

**FATORES DE RISCO PARA TOLERÂNCIA DE
BIOQUIMIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO
MELANOMA METASTÁTICO NA UTI**

VALÉRIA CRISTINA RODRIGUES EMELE

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Mestre em
Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Pedro Caruso

Co-Orientador: Dr. Pedro Medeiros Júnior

São Paulo

2013

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Emele, Valéria Cristina Rodrigues

Fatores de risco para tolerância de bioquimioterapia no tratamento do melanoma metastático na UTI / Valéria Cristina Rodrigues Emele – São Paulo, 2012.

88p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Pedro Caruso

Descritores: 1. MELANOMA/terapia. 2. UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA. 3. FATORES DE RISCO. 4. RECEPTORES DE INTERLEUCINA-2. 5. INTERFERON ALFA. 6. CARMUSTINA. 7. VIMBLASTINA. 8. DACARBAZINA.

"Nunca é tarde para ser aquilo que era para se ter sido"
(George Eliot)

*"Tudo quanto vier a mão para fazer, faze-o conforme as tuas forças,
porque na sepultura, para onde tu vais, não há obra, nem indústria, nem
ciência, nem sabedoria alguma."*
(Eclesiastes, 9:10)

DEDICATÓRIA

À **Nara Caroline Rodrigues**, minha filha, minha encorajadora
inspiração diária, uma luz na minha alma, um conhecimento inexplicável,
segundo homens...o esforço compensado,
segundo o Autor da Vida...minha coroa de honra

Ao **Valdecir Rodrigues** (in memoriam)
Seu sorriso e sua força estão vivos

Ao **Kingsley Ugochukwu Emele**, meu marido.
“Quem eu admiro pela fé, cultura, organização e força. Meu apoio espiritual
e moral. Sei que foi um desafio me compreender, e posso dizer que este é
mais um começo.

“Though its waters roar and foam and the mountains quake with their
surging. There is a river whose streams make glad the city of God, the holy
place where the Most High dwells.” SI 46:3-4

AGRADECIMENTOS

A Deus

Então a nossa boca se encheu de riso, e a nossa língua de cantos de alegria. Entre as pessoas se dizia: "Grandes coisas fez o Senhor por eles, e por isso estão alegres" Sl 126:2

Ao Dr Pedro Caruso, meu orientador,

"Seu respeito, conhecimento e seriedade, levaram-me à frente do espelho, e troquei procrastinação por ciência, hipótese em conhecimento. Por perseverar e me acompanhar em todas as fases do meu crescimento profissional e agora, tão importante, o acadêmico."

Ao Dr. Pedro Medeiros, meu co-orientador,

"Sua hipótese deu vida à um sonho, vigor à minha mente e atividade às minhas mãos. Seu incentivo foi uma impulsão à vida."

À Maria C. M. Rodrigues "Dna Ceíça" e Benedito I Rodrigues, meu pai À cada fechar de portão com o familiar "Deus te abençoe minha filha", vocês estavam abrindo portas...

"O conhecimento torna a alma jovem e diminui a amargura da velhice. Colhe, pois, a sabedoria. Armazena suavidade para o amanhã "(Leonardo da Vinci)

Ao Vagner e Kátia Rodrigues, por me proporcionarem momentos de choros e alegrias diante de tanto amor, amizade e fé. O encanto das minhas sobrinhas Nathália e Sarah vem do que vocês estão semeando na vida delas. Amo vocês.

À todos os meus familiares (**Moreira, Rodrigues, David Ribeiro, Felisbino da Rocha, Emele**) e amigos que compreenderam a minha ausência nos funerais, nas festas e reuniões.

À **Patrícia C. Canavesi**, meu braço direito na coordenação da UTI
“Em palavras não conseguirei expressar sua dedicação, cumplicidade e apreço. Conciliar a responsabilidade do meu cargo com a dedicação acadêmica foi possível porque você esteve ao meu lado.”

À **Regina Attiê**, companheira da vida profissional e acadêmica.
“Fizemos da tecnologia “skype” uma expressão de comunicação, e de cada encontro uma expressão de verdadeira amizade.”
“Somos todos viajantes pelas agruras do mundo, e o melhor que podemos achar em nossas viagens é um amigo honesto”(Robert Louis Stevenson)

À **Sara Raquel Neri**, o anjo que Deus colocou em minha vida. Me auxiliou com os dados sem se importar com suas limitações. Você é um ser ilimitado e iluminado.

À **Ana Maria Kunimari**, pelo apoio e parceria, pelo seu excelente olhar em enxergar o que os nossos olhos não conseguem ver. Por liderar essa equipe tão diferenciada no respeito e na empatia. **Luciana e Vanuza**, quando vocês orientam com empatia, estão na verdade, oferecendo apoio incentivo.

À **Suely Francisco**, não imagina o quanto você me impulsionou a voltar para o mestrado. Sua frase a anos atrás: “- Estou orgulhosa em ver você, enfermeira “da casa” fazendo o mestrado. Pode contar comigo,” nunca foi esquecida, e honrar o seu crédito, foi um dos meus objetivos. Finalmente aqui está.

A equipe da Biblioteca (**Ana Paula, Jefferson, Renata Costa e Renata Mariano**) pelo apoio e dedicação.

Aos Drs Prof. Fernando Augusto Soares e Vilma Regina Martins que representam a Pós Graduação, por me aceitarem novamente, este aceite foi um incentivo à não desistir frente aos obstáculos, os quais, não foram poucos.

E finalmente, e tão importante,

À toda equipe multiprofissional da UTI.

“Razão do meu ser profissional, da minha maturidade pessoal, da minha essência em ser enfermeira, em ser líder, em ser observadora, em ser cuidadora. A coragem de deixá-la veio em poder devolver este estudo como resposta aos cuidadores que, como o técnico de enfermagem Alexandre, até hoje me perguntam: “- Terminou o estudo? Quero saber o que acontece com esses pacientes que parecem sofrer tanto.”

À Fabiane Martins minha sucessora, pelo respeito e admiração.

“Cada um de nós é um anjo de uma asa só. Precisamos nos apoiar mutuamente antes que possamos voar” (Leo Buscaglia)

RESUMO

Emele VCR. **Fatores de risco para tolerância de Bioquimioterapia no tratamento do melanoma metastático na UTI.** São Paulo; 2013. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

A incidência do melanoma continua aumentando e apresenta uma alta mortalidade, atingindo desproporcionalmente mais adultos jovens. Muitas opções terapêuticas foram estudadas como tratamento para o melanoma metastático, na tentativa de se conseguir maior tempo livre da doença e sobrevida, uma vez que a variação da sobrevida em 5 anos é de 3% a 14%. Os tratamentos com bioquimioterapia e Interleucina-2 em altas doses exclusiva (IL-2 AD) são utilizados atualmente e foram amplamente estudados e modificados para a melhoria dos resultados e diminuição da toxicidade e complicações. Sabe-se que a toxicidade pode ser grave e levar alguns pacientes a não tolerarem o tratamento, o que pode piorar os resultados. Os objetivos desse estudo foram pesquisar os fatores de risco para a tolerância ao tratamento com IL-2 AD ou bioquimioterapia e descrever a toxicidade, complicações e sobrevida destes tratamentos. Foram incluídos 31 pacientes que receberam 111 ciclos de tratamento (57 de IL-2 AD e 54 de bioquimioterapia). O estudo foi retrospectivo com coleta de dados demográficos e clínicos de todos os pacientes internados na UTI de adulto do Hospital A.C. Camargo de março de 2008 a setembro de 2011. Dos fatores associados à tolerância ao tratamento, o único significativo foi o tipo de tratamento oferecido sendo que a tolerância é bem maior nos pacientes tratados com bioquimioterapia. A toxicidade associada ao tratamento com IL-2 AD compreendeu acentuada elevação da Proteína C-Reativa (PCR), toxicidade renal leve, toxicidade hepática grau 3 e hematológica com leucopenia, plaquetopenia e leucopenia grau 3. A toxicidade associada ao tratamento com bioquimioterapia compreendeu toxicidade hepática grau 3, toxicidade hematológica grau 3 a 4 com predomínio da leucopenia. A febre

foi altamente prevalente e acentuada no tratamento com bioquimioterapia, com náuseas em grau 1 a 2, vômitos, perda de apetite, prurido e diarreia chegando a grau 3 a 4 para os dois tratamentos. As complicações como uso de drogas vasoativas, necessidade de oxigenioterapia e ganho de peso foram mais frequentes no tratamento com IL-2 AD. A mediana de sobrevida foi $28,9 \pm 3,7$ meses para IL-2 AD, $8,4 \pm 1,5$ meses para bioquimioterapia e $10,6 \pm 2,8$ meses para os pacientes que realizaram inicialmente o tratamento com bioquimioterapia e a seguir IL2-AD.

SUMMARY

Emele VCR. **[Risk factors for tolerance in biochemotherapy treatment of metastatic melanoma in ICU]**. São Paulo; 2013. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

The incidence of melanoma continues to rise and it remains a malignancy with high mortality, disproportionately affecting more young adults. Many therapeutic options have been studied as other treatment alternatives for metastatic melanoma in an attempt to achieve better results including better disease-free survival and better survival rates, since the range of survival at 5 years is 3% to 14%. The treatment with biochemotherapy and high-dose Interleucina-2 alone (HD Interleukin-2) are currently used and have been widely studied and modified to improve the results and also to manage and control the toxicity, side effects and complications resulting from these treatments. It was noted that these effects are severe and lead some patients to not tolerate the treatment proposed, which may impact the results. The objectives of this study are to investigate the risk factors for tolerance to a cycle of HD Interleukin-2 or biochemotherapy and to describe the toxicity, complications and survival to treatment with HD Interleucina-2 and biochemotherapy. This retrospective study included 31 patients on 111 treatment cycles (57 with HD Interleukin-2 and 54 with biochemotherapy) with the gathering of demographic and clinical data of all patients admitted to the Hospital A.C. Camargo adult intensive care unit from March 2008 to September 2011. Out of all the factors evaluated, the only associated to tolerance was the type of treatment, with patients that received biochemotherapy presenting a higher tolerance. The toxicity associated with treatment with HD Interleucina-2 comprises high elevation of C-reactive protein (CRP), mild renal toxicity, grade-3 hepatic toxicity and hematologic toxicity with grade-3 leukopenia and thrombocytopenia. The toxicity associated with treatment with biochemotherapy includes grade-3 liver

toxicity, grade 3-4 hematologic toxicity, in leukopenia was prevalent. Fever was the most prevalent and severe toxicity in the treatment with biochemotherapy, with nausea in grade 1-2, vomiting, loss of appetite, itching and diarrhea reaching grades 3 to 4 for both treatments. Complications such as vasoactive drugs use, need for oxygen utilization and weight gain were more prevalent in the treatment with HD Interleucina-2. The median survival was 28.9 ± 3.7 months for HD Interleucina-2, 8.4 ± 1.5 months for biochemotherapy and 10.6 ± 2.8 months for patients who underwent both treatments.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Alterações da proteína C-reativa com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	24
Figura 2	Alterações da creatinina sérica com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	25
Figura 3	Alterações da uréia sérica com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	26
Figura 4	Alterações de sódio sérico com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	27
Figura 5	Alterações de potássio sérico com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	27
Figura 6	Alterações de fósforo sérico com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	28
Figura 7	Alterações de cálcio iônico sérico com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	28
Figura 8	Alterações de magnésio sérico com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	29
Figura 9	Alterações da bilirrubina sérica total com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	30
Figura 10	Alterações da bilirrubina direta sérica com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	30

Figura 11	Alterações da Transaminase glutâmico <i>oxalacética</i> (TGO) com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	31
Figura 12	Alterações da Transaminase glutâmico pirúvica (TGP) com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	31
Figura 13	Alterações da gama glutamil transferase (gama-GT) com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	32
Figura 14	Alterações da contagem de leucócitos com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	33
Figura 15	Alterações do nível de hemoglobina (Hb) com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	33
Figura 16	Alterações da contagem de plaquetas com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	34
Figura 17	Alterações do lactato venoso central com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	35
Figura 18	Toxicidade sobre o cálcio iônico segundo os critérios do CTC.....	36
Figura 19	Toxicidade sobre o magnésio sérico segundo os critérios do CTC.....	37
Figura 20	Toxicidade sobre o fósforo sérico segundo os critérios do CTC.....	37
Figura 21	Toxicidade sobre a enzima hepática canalicular (gama - GT) segundo os critérios do CTC.....	38

Figura 22	Toxicidade hepática medida pela bilirrubina total segundo os critérios do CTC.....	39
Figura 23	Toxicidade hepática medida pela enzima TGO segundo os critérios do CTC.....	39
Figura 24	Toxicidade hepática medida pela enzima TGP segundo os critérios do CTC.....	40
Figura 25	Toxicidade medular medida sobre o nível de hemoglobina segundo os critérios do CTC.....	41
Figura 26	Toxicidade medular medida sobre o nível de leucócitos segundo os critérios do CTC.....	41
Figura 27	Toxicidade medular medida sobre o nível de plaquetas segundo os critérios do CTC.....	42
Figura 28	Toxicidade renal medida pela creatinina sérica segundo os critérios do CTC.....	42
Figura 29	Alterações nas frequências respiratórias máximas com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	44
Figura 30	Alterações nas temperaturas máxima com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	45
Figura 31	Alterações na frequências cardíacas máximas com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	45
Figura 32	Ocorrências de vômitos com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	47

