos Estados Unidos é realizado com 17 ciclos de quimioterapia utilizando o esquema VCD/IE (Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Ifosfamida e Etoposido). Agregado a isto, os pacientes recebem de 4 a 6 ciclos de terapia adjuvante local - cirurgia, radioterapia, ou cirurgia e radioterapia. O tratamento completo tem duração de cerca de um ano, desde que haja evidência de resposta (COTE; CHOY, 2013).

TABELA 21. Protocolos de tratamento para Sarcoma de Ewing encontrados no estudo.

<b>Protocolo</b>	<b>Frequência (n)</b>	<b>Frequência (%)</b>	<b>Frequência acumulada (%)</b>
<b>Protocolo Sul Americano de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing</b>	4	50,00	50,00
<b>Protocolo Brasileiro de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing</b>	3	37,50	87,50
<b>QT Paliativa</b>	1	12,50	100,00

Fonte: autoria própria.

No Hospital de Clínicas atualmente é utilizado o Protocolo Sul Americano de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing, que consiste no uso dos mesmos cinco medicamentos que os protocolos Americanos e Europeus utilizam (Vincristina, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Ifosfamida e Etoposido). Além disso, o Protocolo Brasileiro, que encerrou em 2010, preconiza o uso de Carboplatina na etapa de indução e para pacientes de alto risco, enquanto no Protocolo Sul Americano é preconizado o uso de outros dois medicamentos, Ciclofosfamida e Vimblastina, para

etapa de manutenção e para quimioterapia metronômica, que consiste na utilização de regimes de quimioterapia envolvendo a administração diária de pequenas doses de antineoplásicos, sem períodos de repouso prolongado entre as doses. Nestes protocolos também é preconizado o uso de terapias adjuvantes locais.

O Protocolo Brasileiro de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing consiste na administração de dois ciclos consecutivos de Ifosfamida, Carboplatina e Etoposido (ICE), seguido de dois ciclos consecutivos de Vincristina, Doxorubicina e Ciclofosfamida (VDC), com intervalos de 3 semanas entre os ciclos. Após esta etapa de indução é realizada a avaliação de risco - baixo ou alto risco - e a escolha do tratamento local a ser realizado: cirurgia e/ou radioterapia. Os pacientes de baixo risco seguem o tratamento com ciclos alternados de IE (Ifosfamida e Etoposido) e VDC (Vincristina, Doxorubicina e Ciclofosfamida) a cada 3 semanas durante 10 ciclos, totalizando 39 semanas de tratamento (QUADRO 1). Os pacientes de alto risco seguem o tratamento com os mesmos medicamentos que os pacientes de baixo risco acrescido de Carboplatina, sendo os ciclos alternados de ICE (Ifosfamida, Carboplatina e Etoposido) e VDC (Vincristina, Doxorubicina e Ciclofosfamida) a cada 3 semanas durante 12 ciclos, totalizando 45 semanas (QUADRO 2) (GAMBÔA, 2012).

QUADRO 1. Esquema proposto para pacientes com Sarcoma de Ewing, grupo de baixo risco.

C1	C2	C3	C4	*	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
ICE	ICE	VDC	VDC		IE	VCD	IE	VCD	IE	VCD	IE	VCD	IE	VCD

C: ciclo; ICE: Ifosfamida, Carboplatina e Etoposido; VDC: Vincristina, Doxorubicina e Ciclofosfamida; IE: Ifosfamida e Etoposido. \* Tratamento local: cirurgia e/ou radioterapia.

Fonte: Gambôa, 2012.

QUADRO 2. Esquema proposto para pacientes com Sarcoma de Ewing, grupo de alto risco.

C1	C2	C3	C4	*	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C15	C16
ICE	ICE	VDC	VDC		ICE	VCD	ICE	VCD	ICE	VCD	ICE	VCD	ICE	VCD	ICE	VCD

C: ciclo; ICE: Ifosfamida, Carboplatina e Etoposido; VDC: Vincristina, Doxorubicina e Ciclofosfamida.

\* Tratamento local: cirurgia e/ou radioterapia.

Fonte: Gambôa, 2012.

O Protocolo Sul Americano de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing é categorizado em tratamento para doença não metastática e para doença metastática, e ambas as categorizações ocorrem em três etapas: a indução, a continuação e a manutenção. A etapa de indução consiste seis ciclos para pacientes com doença não metastática (10 semanas) e em sete ciclos para doença metastática (12 semanas) de uso intercalado de VDC (Vincristina, Doxorrubicina e Ciclofosfamida) e IE (Ifosfamida e Etoposido). Ao final desta etapa há a avaliação da resposta ao tratamento, para que seja feita a escolha do tratamento local (PROTOCOLO, 2013). A etapa de continuação inicia no ciclo 7 para doença não metastática (QUADROS 3 a 5) e ciclo 8 para doença metastática (QUADROS 6 a 9), e é dividida de acordo com o tratamento local escolhido, pois há distinção entre os medicamentos utilizados nos ciclos de quimioterapia, ambos estão representados abaixo. Por fim, a etapa de manutenção preconiza o uso de Vimblastina 6mg/m<sup>2</sup> semanalmente por via endovenosa e Ciclofosfamida 25 mg/m<sup>2</sup>/dia por via oral, durante 12 meses. Esta etapa é randomizada para pacientes com doença não metastática e preconizada a todos pacientes com doença metastática.