Figura 33	Ocorrências de náuseas com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	47
Figura 34	Ocorrências de perda de apetite com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	48
Figura 35	Ocorrências de diarreia com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	48
Figura 36	Ocorrências de eritema com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	49
Figura 37	Ocorrências de tremores com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	49
Figura 38	Ocorrências de prurido com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	50
Figura 39	Ocorrências de insônia com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	50
Figura 40	Ocorrências de fadiga com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	51
Figura 41	Porcentagem do uso de noradrenallina com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	52
Figura 42	Dose de noradrenalina com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	52
Figura 43	Porcentagem do uso de oxigênio suplementar (oxigenioterapia) com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	53

Figura 44	Aumento de peso entre o D1 e D6 dia do tratamento com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.....	54
Figura 45	Curva de sobrevida dos pacientes tratados apenas com IL-2 AD, apenas com Bioqt ou com ambos os tratamentos.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados demográficos.....	23
Tabela 2	Toxicidade causada pelos ciclos de IL-2 AD e Bioqt.....	43
Tabela 3	Complicações associadas ao tratamento com IL-2 AD ou Bioqt.....	54
Tabela 4	Mortalidade.....	55
Tabela 5	Análise univariada dos fatores associados a mortalidade em 12 meses.....	57
Tabela 6	Tolerância aos ciclos de IL-2 AD e Bioqt.....	59
Tabela 7	Análise univariada dos fatores de risco associados a tolerância.....	60

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Melanoma.....	1
1.2	Epidemiologia	3
1.3	Sobrevida	5
1.4	Tratamento e sobrevida.....	7
1.5	Motivos do estudo	14
2	OBJETIVOS	16
2.1	Objetivo principal	16
2.2	Objetivos secundários	16
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	17
3.1	Descrição do estudo, critérios de inclusão e exclusão	17
3.2	Tratamentos com IL-2 AD e Bioqt	18
3.3	Variáveis coletadas	18
3.4	Análise dos dados	20
4	RESULTADOS.....	22
4.1	Dados demográficos.....	22
4.2	Toxicidades causadas pelos ciclos de IL-2 AD e Bioqt	24
4.2.1	Proteína C-Reativa	24
4.2.2	Função renal.....	25
4.2.3	Eletrólitos.....	26
4.2.4	Função hepática	29
4.2.5	Hemograma.....	32
4.2.6	Lactato.....	34
4.3	Diferenças entre IL-2 AD e Bioqt	35
4.4	Diferenças entre IL-2 AD e Bioqt nas alterações laboratoriais segundo a classificação CTC	36

4.5	Alterações de sinais vitais decorrentes do tratamento com IL-2 AD ou Bioqt	44
4.6	Efeitos colaterais decorrentes do tratamento com IL-2 AD ou Bioqt	46
4.7	Complicações associadas ao tratamento com IL-2 AD ou Bioqt	51
4.8	Sobrevida e mortalidade.....	55
4.8.1	Sobrevida	55
4.8.2	Fatores associados a sobrevida em 12 meses.....	56
4.9	Tolerância ao tratamento.....	57
4.9.1	Fatores de risco para tolerância	60
5	DISCUSSÃO	61
5.1	Dados demográficos.....	61
5.2	Toxicidade causada pelos ciclos de IL-2 AD e Bioqt	62
5.3	Fatores de risco e tolerância	73
5.4	Sobrevida e Mortalidade.....	73
6	CONCLUSÕES	76
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77

ANEXO

Anexo 1 Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

1 INTRODUÇÃO

1.1 MELANOMA

Melanoma cutâneo é um tumor de origem neuroectodérmica pouco comum. Forma-se a partir dos melanócitos que migraram da crista neural para a epiderme durante a embriogênese. Em consequência desse fato, o melanoma apresenta grande capacidade de metastatização mesmo em fases iniciais, já que a característica de invadir e disseminar pode ser considerada uma prerrogativa inata deste tipo celular. Na maioria das vezes o melanoma se origina na pele, embora possa surgir a partir de mucosas ou em outros locais para os quais migraram as células da crista neural (WESTEIN e BELFORT 2004) como em mucosas como olhos e intestinos, embora seja raro (American Cancer Society-ACS 2012).

O melanoma cutâneo pode surgir na pele previamente normal, ou pode desenvolver-se a partir de uma lesão pré-existente. Lembrando que a lesão pré-existente é compreendida por ser a precursora, a qual implicam relação temporal e espacial, (ocorrendo antes da malignidade) (TSAO et al. 2003).

Alguns estudos AUGUSTSSON et al. (1991) e TSAO et al. (2003) tem evidenciado o papel do nevo displásico como um potencial precursor do melanoma e como um importante marcador de risco em pacientes afetados. Nevos displásicos podem ocorrer no contexto do melanoma cutâneo familiar

ou, mais comumente, como uma entidade esporádica. Nevo maligno mostra-se histologicamente como melanócitos atípicos organizados em padrão lentiginoso, com fibroplasia e infiltração linfocítica dermal (LANGLEY et al. 2004).

O melanoma cutâneo não é o mais prevalente câncer de pele, mas certamente é o mais agressivo pela facilidade de formar metástase ainda no estágio inicial, e quando isso acontece, é o mais letal (SOSMAN 2012). É uma neoplasia potencialmente fatal com etiologia heterogenia e complexa (LEE et al. 2011).

CLARK e MIHM (1969), estudou o índice mitótico e desenvolveu um sistema de classificação por fase de crescimento e níveis de infiltração na derme (radial e vertical), como proposta de estadiamento e aprimorou o sistema de micro estadiamento utilizando como critério os níveis de invasão da pele. Em seguida, BRESLOW e DAY (1980) demonstrou a importância da espessura do melanoma primário. Finalmente MORTON et al. (1992) introduziu o rastreamento linfático peri-operatório e a linfadenectomia seletiva do(s) linfonodo(s) marcado(s) (linfonodo sentinela), técnica que atualmente foi incorporada como procedimento de rotina na maioria dos grandes centros (WAINSTEIN e BELFORT 2004).

O estadiamento em espessura proposto por Breslow mostrou-se um importante fator prognóstico, amplamente utilizado para prever a sobrevida. Os critérios de estadiamento e sobrevida pela classificação Tumor-Nódulo-Metástase (TNM), foram reavaliados após várias propostas e estudos, e

redefinidos pela *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, incluindo a ulceração histológica da lesão e sua profundidade (BALCH et al. 2001a e b).

A importância desses sistemas de estadiamento é relevante, porque direciona diretamente a escolha do tratamento.

1.2 EPIDEMIOLOGIA

A incidência de melanoma tem aumentando gradativamente (atualmente nos Estados Unidos (EUA) é o quinto câncer mais frequente em homens e o sétimo em mulheres). O aumento da incidência do melanoma é maior que para os outros tumores. O melanoma permanece uma neoplasia com alta mortalidade e que atinge desproporcionalmente mais adultos jovens (DAVAR et al. 2011). Embora não seja o mais comum dos tumores cutâneos, o melanoma responde por 90% das mortes por câncer de pele. (GARBE et al. 2010).

No Brasil, 25% de todos os tumores malignos correspondem ao câncer de pele e 4% desses são melanomas. A estimativa para 2012 foi de 72.250 novos casos diagnosticados e 9.180 mortes nos EUA (ACS 2012), e de 6.230 novos casos diagnosticados com 1.392 mortes no Brasil em 2009 (Ministério da Saúde 2011).

A incidência mundial está distribuída por região, os índices mais altos estão na Austrália e Nova Zelândia, seguidos da América do Norte, Norte e Oeste Europeu, Sudeste Africano e Europeu. Esse padrão de incidência provavelmente reflete a grande susceptibilidade que pessoas de pele clara e

de origem Européia tem em desenvolver o melanoma sobre pessoas de pele escura e pessoas de origem Asiática (ARMSTRONG 2004).

A exposição aos raios de frequência ultravioleta (UV) é aceita como o maior risco de aparecimento do melanoma cutâneo (MACKIE e AITCHISON 1982; MARKS et al. 1990; MARKS et al. 2000; WHITEMAN et al. 2001), porém o mecanismo não está completamente conhecido (CURTIN et al. 2005). CURTIN et al. (2005) e FLAHERTY et al. (2010) sinalizam que a ativação de mutações nos genes *v-raf murine sarcoma viral oncogene (BRAF)* e *neuroblastoma RAS viral (NRAS)* estão envolvidos no desenvolvimento do melanoma cutâneo.

PAVEL et al. (2004) sugeriu que o papel dos raios solares (UV) no desenvolvimento do melanoma é menos significante do que comumente assumido e que o efeito indireto dos raios solares nesse papel está em estimular o aparecimento do nevo. BATAILLIE et al. (1998) já demonstrava essa hipótese, suportando a importância da exposição aos raios solares (UV) na expressão fenotípica dos nevos. Como para muitos outros cânceres, a interação ambiente com gene tem um importante papel no aparecimento do melanoma.

GARBE e EIGENTLER (2007) levantaram como os mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de melanoma:

- 1) Número de nevos melanocíticos, com especial atenção ao estudo de WIECKER et al. (2003) que demonstrou que esses nevos em crianças aumentam em quantidade com a idade e estão relacionados ao tempo de exposição solar;

- 2) Presença de nevo melanocítico atípico;
- 3) Características de pigmentação.

Tão importante quanto entender a complexidade desses padrões de aparecimento e descobrir quais são os fatores de risco está o identificar o melanoma em estádios iniciais, quando há maiores chances intervenção, tratamento e sobrevida.

1.3 SOBREVIDA

A sobrevida do melanoma em 10 anos varia de 30 a 70% para pacientes com micrometástases, 30 a 50% para pacientes com metástases em linfonodos satélites e de 20 a 40% para aqueles com metástases em nódulos linfáticos regionais perceptíveis ao exame clínico. Metástases a distância tem um prognóstico sombrio com uma mediana de sobrevida em pacientes sem tratamento inicial de apenas 6 a 9 meses, embora exista considerável variação dependendo do órgão envolvido e dos níveis séricos de desidrogenase láctica (DHL). Quando há metástases à distância, a retirada cirúrgica deve ser cuidadosamente considerada (MIDDLETON et al. 2007).

Muitos fatores que podem influenciar o prognóstico do paciente com melanoma metastático tem sido propostos. O impacto do sítio primário da metástase foi estudado em uma análise multivariada com 1521. Três grupos foram identificados:

1. Aqueles com metástase cutânea, nodular, ou do trato gastrointestinal;

2. Aqueles com metástase pulmonar isolada;
3. Aqueles com metástase em fígado, cérebro e osso. As medianas de sobrevida desses três grupos foram 12,5 meses; 8,3 meses e 4,4 meses, respectivamente.

As sobrevidas em 5 anos foram 14%; 4% e 3%, respectivamente (BHATIA et al. 2009). Outros fatores associados a mortalidade são a idade mais avançada, pior estado de “performance”, sexo masculino, grande número de sítios de metástase, tempo livre da doença, hipoalbuminemia, neutrofilia pré-tratamento e leucocitose (BARTH et al. 1995; ETON et al. 1998; KEILHOLZ et al. 2000; MANOLA et al. 2000; SCHMIDT et al. 2007; BHATIA et al. 2009).

Avaliando a cronologia das metástases, os primeiros sítios foram a pele, o tecido subcutâneo e os linfonodos à distancia. Isso ocorreu com 59% dos pacientes. Em 23% dos pacientes, esses sítios não viscerais foram os primeiros a manifestarem a doença (14% de sítio subcutâneo, e 5% de sítio subcutâneo e 4% de linfonodo à distância). A mediana de sobrevida para esse grupo de paciente foi de apenas 7,2 meses e a sobrevida em 1 ano foi de 25%. Não houve diferença na sobrevida de qualquer combinação desses três sítios de recidiva metastática (BALCH et al. 1983).

O sítio mais comum da primeira recidiva foi o pulmão (36% dos pacientes). Pacientes com metástase isolada de pulmão tiveram a mediana de sobrevida maior do que a de qualquer outro sítio de metástase (11,4 meses). Metástases no cérebro, fígado e osso foram os próximos sítios de recidiva. A sobrevida (8 meses e 3 meses) e a porcentagem de sobrevida

em 1 ano (40% e 11%) foram maiores nos pacientes com metástases de pele e linfonodos, quando comparadas aos pacientes com metástase visceral (BALCH et al. 1983). A meta-análise de LEE et al. (2011) revisou a sobrevida de pacientes com diagnóstico de melanoma metastático em trabalhos publicados de 1985 a 1999 e concluiu que a sobrevida foi de 8,9 meses (95% CI 7,9 a 9,9 meses).

Podemos observar que as medianas de sobrevida em todos os estudos aqui apresentados são baixas e a busca do melhor conhecimento da etiologia e tratamento do melanoma é essencial para conseguirmos maiores sobrevidas. Tentando aumentar a sobrevida vários tratamentos foram propostos e testados.

1.4 TRATAMENTO E SOBREVIDA

Embora a incidência de melanoma esteja aumentando, muitos casos são diagnosticados no estágio inicial. Nestas situações, a retirada cirúrgica é a melhor opção de tratamento e pode ser curativa em muitos casos (SOSMAN 2012). Na ausência de opções cirúrgicas, o tratamento sistêmico é o indicado, apesar de apresentarem baixos níveis de resposta (GARBE et al. 2010).

Desde os anos 70, a Dacarbazina (DTIC) (agente citotóxico), foi amplamente utilizada para controle da doença metastática. No entanto, os baixos índices de controle da doença e de resposta (5 a 10%) e a sobrevida global de apenas 8 meses, levaram os pesquisadores a buscarem outras

formas de tratamento, ainda que alguns mantivessem a dacarbazina como droga padrão em associação com outros agentes citotóxicos ou com citocinas (imunoterapia). Iniciou-se então as conjugações: poliquimioterapia, bioquimioterapia, quimioimunoterapia, bioterapia, entre outros.