QUADRO 3. Esquema proposto para etapa de continuação com cirurgia como tratamento local, para pacientes com Sarcoma de Ewing não metastático.

<b>Tratamento Local</b>	<b>C7</b>	<b>C8</b>	<b>C9</b>	<b>C10</b>	<b>C11</b>	<b>C12</b>	<b>C13</b>	<b>C14</b>
<b>CIRURGIA</b>	VDC	IE	VDC	IE	VC	IE	VC	IE

Legenda: V: Vincristina 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dose; D: Doxorrubicina 37,5 mg/m<sup>2</sup>/dia; C: Ciclofosfamida 1200 mg/m<sup>2</sup>/dose; I: Ifosfamida 3000 mg/m<sup>2</sup>/dia, E: Etoposido 165 mg/m<sup>2</sup>/dia.

Fonte: Protocolo, 2013.

QUADRO 4. Esquema proposto para etapa de continuação com radioterapia como tratamento local, para pacientes com Sarcoma de Ewing não metastático.

<b>C7</b>	<b>C8</b>	<b>C9</b>	<b>C10</b>	<b>C11</b>	<b>C12</b>	<b>C13</b>	<b>C14</b>
VC	IE	VDC	IE	VDC	IE	VC	IE
	<b>RADIOTERAPIA</b>						

Legenda: V: Vincristina 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dose; D: Doxorrubicina 37,5 mg/m<sup>2</sup>/dia; C: Ciclofosfamida 1200 mg/m<sup>2</sup>/dose; I: Ifosfamida 3000 mg/m<sup>2</sup>/dia, E: Etoposido 165 mg/m<sup>2</sup>/dia.

Fonte: Protocolo, 2013.

QUADRO 5. Esquema proposto para etapa de continuação com cirurgia e radioterapia como tratamento local, para pacientes com Sarcoma de Ewing não metastático.

Tratamento Local	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
CIRURGIA	VC	IE	VDC	IE	VDC	IE	VC	IE
	RADIOTERAPIA							

Legenda: V: Vincristina 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dose; D: Doxorrubicina 37,5 mg/m<sup>2</sup>/dia; C: Ciclofosfamida 1200 mg/m<sup>2</sup>/dose; I: Ifosfamida 3000 mg/m<sup>2</sup>/dia, E: Etoposido 165 mg/m<sup>2</sup>/dia.

Fonte: Protocolo, 2013.

QUADRO 6. Esquema proposto para etapa de continuação com cirurgia como tratamento local, para pacientes com Sarcoma de Ewing metastático.

Tratamento Local	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
CIRURGIA	IE	VDC	IE	VDC	IE	VDC	IE
	Tratamento Metronômico: Vimblastina 6mg/m <sup>2</sup> EV semanal e Ciclofosfamida 25 mg/m <sup>2</sup> VO diária						

Legenda: V: Vincristina 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dose; D: Doxorrubicina 37,5 mg/m<sup>2</sup>/dia; C: Ciclofosfamida 1200 mg/m<sup>2</sup>/dose; I: Ifosfamida 3000 mg/m<sup>2</sup>/dia, E: Etoposido 165 mg/m<sup>2</sup>/dia.

Fonte: Protocolo, 2013.

QUADRO 7. Esquema proposto para etapa de continuação com radioterapia como tratamento local, para pacientes com Sarcoma de Ewing metastático.

Tratamento Local	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
	VC	IE	VDC	IE	VC	IE	VC
RADIOTERAPIA				Tratamento Metronômico*			

Legenda: V: Vincristina 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dose; D: Doxorrubicina 37,5 mg/m<sup>2</sup>/dia; C: Ciclofosfamida 1200 mg/m<sup>2</sup>/dose; I: Ifosfamida 3000 mg/m<sup>2</sup>/dia, E: Etoposido 165 mg/m<sup>2</sup>/dia.\* Vimblastina 6mg/m<sup>2</sup> EV semanal e Ciclofosfamida 25 mg/m<sup>2</sup> VO diária

Fonte: Protocolo, 2013.

QUADRO 8. Esquema proposto para etapa de continuação com cirurgia e radioterapia como tratamento local, para pacientes com Sarcoma de Ewing metastático.

Tratamento Local	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
CIRURGIA	IE	VDC	IE	VC	IE	VC	IE
			RADIOTERAPIA			Tratamento Metronômico*	

Legenda: V: Vincristina 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dose; D: Doxorrubicina 37,5 mg/m<sup>2</sup>/dia; C: Ciclofosfamida 1200 mg/m<sup>2</sup>/dose; I: Ifosfamida 3000 mg/m<sup>2</sup>/dia, E: Etoposido 165 mg/m<sup>2</sup>/dia. \* Vimblastina 6mg/m<sup>2</sup> EV semanal e Ciclofosfamida 25 mg/m<sup>2</sup> VO diária

Fonte: Protocolo, 2013.

QUADRO 9. Esquema proposto para etapa de continuação com radioterapia e cirurgia como tratamento local, para pacientes com Sarcoma de Ewing metastático.