Os decepcionantes resultados do agente quimioterápico único levaram, nos anos 80, ao desenvolvimento de regimes de combinações para tentar melhorar os resultados nos pacientes com doença metastática. As combinações iniciais adicionavam vinca alcalóide ou cisplatina a dacarbazina (O'DAY et al. 2002). Outra combinação, iniciada por DEL PRETE et al. (1984), com o nome de regime de Dartmouth, foi testada por CHAPMAN et al. (1999) em comparação com o regime de dacarbazina como agente único, mas os resultados não foram animadores. A sobrevida encontrada foi 7,7 meses e 6,4 meses, respectivamente. A sobrevida em um ano foi de 23% e 28%. A toxicidade no regime de Dartmouth foi significativamente maior; os pacientes experimentaram grau 3 a 4 para toxicidade hematológica (neutropenia, leucopenia e anemia), assim como grau 3 a 4 para náuseas, vômitos e fadiga. A quimioterapia citotóxica com dacarbazina, temozolomide e fotemustine também foi amplamente utilizada em pacientes com melanoma metastático, mas não mostrou-se capaz de melhorar a sobrevida (MINOR et al. 2009).

LEGHA et al. (1989) iniciou estudos com cisplatina, vimblastina e dacarbazina, chamada de CVD. Os achados foram animadores com 40% de índice de resposta total, mediana geral de 9 meses para sobrevida e de 12 meses para os pacientes que tiveram resposta total. No entanto, a toxicidade

foi significativa e consistiu-se de náuseas, vômitos, diarreia e alopecia, além de neutropenia e anemia. Conclui-se que o regime com três drogas teve resposta significativamente maior que o de droga única.

Paralelamente a esses regimes de triquimioterápicos ou multiquimioterápicos, havia trabalhos com imunoterapia que administravam citocinas para a ativação do sistema imune contra variados tipos de câncer. Então alguns investigadores começaram estudos específicos para o tratamento do melanoma metastático, mais especificamente com interferon- $\alpha 2$ (IFN- $\alpha 2$) e interleucina-2 (IL-2). Os resultados desse estudo demonstrou que IFN- $\alpha 2$ é capaz de alterar a história natural do melanoma e prolongar a sobrevida livre de recidiva e a total em aproximadamente 1 ano. Esses resultados fornecem um forte argumento para o desenvolvimento de mais regimes com a terapia baseada no IFN- $\alpha 2$ (KIRKWOOD et al. 1996). O IFN- $\alpha 2$ em altas doses endovenosas também foi investigado por GOGAS et al. (2006) com ótimos resultados em pacientes em estágio IIb, IIc e III, que são enquadrados nos de alto risco para desenvolver recidiva e morte. O desenvolvimento de auto-anticorpos ou manifestações clínicas de autoimunidade ocorreram em um quarto dos pacientes tratados com altas doses de IFN- $\alpha 2$, o que foi associado com melhoria estatisticamente significativa da sobrevida livre de recidiva e na sobrevida total (GOGAS et al. 2006). A presença de metástases apenas no subcutâneo e/ou cutâneo, linfocitose imediatamente após o tratamento, e efeitos colaterais imunológicos a longo prazo, especialmente vitiligo, são associados com resposta anti-tumoral à terapia com Interleucina (PHAN et al. 2001).

As citocinas, como os interferons, produzem respostas clínicas em 10% a 20% nos pacientes com melanoma metastático (ATKINS et al. 1999; BAJETTA et al. 2001; PHAN et al. 2001). Em 15% dos pacientes tratados com IFN- α 2b houve regressão tumoral com 5% de respostas completa caracterizada pela duração de muitos meses e em alguns casos, anos. interleucina-2 também aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para uso em melanoma avançado, induz resposta durável com índices de resposta completa de aproximadamente 4%. A modesta atividade clínica desses tratamentos sozinhos (quimioterapia ou imunoterapia) foi o ponto para o uso da combinação da bioquimioterapia ou quimioimunoterapia (BAJETTA et al. 2001).

Com o intuito da combinação foi que LEGHA et al. (1996) iniciou estudos com a chamada Bioqt, neste caso, a combinação do CVD com interleucina e interferon- α (IFN- α). Este esquema combinado mostrou valores de 40 a 60% de resposta completa, com remissão duradoura que excederam 5 anos para 10% dos pacientes. Foram utilizados 3 esquemas de tratamento (CVD, bio/CVD e CVD/bio) baseados na combinação CVD e bioterapia com interleucina-2 e IFN- α . Com estes esquemas a mediana de sobrevida alcançada foi de 9, 11 e de 13 meses, respectivamente.

Na combinação bio/CVD os sintomas constitucionais, calafrios, febre, mialgia e fadiga foram frequentes na administração da bioterapia. Além destes sintomas os pacientes tiveram disfunção hepática; 78% tiveram hipotensão e 50% necessitaram de volume extra ou dopamina para manter a pressão arterial sistólica. A toxicidade hematológica foi mais grave na

combinação CVD/bio, sendo que 44 pacientes (71%) necessitaram de antibióticos por neutropenia febril e desses 14 tiveram infecção documentada e 2 pacientes morreram de choque séptico. Notou-se que a mielossupressão e a hipotensão arterial foram cumulativas com piora a cada ciclo. A partir deste estudo, outros estudos comparativos foram realizados com várias modificações nos regimes de tratamento na tentativa de melhorar os resultados, reduzir a toxicidade, os efeitos adversos e aumentar a sobrevida.

Os estudos de fase II (MCDERMOTT et al. 2000; ETON et al. 2002) até adotaram regime de Bioqt com combinações de administração concomitante e não alternadas entre CVD e bioterapia. O tratamento com Bioqt requer hospitalização pela necessidade de monitorização e tratamento da hipotensão induzida pela interleucina-2 e para controle sintomático das toxicidades constitucionais esperados da bioterapia (LEGHA et al. 1996).

A Interleucina-2 é um fator de crescimento dos linfócitos T que inicialmente mostrou sua atividade anti-tumoral em modelos animais. Em 1992 foi aprovada pela FDA como tratamento de neoplasias, após a demonstração de sua eficácia em altas doses em pacientes com carcinoma metastático de células renais e em melanoma metastático. Alguns pesquisadores (TAWBI e NIMMAGADDA 2009) sugerem a utilização exclusiva de Interleucina-2 em altas doses (IL-2 AD), uma vez que dessa forma, poderia alcançar a remissão completa por mais tempo, porém pela toxicidade esta opção é apenas para uma minoria de pacientes criteriosamente selecionados. A controvérsia na utilização de IL-2 AD está

na alta toxicidade experimentada pelos pacientes e que em muitos casos impedem a continuidade do tratamento, somando-se ao seu alto custo. VERMA et al. (2008) recomendou uma moratória em sua utilização devido a alta toxicidade e a inconsistência de resultados, até melhor avaliação da sua eficácia e segurança. Os efeitos colaterais da IL-2 AD são frequentes e intensos, como hipotensão, choque, arritmias, insuficiência cardíaca, edema pulmonar, insuficiência renal e hepática, neutropenia, eritema grave, náuseas e vômitos, rabdomiólise, infecções e outros (BUZAID e ATKINS 2001).

Outras tentativas de tratamento foram realizadas, mas com sobrevida limitada e toxicidades severas. MIDDLETON et al. (2001) comparou tratamentos com DBCT (dacarbazina, carmustina (BCNU), cisplatina e tamoxifeno) com DTIC e IFN- α e a mortalidade foi igual entre os dois esquemas. A maior toxicidade apresentada foi a hematológica e a sobrevida foi de 6,6 meses para ambos os tratamentos. MIDDLETON et al. (2007) testou dicloridrato de histamina (HDC)/Interleucina-2/IFN- α com DTIC e encontrou sobrevida de 9 meses e 7,5 meses, respectivamente, sem diferença estatística. Muitos outros estudos foram realizados (KEILHOLZ et al. 1997; KIRKWOOD et al. 1997; ATKINS et al. 1999, 2000, 2003; ROSEMBERG et al. 1999; HAUSCHILD et al. 2001; RIDOLFI et al. 2002; KEILHOLZ et al. 2003; SATO et al. 2008; FLAHERTTY et al. 2004; O'DAY et al. 2009; MINOR et al. 2009; KRAUZE et al. 2011) na busca de melhores repostas na remissão parcial ou total da doença, no tempo livre de doença e

no aumento da sobrevida. Alguns conseguiram melhorar alguns desfechos, mas nenhum foi efetivo para aumentar significativamente a sobrevida.

Atualmente os estudos com imunoterapia, além do IFN- α e da IL-2 AD, continuam avançando. Recentes estudos com ipilimumabe e tremelimumabe, que estimulam a atividade citotóxica dos linfócitos T, (O'DAY et al. 2007; WEBER et al. 2012; KORMAN et al. 2013) ainda não conseguiram melhorar a sobrevida, mas reduziram os efeitos adversos e toxicidades. TAWBI e NIMMAGADDA (2009) após revisarem os estudos com terapia alvo com ativação de inibidores do crescimento tumoral e das células vasculares tumorais, sorafenibe entre outros, concluiu que o melanoma continua sendo um câncer de requintada resistência ao tratamento. Quimioterapia e imunoterapia tem, desse modo, falhado no impacto sobre a sobrevida no tumor metastático, enquanto a imunoterapia trouxe um modesto progresso na sobrevida.

Elucidações do mecanismo molecular da carcinogênese do melanoma tem expandido o horizonte de oportunidades para alterar a história desta doença.

Com todas estas limitações do tratamento e pela sua alta toxicidade é muito importante distinguir a população que realmente vai se beneficiar com um ou outro tratamento.

No Hospital A.C. Camargo, tanto a Bioqt quanto a IL-2 AD são utilizadas como tratamento sistêmico dos pacientes com melanoma metastático e são administrados exclusivamente na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), aonde se concentra material e pessoal especializado para o

manejo da toxicidade e possíveis complicações destes tratamentos. A UTI é um local de protocolos bem definidos para as mais variadas profilaxias, inclusive infecciosa, com profissionais capacitados para o manejo das toxicidades, efeitos adversos e suas complicações, contando com uma equipe de apoio alerta para o atendimento das solicitações que necessitem de rapidez e agilidade e para executar as variadas solicitações que esses pacientes necessitam.

1.5 MOTIVOS DO ESTUDO

Tanto o tratamento de Bioqt, quanto o de IL-2 AD produzem toxicidades hematológicas, cardíológicas, hemodinâmicas, hepáticas, renais e constitucionais. Para isto, protocolos de manejo dessas toxicidades (BUZAID et al. 2001; POUST et al. 2013) foram criados à fim de melhor atender as necessidades dos pacientes e evitar complicações e mortes.

Dos estudos anteriormente citados, percebemos que todos foram criteriosos em suas buscas quanto ao melhor tratamento, suas avaliações de respostas e no levantamento das toxicidades e seu manejo, mas não encontramos estudos sistemáticos que busquem os fatores associados a tolerância com o tratamento com Bioqt ou de IL-2 AD. É lógico perguntar-se se há algum fator de risco para a tolerância de cada paciente à cada ciclo, e este conhecimento poderia cooperar para que os pacientes suportassem as toxicidades e pudessem tolerar o tratamento, talvez com melhores resultados.

A observação clínica dos pacientes submetidos a estes dois tratamentos nos levou a formular a hipótese de que algumas características dos pacientes como idade, sexo, índice de massa corporal e tratamentos prévios podem estar associados à toxicidade e à tolerância. Também observamos que os pacientes que realizam o tratamento com Bioqt toleram melhor o tratamento do que os submetidos à IL-2 AD.

Como a internação de pacientes para estes tratamentos é feita exclusivamente na UTI pudemos ter acesso a todos pacientes que fizeram estes tratamentos no período do estudo.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Pesquisar nos pacientes do Hospital A.C. Camargo os fatores de risco para a tolerância aos ciclos de Interleucina-2 em altas doses ou Bioquimioterapia.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Descrever a toxicidade, efeitos colaterais e complicações ao tratamento com Interleucina-2 em altas doses ou Bioquimioterapia.
- Descrever a sobrevida ao tratamento com Interleucina-2 em altas doses ou Bioquimioterapia.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DESCRIÇÃO DO ESTUDO, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Desenho do estudo. O estudo foi retrospectivo usando como base um banco de dados coletados no período de março de 2008 a setembro de 2011. O estudo foi aceito pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Tratamento, Ensino e Pesquisa em Câncer – Hospital A.C. Camargo-CEP em 19.07.2012 (Anexo 1).

Foram incluídos 31 pacientes adultos admitidos consecutivamente na UTI de adultos do Hospital A.C. Camargo com diagnóstico de melanoma metastático e que foram internados eletivamente para o tratamento com Bioqt ou IL-2 AD. Todos os pacientes eram adultos (>18 anos) e receberam ao todo 111 ciclos de tratamento. Foram excluídos os pacientes em que os dados de prontuários não estavam disponíveis ou incompletos.

Os dados clínicos foram extraídos do prontuário informatizado (MV 2000) e conferidos no prontuário físico antes de serem registrados em uma ficha de coleta desenvolvida especificamente para este estudo. A seguir os dados foram transferidos para a planilha do programa de estatística (SPSS 17.0) e verificada a procura de registro que pudessem vir de erros de digitação ou coleta. Estes dados foram verificados novamente no prontuário físico e registrados novamente na planilha.

3.2 TRATAMENTOS COM IL-2 AD E BIOQT

Tratamentos. Os tratamentos foram exclusivamente prescritos pelo oncologista responsável pelo paciente e seguidos pela equipe multiprofissional da UTI que não teve interferência alguma quanto a escolha da linha terapêutica. Qualquer modificação, interrupção provisória ou definitiva era discutida previamente com a equipe de oncologistas, salvo casos com risco de vida que necessitassem de atitude imediata.

O tratamento da Bioqt era com o esquema CVD em associação com interleucina-2 endovenosa e Interferon- α subcutâneo. O esquema terapêutico foi cisplatina 20mg/m² (D1 a D4), vimblastina 1,6mg/m² (D1 a D4), DTIC 800mg/m² (D1), IFN- α 5.000.000/m², interleucina 9.000.000 UI/m² (D2 a D5) em infusão contínua. O intervalo entre os ciclos foi de 21 dias. Este tratamento doravante será denominado resumidamente como Bioqt.

O tratamento com interleucina-2 em altas doses, trata-se do tratamento exclusivo com a administração em bolus de 8/8h de 600.000 UI/Kg/dose. O intervalo entre os ciclos também foi de 21 dias. Este tratamento doravante será denominado resumidamente como IL-2 AD.

3.3 VARIÁVEIS COLETADAS

Variáveis. Através da ficha de coleta de dados foram coletadas as variáveis demográficas (idade, sexo, peso e altura), clínicas (data do diagnóstico da doença, data do início do tratamento e de cada ciclo, data do

óbito ou última visita ao hospital, local do tumor primário, sítios de metástases, tratamentos prévios), os efeitos colaterais apresentados durante o tratamento com Bioqt ou IL-2 AD (náusea, vômitos, perda de apetite, eritema, prurido, tremores, diarreia, fadiga, tremores) que foram avaliados pelos Critérios Comuns de Toxicidade (*Common Toxicity Criteria*) (CTC) desenvolvidos pelo *National Cancer Institute* (NCI) dos Estados Unidos (SAAD et al. 2002). Também foram registradas outras toxicidades e complicações como necessidade de oxigenioterapia, disfunção renal (uréia e creatinina), disfunção hepática (Transaminase glutâmico oxalacética (TGO), Transaminase glutâmico pirúvica (TGP), gama glutamil transferase (Gama-GT), bilirrubina indireta e direta), uso de droga vasoativa e os resultados laboratoriais (sódio, potássio, proteína C-reativa (PCR), hemoglobina, leucócitos, plaquetas, cálcio iônico, magnésio e fósforo). Finalmente foi registrado se o paciente recebeu todas as doses prescritas para cada ciclo, se houve necessidade de reduzir ou interromper a dose e em qual dia esta interrupção ou redução aconteceu.

A tolerância ao ciclo foi definida como a administração de todas as doses prescritas, sem redução de nenhuma dose.

Todas as variáveis foram registradas do início do ciclo, Dia 1 (D1) até o Dia 6 (D 6). Seguindo o mesmo padrão, consideraremos Dia 2 (D2), Dia 3 (D3), Dia 4 (D4) e Dia 5 (D5).

3.4 ANÁLISE DOS DADOS

Análise dos dados. Inicialmente avaliamos através do teste de Kolmogorov-Smirnov, se os dados apresentavam distribuição normal ou não. Como os dados apresentaram distribuição normal, dentro de um mesmo tipo de tratamento as variáveis contínuas foram comparadas utilizando o método de análise de variância (*one-way Anova*) com correção de Bonferroni. Para avaliar se havia diferença entre o tratamento com IL-2 AD e Bioqt utilizamos o método de *two-way Anova*, considerando o dia do ciclo e o tipo de tratamento como as variáveis do método.

A avaliação dos efeitos colaterais decorrentes da toxicidade foi avaliada pelos Critérios Comuns de Toxicidade (Common Toxicity Criteria) que tem cinco categorias de intensidade (0 a 4, sendo 0 a ausência de efeitos). Para facilitar a interpretação, as cinco categorias foram reagrupadas em três: 0; 1-2 e 3-4. A diferença de ocorrência entre as categorias foi medida através do teste do qui-quadrado.

Para pesquisar os fatores de risco associados à tolerância ao ciclo de IL-2 AD ou Bioqt e a mortalidade em 12 meses inicialmente fizemos uma análise univariada com as variáveis que poderiam influenciar nestes desfechos. Para certificarmos os fatores que influenciam a tolerância e mortalidade, as variáveis independentes foram incluídas num modelo de regressão logística. As variáveis independentes selecionadas foram aquelas que tiveram $p < 0,20$ ou que tivessem relevância clínica para o desfecho. Pelo pequeno tamanho da amostra, evitamos erros de estimativa da

regressão logística não utilizando procedimentos "stepwise". No modelo foram incluídos não mais de uma variável independente a cada 5 desfechos (óbito ou intolerância ao ciclo). Para avaliar o desempenho da regressão logística a calibração foi medida pelo método de Hosmer-Lemeshow.

O valor de significância foi considerado em $p < 0,05$ e o SPSS 17.0 foi utilizado para os testes estatísticos.

4 RESULTADOS

4.1 DADOS DEMOGRÁFICOS

Foram estudados 31 pacientes que receberam ao todo 111 ciclos de IL-2 AD ou Bioqt, sendo 57 ciclos de IL-2 AD (51,4%) e 54 (48,6%) ciclos de Bioqt. Treze pacientes (41,9%) fizeram tratamento apenas com IL-2 AD, também 13 pacientes fizeram tratamento apenas com Bioqt e 5 pacientes (16,1%) fizeram o tratamento inicialmente com Bioqt e a seguir com IL-2 AD.

Antes do início do tratamento os pacientes eleitos para IL-2 AD apresentavam peso e índice de massa corporal superiores aos pacientes eleitos para Bioqt, as demais variáveis eram iguais entre os pacientes. Os dados demográficos dos pacientes estão na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados demográficos

	Total (n=31)	IL-2 AD (n=13)	Bioqt (n= 13)	Ambas (n=5)	p
Masculino (%)	16 (51,6)	7 (53,8)	6 (46,2)	3 (60,0)	0,85
Idade	45 ± 10	49 ± 10	42 ± 9	40 ± 13	0,11
Altura (cm)	170 ± 9	170 ± 11	171 ± 8	167 ± 7	0,72
Peso (kg)	80 ± 16	89 ± 15	75 ± 14	71 ± 17	0,03
IMC	28 ± 5	31 ± 4	26 ± 4	25 ± 5	0,005
QT prévia	9 (29,0)	6 (46,2)	1 (7,7)	2 (40,0)	0,08
Rdt prévia	23 (74,2)	10 (76,9)	10 (76,9)	3 (60,0)	0,73
Cirurgia prévia	13 (41,9)	10 (76,9)	10 (76,9)	3 (60,0)	0,73
Metástases ao diagnóstico	20 (64,5)	8 (64,5)	10 (76,9)	2 (40,0)	0,33
Número de órgãos com metástases no início do tratamento					
1 órgão	11 (33,5)	4 (30,8)	4 (30,8)	3 (60,0)	
≥ 2 órgãos	20 (64,5)	9 (69,2)	9 (69,2)	2 (40,0)	
Diagnóstico ao tratamento (meses)	22 ± 22	23 ± 19	23 ± 26	18 ± 24	0,88

IMC = índice de massa corporal, QT = quimioterapia e Rdt = radioterapia.

4.2 TOXICIDADES CAUSADAS PELOS CICLOS DE IL-2 AD E BIOQT

4.2.1 Proteína C-Reativa

A partir do D3 de tratamento com IL-2 AD e do D4 com Bioqt houve aumento significativo do nível sérico de proteína C-reativa Bioqt (Figura 1).

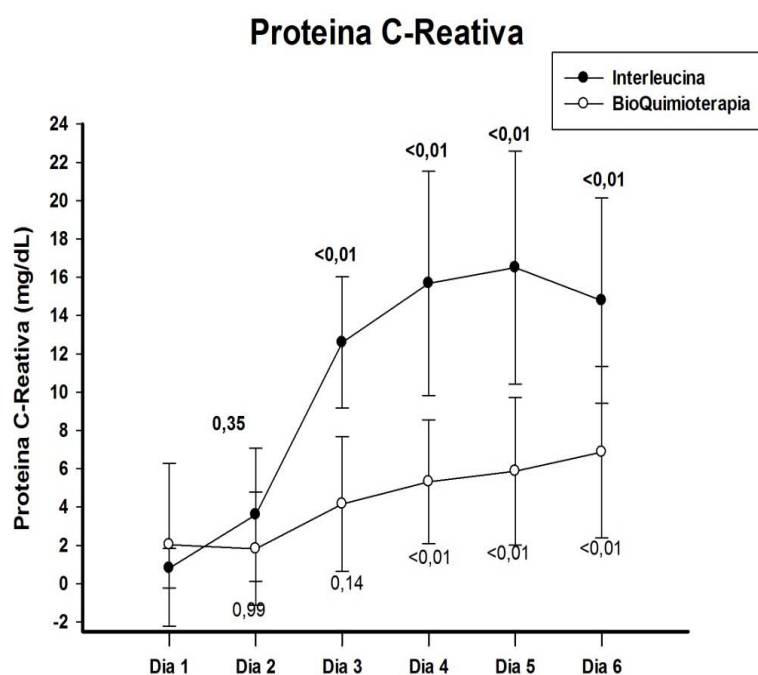


Figura 1 - Alterações da proteína C-reativa com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt. Os valores numéricos em negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de IL-2 AD e os valores sem reforço de negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de Bioqt.

4.2.2 Função renal

No tratamento com IL-2 AD houve aumento médio de 67% nos valores de creatinina do D1 ao D6 ($0,87 \pm 0,18$ mg/dl para $1,29 \pm 0,50$ mg/dl; $p < 0,01$). O aumento dos níveis de creatinina foi significativo a partir do D3, exceto no D5 (Figura 2). Os níveis de uréia não apresentaram alterações (Figura 3).

No tratamento com Bioqt, o aumento dos níveis de creatinina foi significativo a partir do D6 (Figura 2) e os aumentos dos níveis de uréia foram significativos desde o D2 (Figura 3).

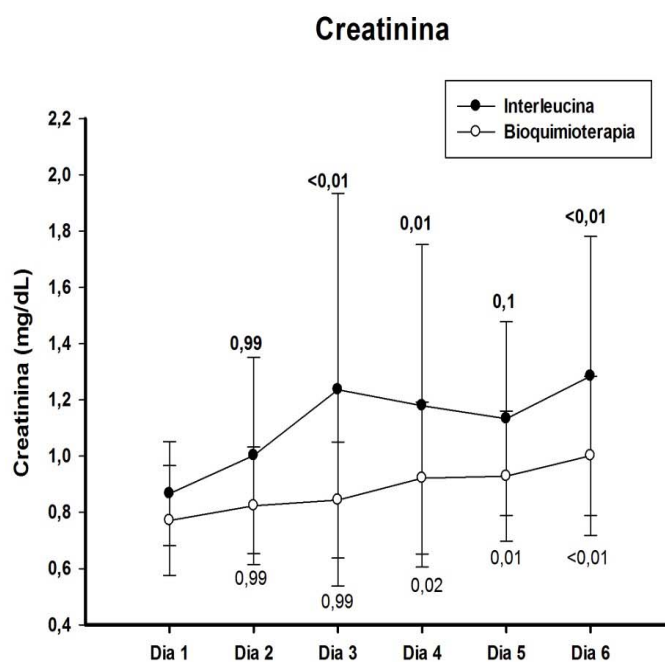


Figura 2 - Alterações da creatinina sérica com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.

Os valores numéricos em negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de IL-2 AD e os valores sem reforço de negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de Bioqt.

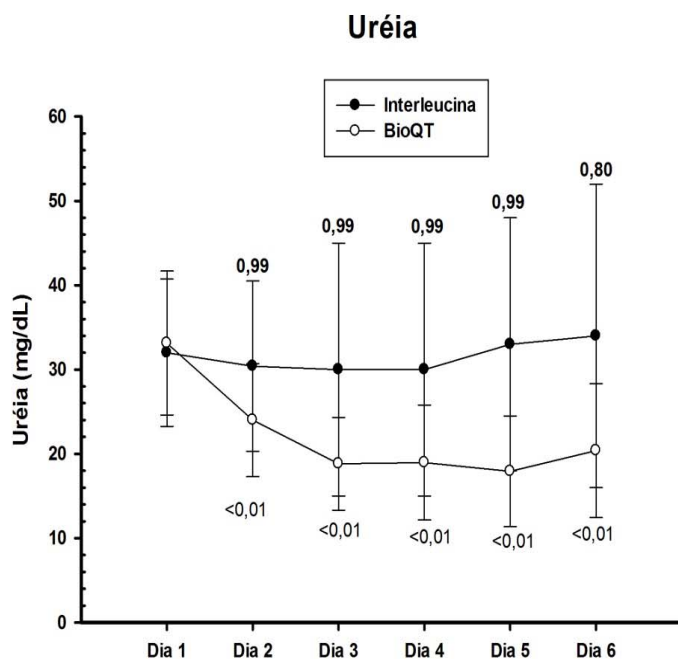


Figura 3 - Alterações da uréia sérica com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt. Os valores numéricos em negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de IL-2 AD e os valores sem reforço de negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de Bioqt.

4.2.3 Eletrólitos

No tratamento com IL-2 AD a concentração sérica de sódio foi menor que a basal apenas no D3 e D5 (Figura 4). Os valores de potássio não sofreram alteração significativa (Figura 5). Os valores de fósforo caíram significativamente desde o D2 (Figura 6). Os valores de cálcio iônico sofreram queda significativa a partir do D3 (Figura 7). Finalmente, os valores de magnésio foram mais baixos que o basal no D2 e D3 (Figura 8).