Tratamento Local	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
	VC	IE	VDC	IE	VC	IE	VC
RADIOTERAPIA		CIRURGIA			Tratamento Metronômico*		

Legenda: V: Vincristina 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dose; D: Doxorrubicina 37,5 mg/m<sup>2</sup>/dia; C: Ciclofosfamida 1200 mg/m<sup>2</sup>/dose; I: Ifosfamida 3000 mg/m<sup>2</sup>/dia, E: Etoposido 165 mg/m<sup>2</sup>/dia. \* Vimblastina 6mg/m<sup>2</sup> EV semanal e Ciclofosfamida 25 mg/m<sup>2</sup> VO diária

Fonte: Protocolo, 2013.

Dois dos três pacientes que realizaram o Protocolo Brasileiro de Sarcoma de Ewing realizaram tratamento com Vimblastina e com Vimblastina e Ciclofosfamida, medicamentos que não constam no Protocolo Brasileiro. Houve utilização do esquema IE (Ifosfamida e Etoposido) em ambos protocolos, porém no Protocolo Brasileiro ele foi utilizado com 75% da dose pela toxicidade causada ao paciente na administração anterior. Os esquemas VDC (Vincristina, Doxorrubicina e Ciclofosfamida) e VDC/IE (Vincristina, Doxorrubicina, Ciclofosfamida/ Ifosfamida e Etoposido) foram utilizados apenas em pacientes que estavam realizando o Protocolo Sul Americano (TABELA 22).



TABELA 22. Medicamentos utilizados pelos pacientes internados durante o estudo para tratamento de Sarcoma de Ewing, segundo protocolo de tratamento.

<b>Medicamento</b>	<b>Protocolo Brasileiro de Sarcoma de Ewing (frequência de internações)</b>	<b>Protocolo Sul Americano de Sarcoma de Ewing (frequência de internações)</b>
<b>VDC</b>	-	1
<b>VDC/IE</b>	-	1
<b>IE + Vimblastina e Ciclofosfamida</b>	1	-
<b>IE</b>	1	2
<b>Vimblastina</b>	1	-

Legenda: V: Vincristina, D: Doxorrubicina, C: Ciclofosfamida, I: Ifosfamida, E: Etoposido.

Fonte: autoria própria.

Foi realizada quimioterapia paliativa em uma internação com Etoposido VO (ciclos com uso de Etoposido VO por 14 dias e uma pausa de 14 dias), nos Protocolos Brasileiros e Sul Americano de Sarcoma de Ewing não esta preconizada a utilização deste medicamento com esta indicação. Este paciente utilizou esta quimioterapia por estar sob cuidados paliativos. O tratamento/cuidado paliativo visa minimizar os sintomas, com pouco ou nenhum aumento da sobrevida, e pode ser utilizado tanto em caso de doença maligna refratária quanto na avaliação desfavorável das condições clínicas do paciente (HEMORIO, 2010).

#### 4.3 CARACTERIZAÇÃO DO DESFECHO

As internações estudadas apresentaram uma média de tempo de internação de  $10,34 \pm 14,01$  dias, tendo como tempo mínimo um dia e tempo máximo 84 dias, a mediana foi de cinco dias. A maioria das internações foi de curto período, o que se justifica pelo alto número de internações para tratamento de quimioterapia ou realização de exames, internações de curto período normalmente.

Das 274 internações analisadas, 268 resultaram em alta e seis internações resultaram em óbito. Das altas concedidas uma foi para transferência à outra instituição, a qual tratava-se de um paciente que estava internado para realizar o

TMO autólogo; uma foi a pedido, em turno de plantão, a equipe de plantão da pediatria realizou a alta após autorização da equipe da oncologia pediátrica; duas internações tiveram como condição “alta curado”, os quais foram dois dos pacientes que não tinham diagnóstico de câncer; oito internações tiveram alta “por outros motivos”; e a grande maioria teve alta com condição de “alta melhorando”.

O encaminhamento destes pacientes após a alta hospitalar foi em sua grande maioria para o ambulatório do HCPA, no qual 202 (73,72%) internações tiveram este desfecho. As demais foram encaminhadas para outros locais, como: médico externo ao HCPA (43), os quais foram pacientes que internaram com financiamento privado; atendimento domiciliar (1) para uma paciente que estava em cuidados paliativos; encaminhamento à rede assistencial do SUS (1) a uma paciente que havia internado por neutropenia febril; transferida ao GHC para continuidade do tratamento (1), foi o caso da paciente que teve como alta transferência para outra unidade; retorno para seguimento em sua cidade (1), para um paciente que não tinha diagnóstico de câncer; e reinternação programada (19) para continuidade do tratamento.

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

---



O estudo encontrou alguns limitantes importantes, como a baixa prevalência e incidência de neoplasias pediátricas, que impossibilitou a análise do estudo por pacientes, necessitando da análise por internação para que se encontrasse uma amostra confiável. Outro limitante encontrado foi a falta de informação presente nos prontuários dos pacientes, o nome do protocolo não constava em 42 internações estudadas, representando 23,84%; a etapa do tratamento em que o paciente se encontrava foi observada em apenas uma internação, representando 0,58%. Estes são dados essenciais para a análise do protocolo, juntamente com dados de superfície corporal, não analisada no presente estudo. Além disso, a escassa literatura na área de oncologia pediátrica e a dificuldade de encontrar informações sobre os protocolos de quimioterapia foram outros fatores limitantes importantes.