No tratamento com Bioqt a concentração sérica de sódio foi diferente da basal a partir do D3 (Figura 4). Os valores de potássio não sofreram alteração significativa (Figura 5). Os valores de fósforo caíram a partir do D4 (Figura 6). Os valores de cálcio iônico e magnésio não sofreram alterações (Figuras 7 e 8).

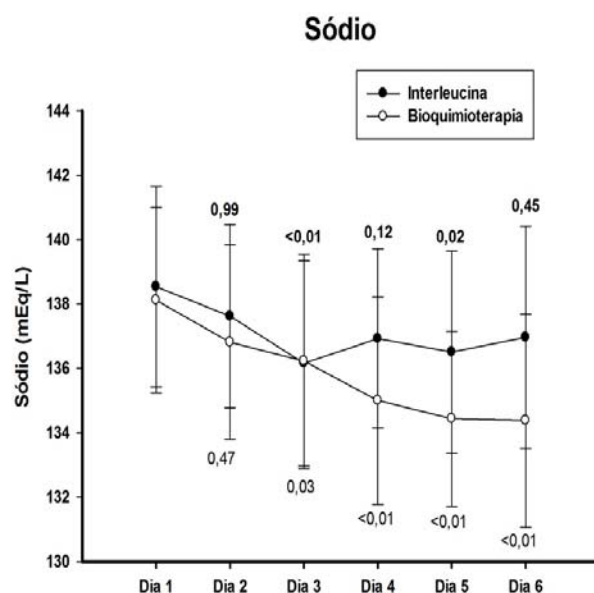


Figura 4 - Alterações de sódio sérico com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt. Os valores numéricos em negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de IL-2 AD e os valores sem reforço de negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de Bioqt.

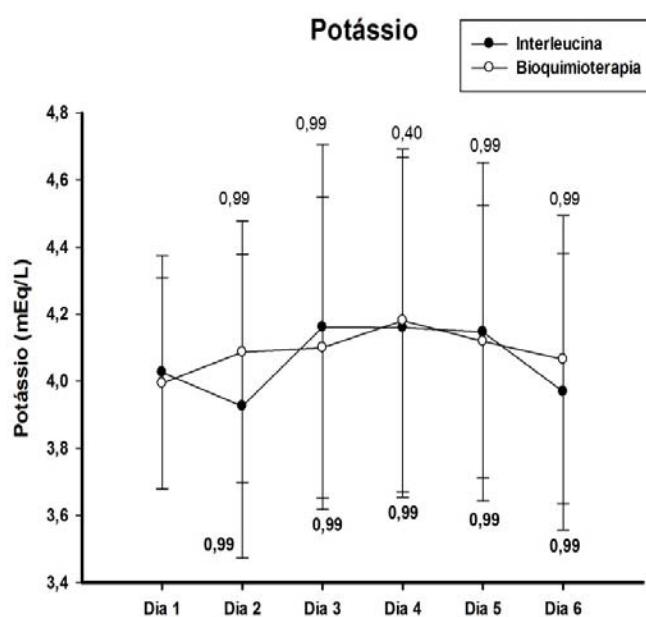


Figura 5 - Alterações de potássio sérico com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt. Os valores numéricos em negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de IL-2 AD e os valores sem reforço de negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de Bioqt.

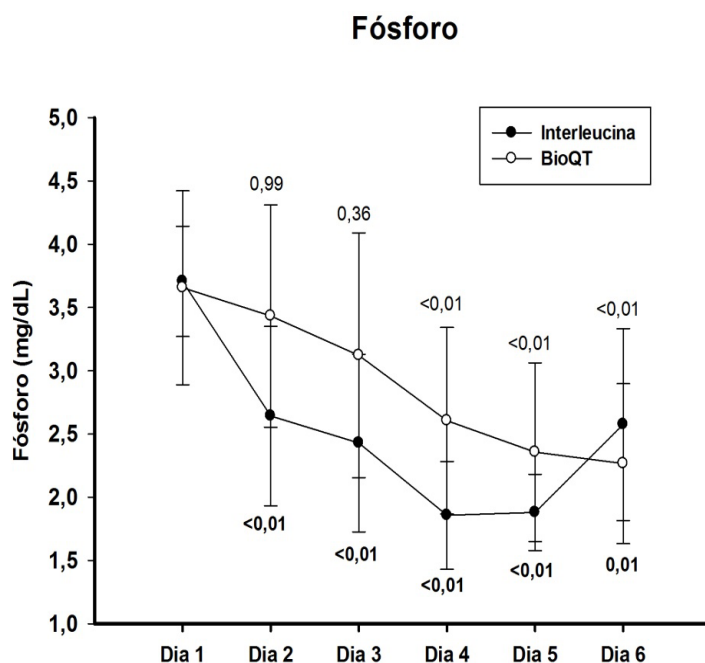


Figura 6 - Alterações de fósforo sérico com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt. Os valores numéricos em negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de IL-2 AD e os valores sem reforço de negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de Bioqt.

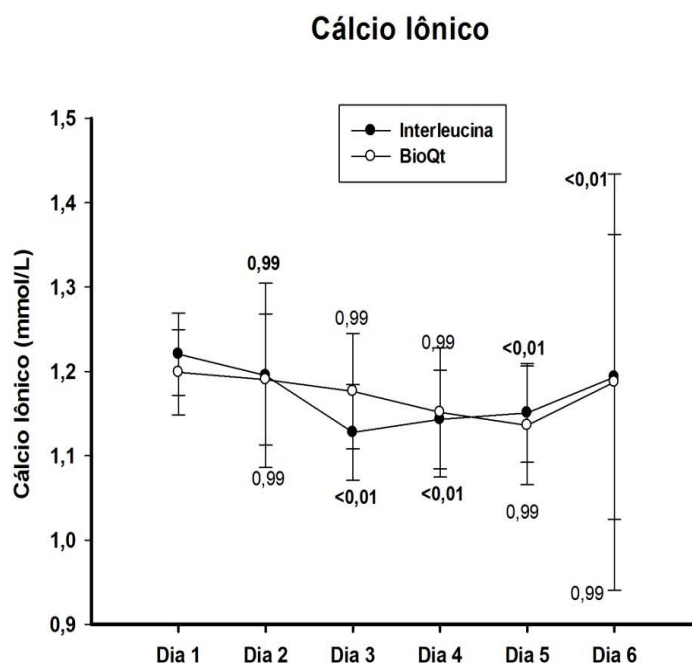


Figura 7 - Alterações de cálcio iônico sérico com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt. Os valores numéricos em negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de IL-2 AD e os valores sem reforço de negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de Bioqt.

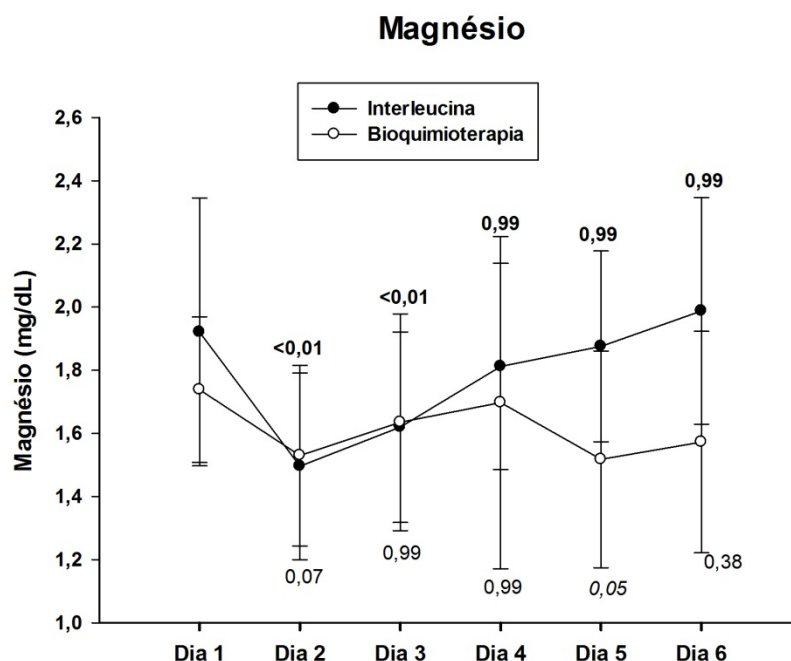


Figura 8 - Alterações de magnésio sérico com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.

Os valores numéricos em negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de IL-2 AD e os valores sem reforço de negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de Bioqt.

4.2.4 Função hepática

No tratamento com IL-2 AD, as bilirrubinas totais aumentaram a partir do D3 (Figura 9), às custas de bilirrubinas diretas (Figura 10). Quanto às enzimas hepáticas, houve aumento significativo da TGO a partir do D3 (Figura 11). Não houve aumento significativo da TGP (Figura 12), e nem para a gama-GT (Figura 13).

No tratamento com Bioqt, as bilirrubinas totais e a bilirrubina direta não sofreram alterações (Figuras 9 e 10). Quanto às enzimas hepáticas, houve aumento significativo da TGO do D3 ao D4 (Figura 11), enquanto a TGP aumentou significativamente do D3 ao D4 (Figura 12). A enzima canalicular hepática gama-GT teve aumento significativo apenas no D6 (Figura 13)

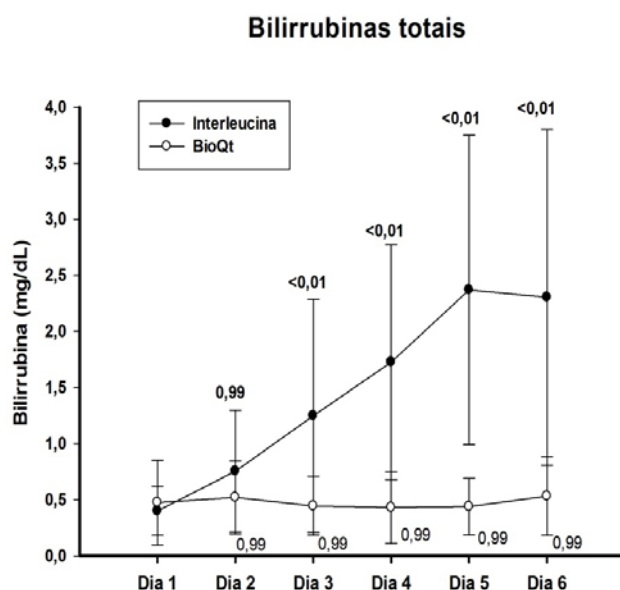


Figura 9 - Alterações da bilirrubina sérica total com os ciclos de IL-2 AD ou BioQt. Os valores numéricos em negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de IL-2 AD e os valores sem reforço de negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de BioQt.

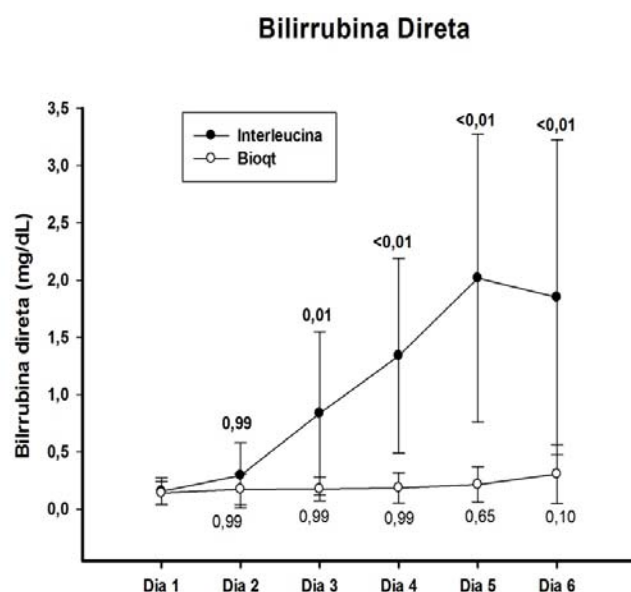


Figura 10 - Alterações da bilirrubina direta sérica com os ciclos de IL-2 AD ou BioQt. Os valores numéricos em negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de IL-2 AD e os valores sem reforço de negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de BioQt.

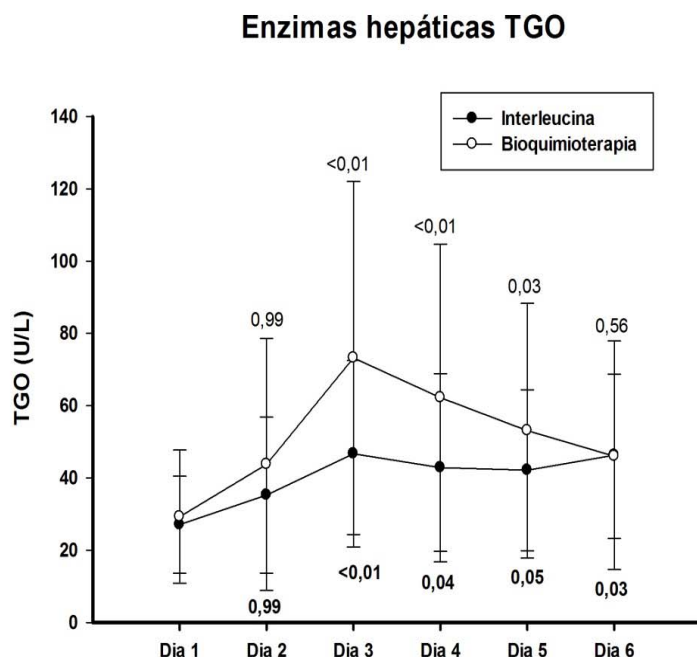


Figura 11 - Alterações da Transaminase glutâmico oxalacética (TGO) com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt. Os valores numéricos em negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de IL-2 AD e os valores sem reforço de negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de Bioqt.

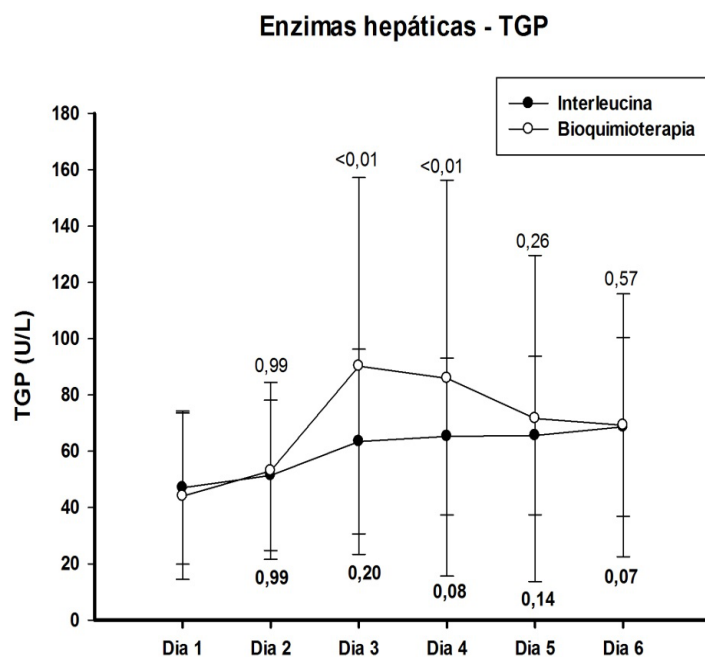


Figura 12 - Alterações da Transaminase glutâmico pirúvica (TGP) com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt. Os valores numéricos em negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de IL-2 AD e os valores sem reforço de negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de Bioqt.

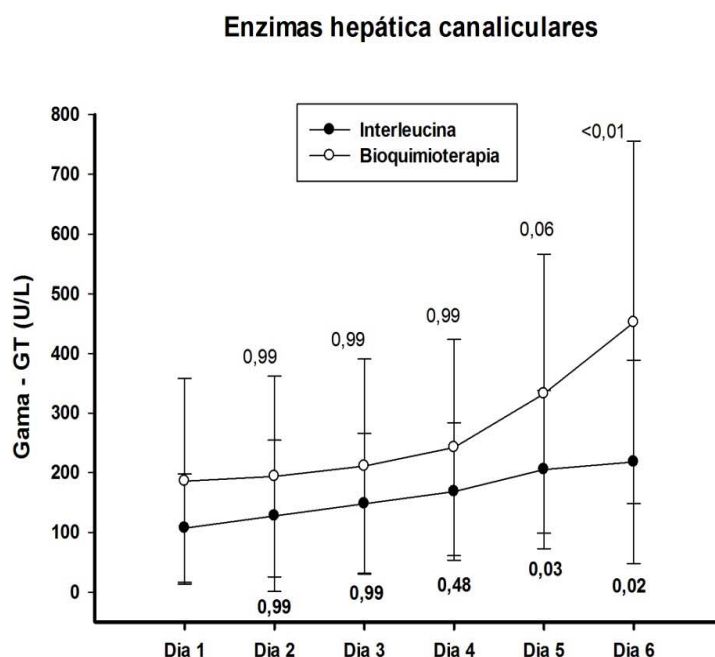


Figura 13 - Alterações da gama glutamil transferase (gama-GT) com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt. Os valores numéricos em negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de IL-2 AD e os valores sem reforço de negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de Bioqt.

4.2.5 Hemograma

No tratamento com IL-2 AD, a contagem de leucócitos não foi afetada (Figura 14). No entanto, houve diminuição dos níveis de hemoglobina a partir do D5 (Figura 15) e as plaquetas diminuíram significativamente desde o D2 (Figura 16).

No tratamento com Bioqt, a contagem de leucócitos caiu significativamente a partir do D4 (Figura 14). O tratamento com Bioqt não alterou a hemoglobina (Figura 15), mas as plaquetas diminuíram significativamente desde o D3 (Figura 16).

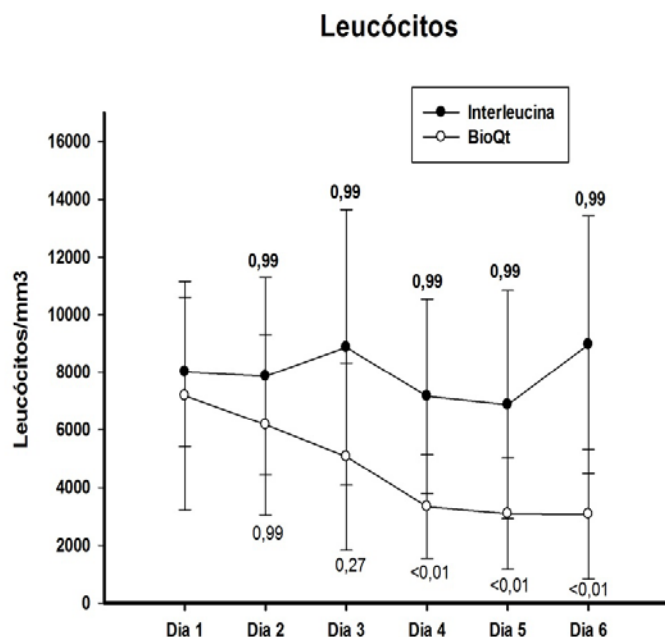


Figura 14 - Alterações da contagem de leucócitos com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt. Os valores numéricos em negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de IL-2 AD e os valores sem reforço de negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de Bioqt.

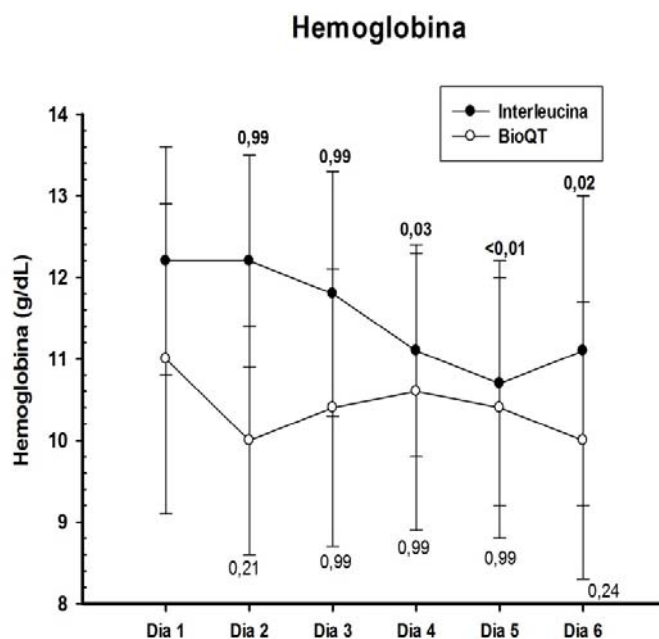


Figura 15 - Alterações do nível de hemoglobina (Hb) com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt. Os valores numéricos em negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de IL-2 AD e os valores sem reforço de negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de Bioqt.

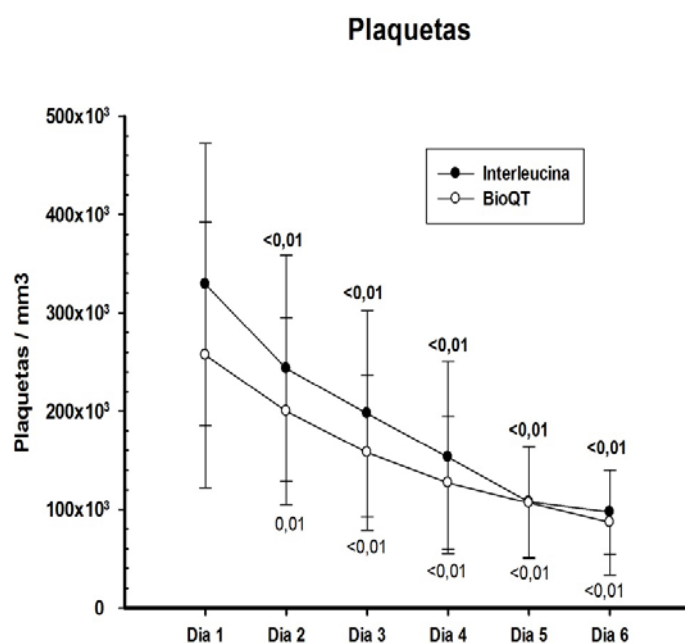


Figura 16 - Alterações da contagem de plaquetas com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt. Os valores numéricos em negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de IL-2 AD e os valores sem reforço de negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de Bioqt.

4.2.6 Lactato

Não houve alteração significativa nos níveis séricos de lactato, para os dois tipos de tratamento Bioqt (Figura 17).

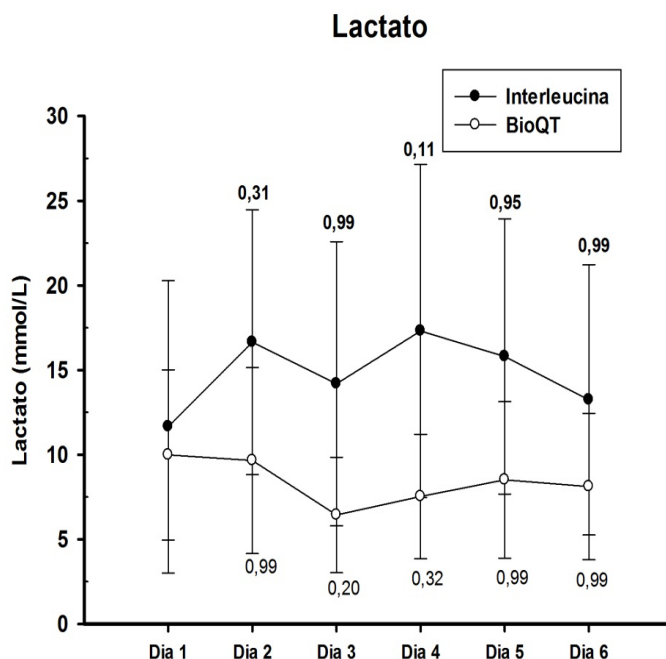


Figura 17 - Alterações do lactato venoso central com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt. Os valores numéricos em negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de IL-2 AD e os valores sem reforço de negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de Bioqt.

4.3 DIFERENÇAS ENTRE IL-2 AD E BIOQT

O tratamento com IL-2 AD foi significativamente diferente do tratamento com Bioqt para as alterações de PCR ($p < 0,01$), creatinina ($p < 0,01$), uréia ($p < 0,01$), sódio ($p < 0,01$), magnésio ($p < 0,01$), fósforo ($p < 0,01$), bilirrubina total ($p < 0,01$), bilirrubina direta ($p < 0,01$), TGO ($p < 0,01$), TGP ($p = 0,03$), Gama-GT ($p < 0,01$), leucócitos ($p < 0,01$), hemoglobina ($p < 0,01$), plaquetas ($p < 0,01$) e lactato ($p < 0,01$).

Não houve diferença para as alterações de potássio ($p = 0,48$) e cálcio iônico ($p = 0,85$).

Estas diferenças estão resumidas na Tabela 2.

4.4 DIFERENÇA ENTRE IL-2 AD E BIOQT NAS ALTERAÇÕES LABORATORIAIS SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO CTC

Analisando a toxicidade da IL-2 AD e Bioqt, segundo a classificação CTC, notamos que não houve diferença significativa para as alterações do cálcio iônico ($p=0,06$) (Figura 18), magnésio ($p=0,47$) (Figura 19) e fósforo ($p=0,65$) (Figura 20).

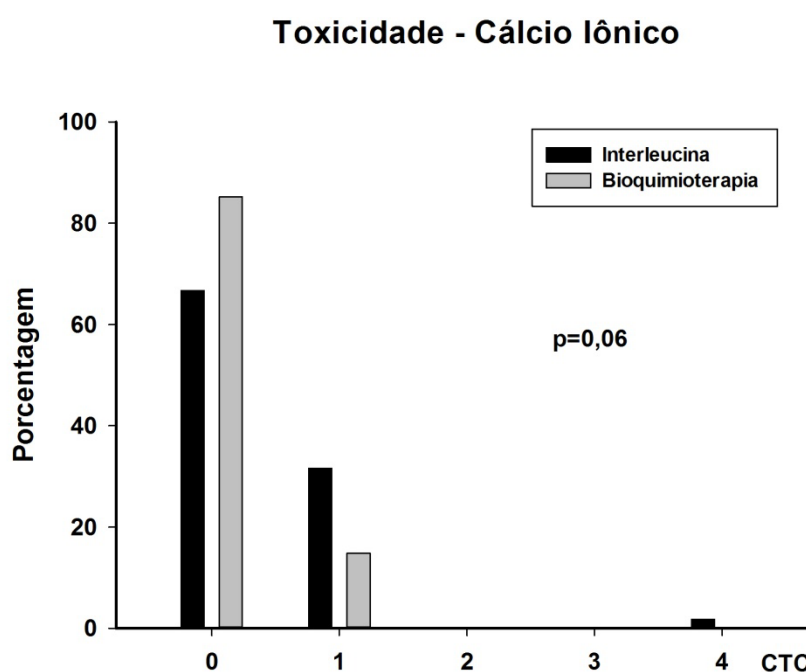


Figura 18 - Toxicidade sobre o cálcio iônico segundo os critérios do CTC. O eixo x indica o grau de toxicidade que varia de 0 (ausente) a 4 (mais intensa). O eixo y indica a porcentagem de cada grau de toxicidade.