O câncer infantojuvenil, antes considerado uma doença aguda e fatal, hoje possui características de doença crônica, exigindo acompanhamento contínuo. O tratamento quimioterápico, dessa maneira, promove uma série de transformações na vida dos que o recebem, alterando seu corpo e estado emocional e sua rotina, bem como de seus familiares. Essas transformações muitas vezes levam estes pacientes a se afastarem do seu convívio familiar e social, pois como observado no presente estudo a grande maioria dos pacientes não reside no local de tratamento.

O presente EUM explicita a necessidade de conhecer mais sobre os medicamentos utilizados e a forma como estes são utilizados na pediatria e na oncologia pediátrica. A variabilidade fisiológica entre as faixas etárias pediátricas interfere diretamente na resposta do tratamento, seja na absorção, metabolismo ou na excreção do medicamento. Assim, outros EUM são importantes e necessários a fim de qualificar o uso dos medicamentos e o tratamento prestado aos pacientes oncológicos pediátricos, visto que esta população é usuária de polifarmácia.

A baixa incidência e prevalência de determinadas doenças específicas da população pediátrica e o número reduzido de pacientes pediátricos, como é o caso da oncologia pediátrica, impossibilita, de certa forma, que estudos clínicos sejam realizados para que novos medicamentos específicos entrem no mercado. Os protocolos são estudos que permitem um maior conhecimento sobre os medicamentos de uso pediátrico. A oncologia pediátrica com sua particularidade de ser uma doença culturalmente ligada ao óbito possui maior facilidade de estudos

deste porte. Devemos destacar que a utilização de medicamentos em crianças, fora dos termos aprovados pelas agências reguladoras nacionais e/ou internacionais, não significa má prática clínica, apenas mostra a inexistência de alternativas terapêuticas eficazes, seguras e validadas para a população pediátrica.

## REFERÊNCIAS

---





ANTONELI, C. B. G.; PALAZZI, M. A. (Coord.). Retinoblastoma: Décima sexta reunião para elaboração do protocolo. 2008. 59 p.

BAIXAR MAPAS. Mapa do Rio Grande do Sul – Mesorregiões. Disponível em: <<http://www.baixarmapas.com.br/mapa-do-rio-grande-do-sul-mesorregioes/>>. Acesso em: 01/10/2013.

BELLAN, D. G. *et al.*. Sarcoma de Ewing: epidemiologia e prognóstico dos pacientes tratados no Instituto de Oncologia Pediátrica, IOP-GRAACC-UNIFESP. *Rev. Bras. Ortop.*, v. 47, n. 4, 2012.

BENE, M. C. *et al.*. Proposals for the immunological classification of acute leukemias : European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*, v. 9, p. 1783-1786, 1995.

BOOTS, I. *et al.*. Stimulation programs for pediatric drug research – do children really benefit? *Eur. J. Pediatr.*, v. 166, p. 849-855, 2007.

BRANDALISE, S. R. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. *J. Clin. Oncol.*, v. 25, n. 18S, p. 9512, 2007.

BRANDALISE, S. R.; PINHEIRO, V. R.; LEE, M. L. M. (Coord.). Protocolo GBTLI LLA-2009. 2009. 156 p.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. Portaria nº 102 de 3 de fevereiro de 2012. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt0102\\_03\\_02\\_2012.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt0102_03_02_2012.html)>. Acesso em: 01/10/2013.

BUSATO, M. *et. al.* Protocolo mais utilizado no tratamento da leucemia linfocítica aguda na infância em hospitais de Porto Alegre. *Pediatria Moderna*, v. 39, n. 11/12, p. 432-445, 2003.

CARVALHO, P. R. A. *et al.*. Identificação de medicamentos “não apropriados para crianças” em prescrições de unidades de tratamento intensivo pediátrica. *J. Pediatr. (Rio J.)*, v. 79, n. 5, p. 397-402, 2003.

CAZÉ, M. O., BUENO, D., DOS SANTOS, M. E. F. Estudo referencial de um protocolo quimioterápico para leucemia linfocítica aguda infantil. *Rev. HCPA*, v. 30, n. 1, p. 5-12, 2010.

CNES. CADASTRO NACIONAL DE ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE. Ocupação segundo CBO. Médico Cancerologista Pediátrico no Rio Grande do Sul. Disponível em:

<[http://cnes.datasus.gov.br/Mod\\_Ind\\_Profissional\\_Listar.asp?Vcbo=225122&VListar=1&VEstado=43&VMun=00](http://cnes.datasus.gov.br/Mod_Ind_Profissional_Listar.asp?Vcbo=225122&VListar=1&VEstado=43&VMun=00)>. Acesso em: 29/09/2013.

CONTOPOULOS-IOANNIDIS, D. G.; BALTOGIANNI, M. S.; IOANNIDIS, J. P. A. Comparative effectiveness of medical interventions in adults versus children. *The Journal of Pediatrics*, v. 157, n. 2, 2010.

COTE, G. M.; CHOY, E. Update in treatment and targets in Ewing Sarcoma. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.*, v. 27, p. 1007-1019 (2013).

DA COSTA, P. Q.; REY, L. C.; COELHO, H. L. L. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. *J. Pediatr. (Rio J.)*, v. 85, n. 3, p. 229-235, 2009.