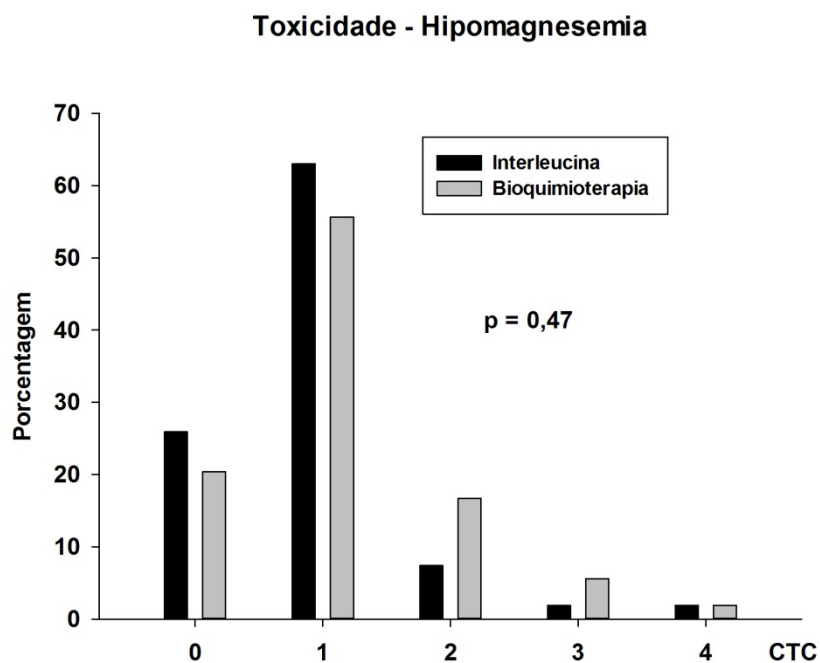


Figura 19 - Toxicidade sobre o magnésio sérico segundo os critérios do CTC. O eixo x indica o grau de toxicidade que varia de 0 (ausente) a 4 (mais intensa). O eixo y indica a percentagem de cada grau de toxicidade.

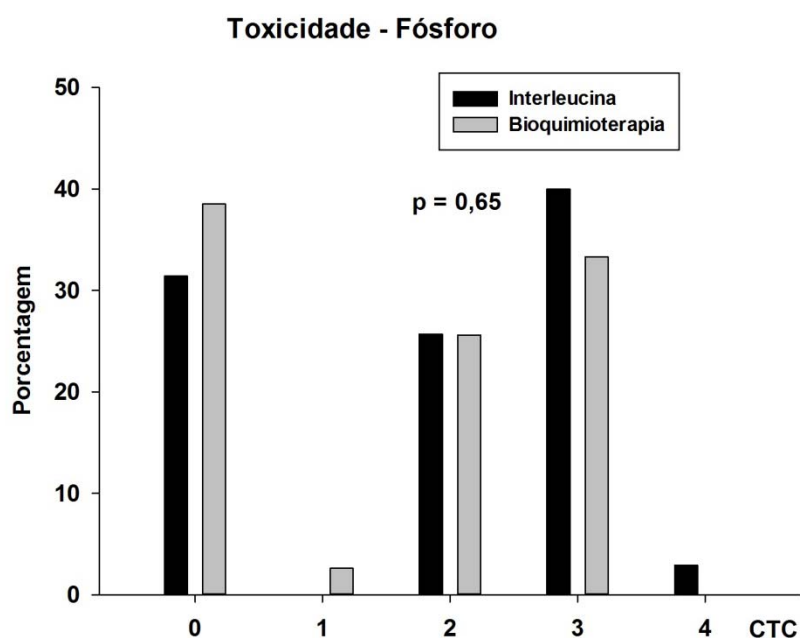


Figura 20 - Toxicidade sobre o fósforo sérico segundo os critérios do CTC. O eixo x indica o grau de toxicidade que varia de 0 (ausente) a 4 (mais intensa). O eixo y indica a percentagem de cada grau de toxicidade.

No entanto houve diferença significativa para a toxicidade hepática quando baseada na toxicidade canaliclar (Figura 21) e aumento da bilirrubina total (Figura 22), mas sem toxicidade hepática quando a toxicidade hepática foi baseada no dano hepatocelular medido pela TGO (Figura 23) ou TGP (Figura 24).

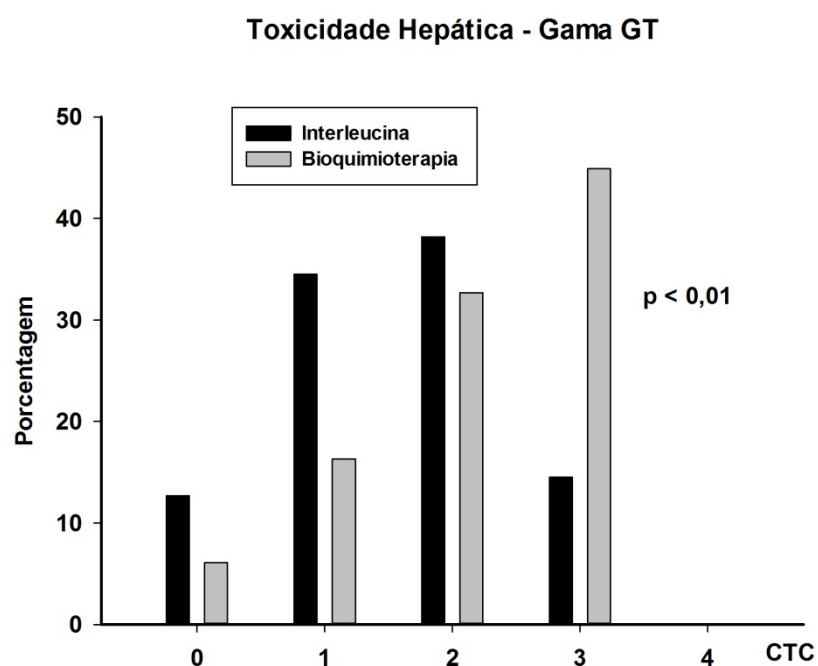


Figura 21 - Toxicidade sobre a enzima hepática canaliclar (gama - GT) segundo os critérios do CTC. O eixo x indica o grau de toxicidade que varia de 0 (ausente) a 4 (mais intensa). O eixo y indica a porcentagem de cada grau de toxicidade. Gama-GT = gama glutamil transferase.

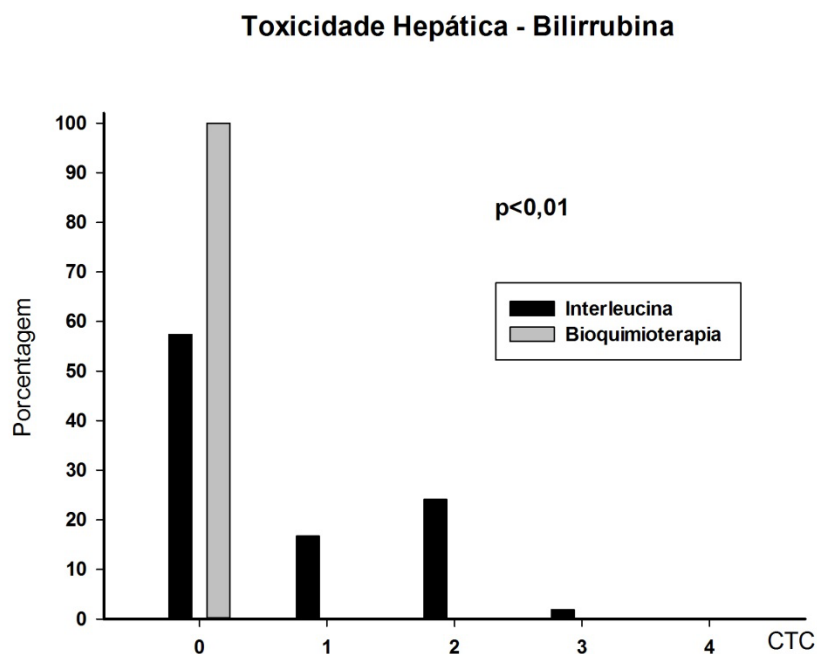


Figura 22 - Toxicidade hepática medida pela bilirrubina total segundo os critérios do CTC. O eixo x indica o grau de toxicidade que varia de 0 (ausente) a 4 (mais intensa). O eixo y indica a porcentagem de cada grau de toxicidade.

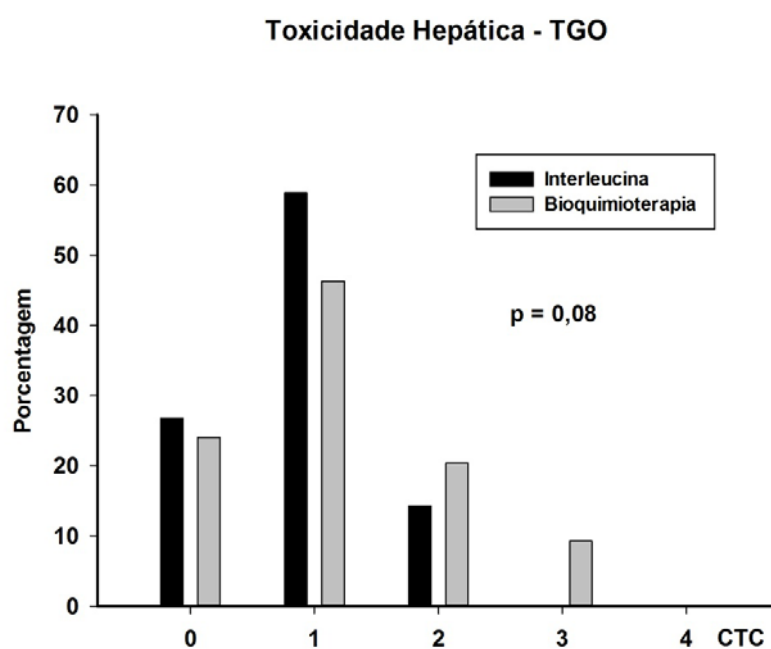


Figura 23 - Toxicidade hepática medida pela enzima TGO segundo os critérios do CTC. O eixo x indica o grau de toxicidade que varia de 0 (ausente) a 4 (mais intensa). O eixo y indica a porcentagem de cada grau de toxicidade. TGO = Transaminase glutâmico oxalacética.

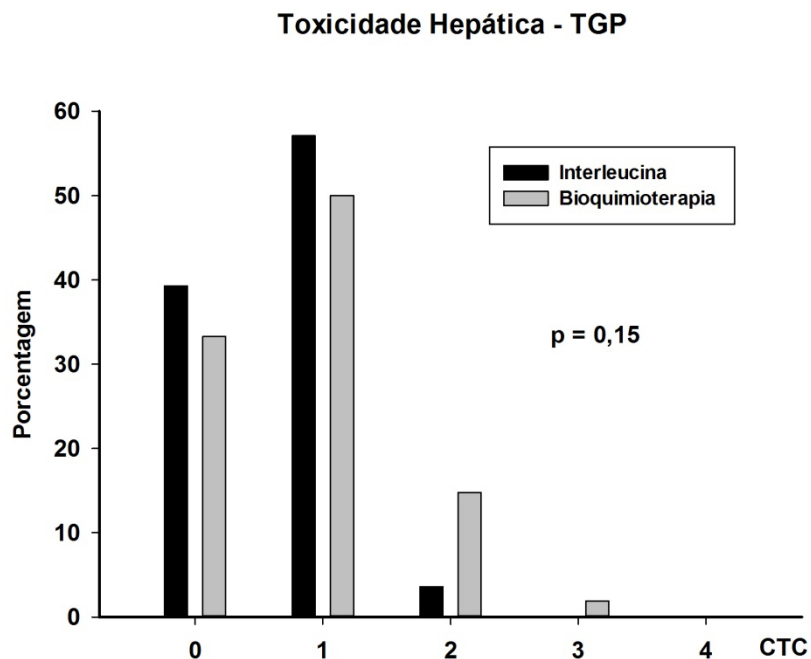


Figura 24 - Toxicidade hepática medida pela enzima TGP segundo os critérios do CTC. O eixo x indica o grau de toxicidade que varia de 0 (ausente) a 4 (mais intensa). O eixo y indica a porcentagem de cada grau de toxicidade. TGP = Transaminase glutâmico pirúvica.

A toxicidade medular foi significativamente maior sobre a série vermelha (hemoglobina) ($p = 0,04$) e branca (leucócitos) ($p < 0,01$) nos ciclos de Bioqt (Figuras 25 e 26). A toxicidade sobre as plaquetas é intensa, mas igual entre os tratamentos (Figura 27).