DINIZ, A. B. *et al.*. Perfil epidemiológico do câncer infantil em população atendida por uma unidade de oncologia pediátrica em Salvador-Bahia. *R. Ci. Méd. Biol.*, v. 4, n. 2, p. 131-139, 2005.

DOS SANTOS, R. V. *et al.*. Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais. *Rev. Bras. Alerg. Immunopatol.*, v. 29, n. 2, p. 77-85, 2006.

EISENSTEIN, E. Adolescência: definições, conceitos e critérios. *Adolescência & Saúde*, v. 2, n. 2, p. 6-7, 2005.

GAMBÔA, M. M. L. *Análise da frequência de submissão de um projeto de pesquisa aos comitês de ética e da aplicação do termo de consentimento de um estudo clínico cooperativo de oncologia pediátrica*. 2012. 123 f. Dissertação (Mestrado) –

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, 2012.

GRANOWETTER, L. *et al.*. Dose-intensified compared with standart chemotherapy for nonmetastatic Ewing Sarcoma Family Tumors: a Children's Oncology Group study. *JCO*, v. 27, n. 15, 2009.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T.. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Quím. Nova*, v.33, n.3, 2010.

GUIMARÃES, J. L. M.; ROSA, D. D. (organizadores). *Rotinas em Oncologia*. Porto Alegre: Artmed, 2008.

HEMORIO. Protocolos de Enfermagem. Assistência de quimioterapia antineoplásica no tratamento de hemopatias malignas. 2010. Disponível em: <<http://www.hemorio.rj.gov.br/html/pdf/ccih.pdf>>. Acesso em: 07/11/2013.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Distribuição da população por sexo, segundo os grupos de idade, Rio Grande do Sul, 2010. Disponível em: <[http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse/webservice/frm\\_piramide.php?codigo=43](http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse/webservice/frm_piramide.php?codigo=43)>. Acesso em: 29/09/2013.

INCA. Normas de conduta. Leucemias agudas na infância e na adolescência. *Rev. Bras. Cancerol.*, v. 47, n. 3, p. 245-57, 2001.

\_\_\_\_\_. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2008.

\_\_\_\_\_. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2011.

\_\_\_\_\_. Quimioterapia. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=101](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=101)>. Acesso em: 29/09/2013a.

\_\_\_\_\_. Família de Tumores de Ewing: Sarcoma de Ewing e Tumores Neuroectodérmicos Primitivos Periféricos (Askin). Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=345](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=345)>. Acesso em: 30/10/2013b.

INDIAN COUNCIL OF MEDICAL RESEARCH. *National Guidelines in the Management of Retinoblastoma*. New Delhi: ICMR, 2010. Disponível em: <[http://icmr.nic.in/guide/RB\\_Guidelines.pdf](http://icmr.nic.in/guide/RB_Guidelines.pdf)>. Acesso em: 29/10/2013.

JOHNSON, T. N. The problems in scaling adult drug doses to children. *Arch. Dis. Child*, v. 93, p. 207-211, 2008.

KRONBAUER, F. L. *et al.* O uso da quimioterapia no tratamento do retinoblastoma: avaliação retrospectiva. *Arq. Bras. Oftalmol.*, v. 63, n. 6, p. 481-486, 2000.

LADENSTEIN, R. *et al.* Primary disseminated multifocal Ewing Sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *JCO*, v. 28, n. 20, 2010.

LEAVEY, P. J. *et al.* Prognostic factors for patients with Ewing Sarcoma (EWS) at first recurrence following multimodality therapy - A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*, v. 51, n. 3, p. 334-338, 2008.

LEITE, E. P. *et al.* Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com leucemia linfóide aguda. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.*, v.7, n.4, p. 413-421, 2007.

LEITE, S. N.; VIEIRA, M.; VEBER, A. P.. Estudos de utilização de medicamentos: uma síntese de artigos publicados no Brasil e América Latina. *Ciênc. Saúde Colet.*, v. 13, sup, p. 793-802, 2008.

LOPES, A.; IYEYASU, H.; CASTRO, R. M. R. P. S. *Oncologia para a graduação*. 2ed. São Paulo, SP: Tecmedd, 2008.

MELO, D. O. de; RIBEIRO, E. STORPIRTIS, S. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. *Rev. Bras. Ciênc. Farm.*, v. 42, n. 4, p. 475-485, 2006.

MIRRA, A. P.; LATORRE, M. R. D. O.; VENEZIANO, D. B.. Incidência, Mortalidade e Sobrevida do Câncer da Infância no Município de São Paulo. São Paulo: Registro de Câncer de São Paulo, 2004.

MÖRICKE, A. *et al.*. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the Trial ALL-BFM 95. *Blood*, v. 111, p. 4477-4489, 2008.

NARTA, U. K.; KANWAR S. S.; AZMI, W. Pharmacological and clinical evaluation of L-Asparaginase in the treatment of leukemia. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, v. 61, p. 208-221, 2007.

PIETERS, R.; CARROLL, W. L. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.*, v. 24, p. 1-18, 2010.

PINTO, S.; BARBOSA, C. M.. Medicamentos manipulados em pediatria. *Arquivos de Medicina*, v. 22, n. 2/3, p. 75-84, 2008.

PROTOCOLO Sul Americano de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing. Esquema geral de tratamento: não metastático e metastático. 2013. 3 p.

RIBEIRO, E., CROZARA, M. A. Farmacoeconomia aplicada ao hospital. In: NITA, M.E. *et al.* *Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão*. Porto Alegre: Artmed, 2010. cap.31, p. 461-477.

RODRIGUES, K. E.; DE CAMARGO, B.. Diagnóstico precoce do câncer infantil: responsabilidade de todos. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, v. 49, n. 1, p. 29-34, 2003.

SCOTLANDI, K. Overcoming resistance to conventional drugs in Ewing Sarcoma and identification of molecular predictors of outcome. *JCO*, v. 27, n. 13, 2009.

SEITER, K. *et al.*. Acute Lymphoblastic Leukemia treatment protocols. Disponível em: <<http://emedicine.medscape.com/article/2004705-overview>>. Acesso em: 03/10/2013.

SHIRKEY, H. Therapeutic orphans. *The Journal of Pediatrics*, v. 72, n. 1, p. 119–120, 1968.

SIEBEL, R. S.; MARCHIORO, M. K.; BUENO, D. Estudo de prescrições de antineoplásicos e antimicrobianos em uma unidade de oncologia pediátrica. *Rev. HCPA*, v. 32, n. 3, p. 303-310, 2012.

SILVA, P. Farmacologia básica e clínica. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 1186-96.

SOBOPE. SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA. O Câncer Infantil. Disponível em: <[http://soboep.org.br/apex/f?p=106:13:7348590913493::NO::DFL\\_PAGE\\_ID:201](http://soboep.org.br/apex/f?p=106:13:7348590913493::NO::DFL_PAGE_ID:201)>. Acesso em: 19/10/2013.

SOLIMANDO, D. A. (Editor). Drug Information Handbook for Oncology: a complete guide to combination chemotherapy regimens. 7th ed. Hudson, Ohio: Lexi-Comp, 2007. 1335 p.

STEPHENSON, T. The medicines for children agenda in the UK. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, v. 61, p. 716-719, 2006.

THOMAS, D. A. *et al.* Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *JCO*, v.17, n. 8, p. 2461-2470, 1999.

VEERMAN A. J. *et al.* Dexamethasone-based therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the prospective Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) protocolo ALL-9 (1997-2004). *Lancet Oncol.*, v. 10, p. 957-966, 2009.

VORA, A. *et al.* Toxicity and efficacy of 6-thioguanine versus 6-mercaptopurine in childhood lymphoblastic leukaemia: a randomised trial. *Lancet*, v. 368, n. 9544, p. 1339-1348, 2006.

WAYNE, A. S.; HELMAN, L. J. Neoplasias Pediátricas. In: POLLOCK, R. E. (Editor). *Manual de Oncologia Clínica*. 8ª ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo, 2006. cap. 32, p. 721-741.

WERTHEIMER, A. Off-label prescribing of drugs for children. *Current Drug Safety*, v. 6, n. 1, p. 46-48, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The rational use of drugs. Report of the Conference of Experts*. Geneva: WHO, 1985.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The selection of essential drugs: first report of the WHO Expert Committee*. Geneva: WHO, 1977. (Technical Report Series n° 615).





## **APÊNDICES**

---



## APÊNDICE A - Ficha Coleta de Dados

Internação: ___/___/___ a ___/___/___
---------------------------------------

1. Qual a idade do paciente?

- |                                 |                                 |                                  |                                  |
|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 0 ano  | <input type="checkbox"/> 5 anos | <input type="checkbox"/> 10 anos | <input type="checkbox"/> 15 anos |
| <input type="checkbox"/> 1 ano  | <input type="checkbox"/> 6 anos | <input type="checkbox"/> 11 anos | <input type="checkbox"/> 16 anos |
| <input type="checkbox"/> 2 anos | <input type="checkbox"/> 7 anos | <input type="checkbox"/> 12 anos | <input type="checkbox"/> 17 anos |
| <input type="checkbox"/> 3 anos | <input type="checkbox"/> 8 anos | <input type="checkbox"/> 13 anos | <input type="checkbox"/> 18 anos |
| <input type="checkbox"/> 4 anos | <input type="checkbox"/> 9 anos | <input type="checkbox"/> 14 anos |                                  |

2. Qual o sexo do paciente?

- (1) Masculino (2) Feminino

3. Qual a raça do paciente?

- (1) Amarela (2) Branca (3) Parda  
(4) Negra (5) Indígena

4. Qual a cidade de residência do paciente?

---

Pertence à:

- (1) Mesorregião Metropolitana de Porto Alegre  
(2) Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense  
(3) Mesorregião do Centro Oriental Rio-Grandense  
(4) Mesorregião do Nordeste Rio-Grandense  
(5) Mesorregião do Noroeste Rio-Grandense  
(6) Mesorregião do Sudeste Rio-Grandense  
(7) Mesorregião do Sudoeste Rio-Grandense

5. Qual o tipo de financiamento utilizado na internação?

- (1) Público (2) Privado Qual? \_\_\_\_\_

6. Qual a causa da internação hospitalar?

- (1) Realização de quimioterapia
- (2) Neutropenia febril pós- quimioterapia
- (3) Cirurgia Qual? \_\_\_\_\_
- (4) Outra Qual? \_\_\_\_\_

7. Qual a principal doença associada à internação hospitalar?

- (1) C40.2 - Neoplasia maligna dos ossos longos dos membros inferiores
- (2) C49.4 - Neoplasia maligna do tecido conjuntivo e de outros tecidos moles do abdome
- (3) C49.9 - Neoplasia maligna do tecido conjuntivo e tecidos moles
- (4) C64 - Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal - Tumor de Wilms
- (5) C69.2 - Neoplasia maligna da retina
- (6) C69.6 - Neoplasia maligna da órbita
- (7) C69.9 - Neoplasia maligna do olho, não especificado
- (8) C71.7 - Neoplasia maligna do tronco cerebral
- (9) C74.9 - Neoplasia maligna da glândula supra-renal, não especificada
- (10) C81.1 - Doença de Hodgkin - esclerose nodular
- (11) C83.7 - Linfoma não-Hodgkin difuso - tumor de Burkitt
- (12) C91.0 - Leucemia Linfoblástica Aguda
- (13) Outro. Qual? CID \_\_\_\_\_

8. É a primeira internação do paciente?

- (1) Sim
- (2) Não

9. Quantas internações anteriores o paciente teve?

\_\_\_\_\_

10. Qual foi a duração das internações anteriores?

- |                                 |                                  |                                  |                                    |
|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1 dia  | <input type="checkbox"/> 9 dias  | <input type="checkbox"/> 17 dias | <input type="checkbox"/> 25 dias   |
| <input type="checkbox"/> 2 dias | <input type="checkbox"/> 10 dias | <input type="checkbox"/> 18 dias | <input type="checkbox"/> 26 dias   |
| <input type="checkbox"/> 3 dias | <input type="checkbox"/> 11 dias | <input type="checkbox"/> 19 dias | <input type="checkbox"/> 27 dias   |
| <input type="checkbox"/> 4 dias | <input type="checkbox"/> 12 dias | <input type="checkbox"/> 20 dias | <input type="checkbox"/> 28 dias   |
| <input type="checkbox"/> 5 dias | <input type="checkbox"/> 13 dias | <input type="checkbox"/> 21 dias | <input type="checkbox"/> 29 dias   |
| <input type="checkbox"/> 6 dias | <input type="checkbox"/> 14 dias | <input type="checkbox"/> 22 dias | <input type="checkbox"/> 30 dias   |
| <input type="checkbox"/> 7 dias | <input type="checkbox"/> 15 dias | <input type="checkbox"/> 23 dias | <input type="checkbox"/> + 30 dias |
| <input type="checkbox"/> 8 dias | <input type="checkbox"/> 16 dias | <input type="checkbox"/> 24 dias |                                    |

11. O paciente fez uso de algum medicamento antineoplásico na internação anterior?

- (1) Sim (2) Não

Qual(is)? \_\_\_\_\_

12. O paciente teve recomendação de uso de Filgrastima na alta anterior?

- (1) Sim (2) Não

13. O paciente fez uso de algum medicamento antimicrobiano?

- (1) Sim (2) Não

14. Qual antimicrobiano?

- |                                  |                  |
|----------------------------------|------------------|
| (1) Cefepime                     | (2) Vancomicina  |
| (3) Piperacilina + Tazobactan    | (4) Azitromicina |
| (5) Sulfametoxazol + Trimetoprim | (6) Aciclovir    |

(7) Outro. Qual? \_\_\_\_\_

15. Houve troca do medicamento antimicrobiano?

- (1) Sim (2) Não

Por qual? \_\_\_\_\_

Qual o motivo? \_\_\_\_\_

16. Houve avaliação do nível sérico do antimicrobiano?

(1) Sim (2) Não

17. O paciente fez uso de algum medicamento antiemético?

(1) Sim (2) Não

18. Qual antiemético?

- (1) Ondansetron (2) Dimenidrinato  
(3) Palonosetron (4) Metoclopramida  
(5) Aprepitanto  
(6) Outro Qual? \_\_\_\_\_

19. Houve troca do medicamento antiemético?

(1) Sim (2) Não

Por qual? \_\_\_\_\_

Qual o motivo? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

20. O paciente fez uso de algum medicamento antineoplásico?

(1) Sim (2) Não

21. O paciente fez uso de outro tratamento para o câncer?

(1) Sim → (1.1) Cirurgia (1.2) Radioterapia (2) Não

22. A qual protocolo estes medicamentos antineoplásicos e tratamentos se referem?

\_\_\_\_\_

23. Qual medicamento antineoplásico?

- |                        |                     |
|------------------------|---------------------|
| (1) L-Asparaginase     | (2) Carboplatina    |
| (3) Ciclofosfamida     | (4) Citarabina      |
| (5) Cisplatina         | (6) Daunorrubicina  |
| (7) Doxorrubicina      | (8) Etoposido       |
| (9) Ifosfamida         | (10) Mercaptopurina |
| (11) Metotrexato       | (12) Vincristina    |
| (13) Outro Qual? _____ |                     |

24. Houve indicação de Filgrastima após a semana do ciclo de quimioterapia?

- (1) Sim (2) Não

25. Quantos dias o paciente ficou internado na unidade?

- |                                 |                                  |                                  |                                    |
|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1 dia  | <input type="checkbox"/> 9 dias  | <input type="checkbox"/> 17 dias | <input type="checkbox"/> 25 dias   |
| <input type="checkbox"/> 2 dias | <input type="checkbox"/> 10 dias | <input type="checkbox"/> 18 dias | <input type="checkbox"/> 26 dias   |
| <input type="checkbox"/> 3 dias | <input type="checkbox"/> 11 dias | <input type="checkbox"/> 19 dias | <input type="checkbox"/> 27 dias   |
| <input type="checkbox"/> 4 dias | <input type="checkbox"/> 12 dias | <input type="checkbox"/> 20 dias | <input type="checkbox"/> 28 dias   |
| <input type="checkbox"/> 5 dias | <input type="checkbox"/> 13 dias | <input type="checkbox"/> 21 dias | <input type="checkbox"/> 29 dias   |
| <input type="checkbox"/> 6 dias | <input type="checkbox"/> 14 dias | <input type="checkbox"/> 22 dias | <input type="checkbox"/> 30 dias   |
| <input type="checkbox"/> 7 dias | <input type="checkbox"/> 15 dias | <input type="checkbox"/> 23 dias | <input type="checkbox"/> + 30 dias |
| <input type="checkbox"/> 8 dias | <input type="checkbox"/> 16 dias | <input type="checkbox"/> 24 dias |                                    |

26. Qual a condição do paciente na alta da unidade?

- (1) Alta melhorando  
(2) Transplante  
(3) Óbito  
(4) UTI  
(5) Alta por outros motivos  
(6) Outra. Qual? \_\_\_\_\_






## APÊNDICE B - Artigos produzidos no período de vigência do mestrado

SIEBEL, R. S.; MARCHIORO, M. K.; BUENO, D. Estudo de prescrições de antineoplásicos e antimicrobianos em uma unidade de oncologia pediátrica. *Rev. HCPA*, v. 32, n. 3, p. 303-310, 2012.







MARCHIORO, M. K.; GREGIANIN, L. J.; BUENO, D. Análise dos protocolos de tratamento utilizados em uma unidade de oncologia pediátrica em um Hospital Universitário. *Jornal de Pediatria* (submetido).

Jornal de **Pediatria** Contact us  Help ? 'My EES Hub' available for consolidated users...[more](#)

[Home](#) | [main menu](#) | [submit paper](#) | [guide for authors](#) | [register](#) | [change details](#) | [log out](#) ESSEVIER Username: marikmarchioro@gmail.com Switch To:  Go to: [My EES Hub](#) Version: [EES 2013.11](#)

**Submissions Being Processed for Author Mariana Kliemann Marchioro, MD**

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display  results per page.

Action 	Manuscript Number 	Title 	Initial Date Submitted 	Status Date 	Current Status 
<a href="#">Action Links</a>		Análise dos protocolos de tratamento utilizados em uma unidade de oncologia pediátrica em um Hospital Universitário	Dec 20, 2013	Dec 20, 2013	Submitted to Journal

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display  results per page.

[<< Author Main Menu](#)

[Help](#) | [Privacy Policy](#) | [Terms and Conditions](#) | [About Us](#) Copyright © 2013 [Elsevier B.V.](#) All rights reserved  
Cookies are set by this site. To decline them or learn more, visit our [Cookies page](#)



**ANEXO**

---



## ANEXO A - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS

### PROJETO DE PESQUISA

**Título:** ESTUDO DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM UMA UNIDADE DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE PORTO ALEGRE

**Pesquisador:** Denise Bueno

**Versão:** 1

**Instituição:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS

**CAAE:** 01561912.1.0000.5327

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**Número do Parecer:** 8118

**Data da Relatoria:** 18/04/2012

#### Apresentação do Projeto:

Estudo de utilização de medicamentos, com coleta de dados de prontuários, com delineamento transversal.

#### Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os protocolos de utilização dos antineoplásicos na unidade de oncologia pediátrica de um hospital universitário de Porto Alegre.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores esclareceram que trata-se de um projeto com coleta de dados de prontuário. Quanto aos riscos e benefícios do projeto, os pesquisadores respondem que os riscos são desconhecidos, pois não haverá nenhum tipo de intervenção. Porém, estarão atentos a qualquer evento que possa comprometer o bem estar dos participantes e, caso isto ocorra, a equipe local de atendimento será alertada. Quanto aos benefícios, a avaliação das prescrições e dos prontuários busca encontrar possíveis interferentes que influenciem na qualidade do tratamento oferecido aos pacientes, e com isto, manter a qualificação da assistência diária ao pacientes pediátricos que utilizam medicamentos antineoplásicos.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O objetivo do estudo foi reescrito pelos pesquisadores para torná-lo mais claro. Quanto ao piloto, os pesquisadores esclarecem que será utilizado para os primeiros 30 pacientes um instrumento de coleta para adequar o mesmo aos objetivos do trabalho, e que a esta etapa que denominam piloto. O tamanho da amostra será calculada posteriormente a partir dos resultados desta coleta. Esta foi uma sugestão do serviço de Estatística do HCPA, consultado anteriormente, devido à escassez de dados com esta temática em pediatria.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCUD foi adicionado no projeto e está assinado pelos pesquisadores.

#### Recomendações:

Sem recomendações.

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A área temática foi corrigida no cadastro da Plataforma Brasil.  
Projeto com todas as pendências resolvidas.  
Projeto aprovado versão 30/03/2012.