Toxicidade - Hemoglobina

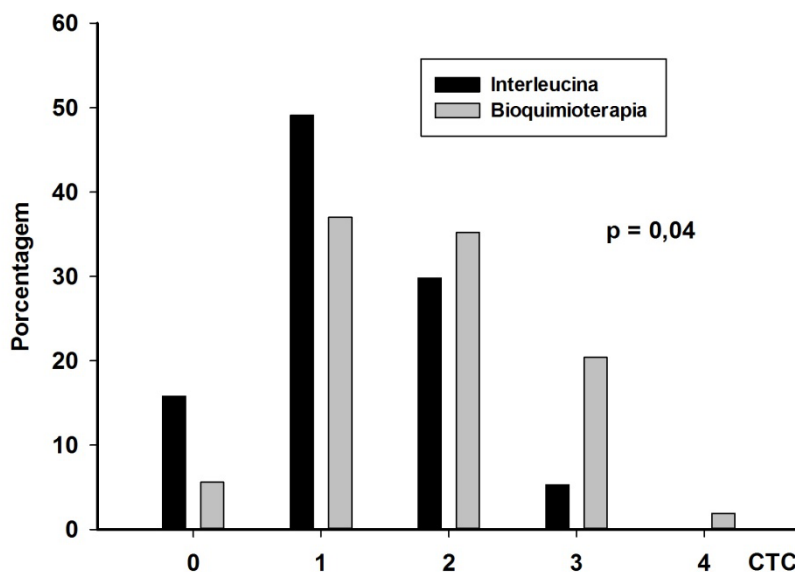


Figura 25 - Toxicidade medular medida sobre o nível de hemoglobina segundo os critérios do CTC. O eixo x indica o grau de toxicidade que varia de 0 (ausente) a 4 (mais intensa). O eixo y indica a porcentagem de cada grau de toxicidade.

Toxicidade - Leucócitos

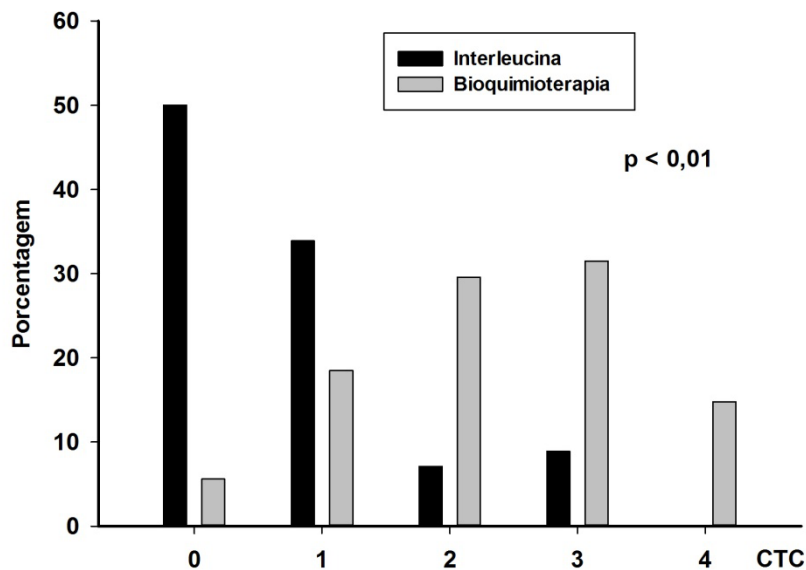


Figura 26 - Toxicidade medular medida sobre o nível de leucócitos segundo os critérios do CTC. O eixo x indica o grau de toxicidade que varia de 0 (ausente) a 4 (mais intensa). O eixo y indica a porcentagem de cada grau de toxicidade.

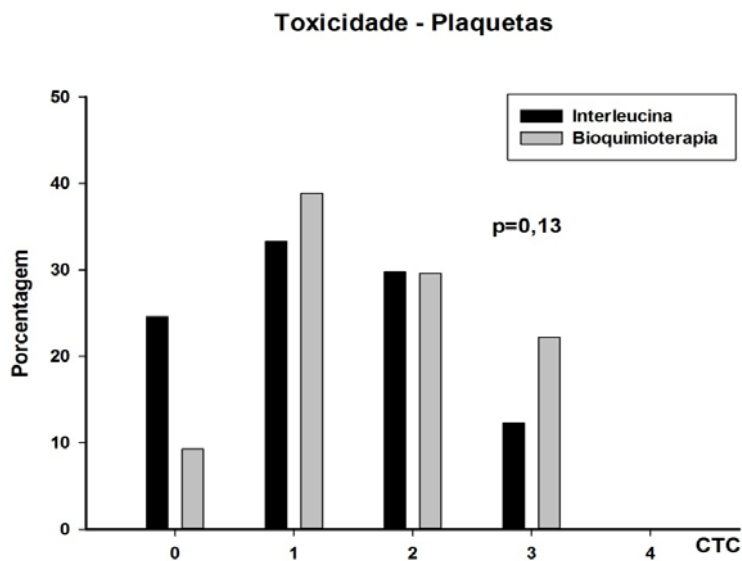


Figura 27 - Toxicidade medular medida sobre o nível de plaquetas segundo os critérios do CTC. O eixo x indica o grau de toxicidade que varia de 0 (ausente) a 4 (mais intensa). O eixo y indica a porcentagem de cada grau de toxicidade.

O tratamento com IL-2 AD causa significativamente mais toxicidade renal que a Bioqt (Figura 28).

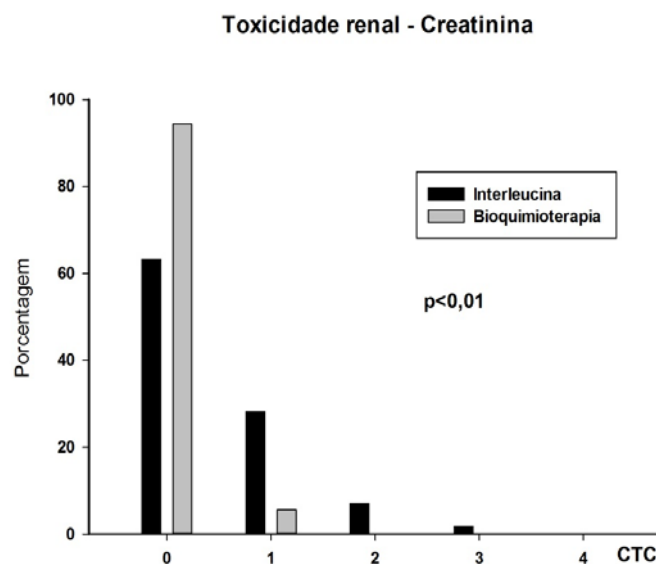


Figura 28 - Toxicidade renal medida pela creatinina sérica segundo os critérios do CTC. O eixo x indica o grau de toxicidade que varia de 0 (ausente) a 4 (mais intensa). O eixo y indica a porcentagem de cada grau de toxicidade.

Todas estas toxicidades estão resumidas na Tabela 2.

Tabela 2 - Toxicidade causada pelos ciclos de IL-2 AD e Bioqt.

	IL-2 AD	Bioqt	Diferença entre IL e Bioqt	p
Proteína C-reativa	↑	↑	Sim	<0,01
Creatinina	↑	↑	Sim	<0,01
Ureia	=	↓	Sim	<0,01
Sódio	↓	↓	Sim	<0,01
Potássio	=	=	Não	0,48
Fósforo	↓	↓	Sim	<0,01
Cálcio Iônico	↓	=	Não	0,85
Magnésio	↓	=	Sim	<0,01
Bilirrubina total	↑	=	Sim	<0,01
Bilirrubina direta	↑	=	Sim	<0,01
TGO	↑	↑	Sim	<0,01
TGP	=	↑	Sim	0,03
Gama-GT	↑	↑	Sim	<0,01
Leucócitos	=	↓	Sim	<0,01
Hemoglobina	↓	=	Sim	<0,01
Plaquetas	↓	↓	Sim	<0,01
Lactato	=	=	Sim	<0,01

4.5 ALTERAÇÕES DE SINAIS VITAIS DECORRENTES DA INFUSÃO DE IL-2 AD OU BIOQT

Não houve alteração significativa nas frequências respiratórias máximas, temperaturas máximas e frequências cardíacas máximas em nenhum dos dois tratamentos (Figuras 29 a 31).

Quando comparamos entre os dois tipos de tratamento, não houve diferença entre os tratamentos para as variações de frequência respiratória máxima ($p=0,11$), mas o tratamento com Bioqt induziu maiores temperaturas ($p<0,01$) e frequências cardíacas máximas ($p<0,01$) (Figuras 29 a 31).

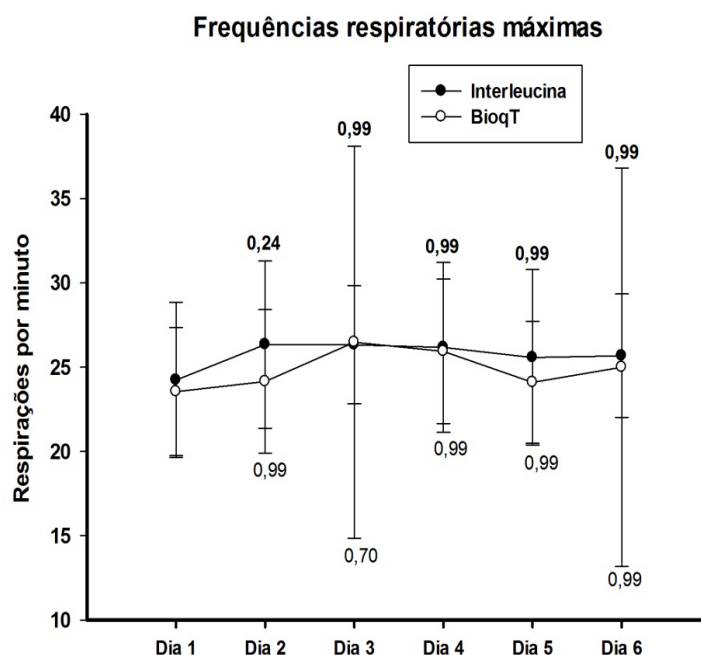


Figura 29 - Alterações nas frequências respiratórias máximas com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt. Os valores numéricos em negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de IL-2 AD e os valores sem reforço de negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de Bioqt.

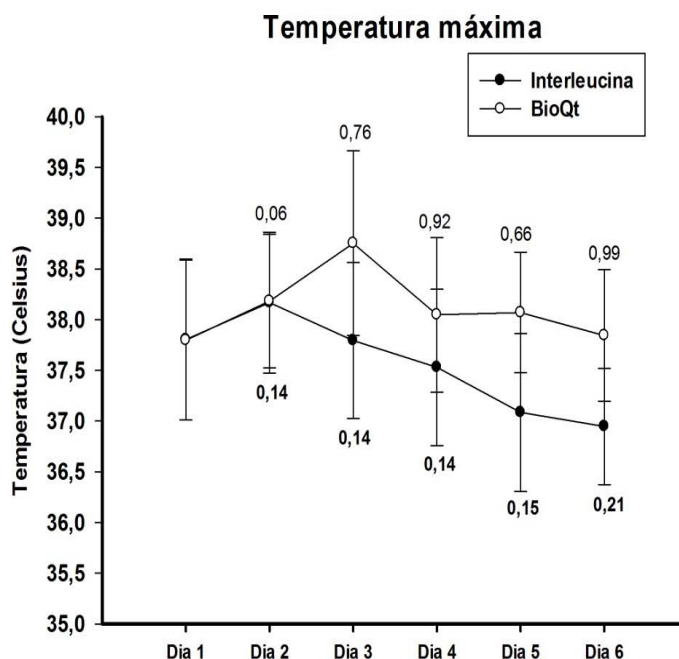


Figura 30 - Alterações nas temperaturas máxima com os ciclos de IL-2 AD ou BioQt. Os valores numéricos em negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de IL-2 AD e os valores sem reforço de negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de BioQt.

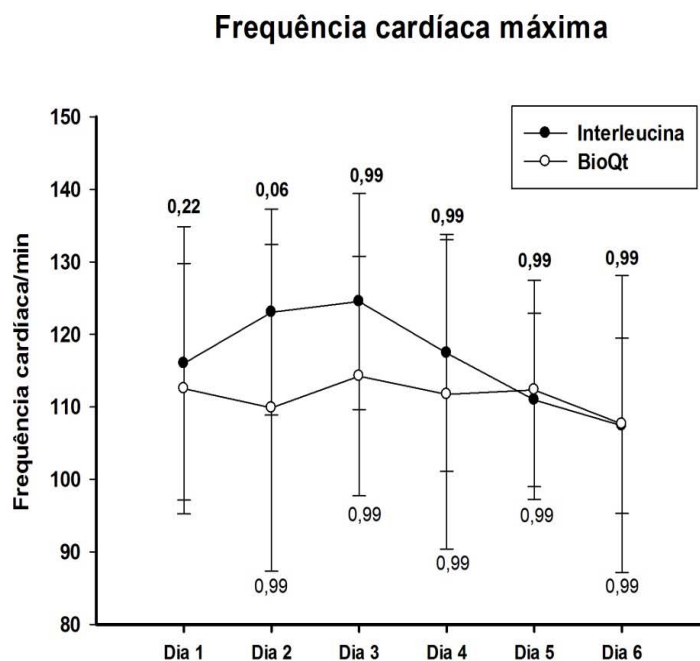


Figura 31 - Alterações nas frequências cardíacas máximas com os ciclos de IL-2 AD ou BioQt. Os valores numéricos em negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de IL-2 AD e os valores sem reforço de negrito indicam o valor de p para a comparação diária dos ciclos de BioQt.

4.6 EFEITOS COLATERAIS DECORRENTES DA INFUSÃO DE IL-2 AD OU BIOQT.

A partir do D3 o tratamento com Bioqt causou significativamente mais vômitos (Figura 32) e, a partir do D4, mais náuseas (Figura 33), respectivamente. A partir do D5 o tratamento com Bioqt causou significativamente mais perda de apetite (Figura 34). Exceto no D2 a ocorrência de diarreia foi igual entre os grupos (Figura 35). No D1 e D2 o eritema foi mais frequente no tratamento com IL-2 AD (Figura 36). Do D1 ao D3 a incidência de tremores foi maior no tratamento com IL-2 AD (Figura 37). A incidência de prurido (Figura 38), insônia (Figura 39) e fadiga (Figura 40) foram iguais entre os tratamentos.

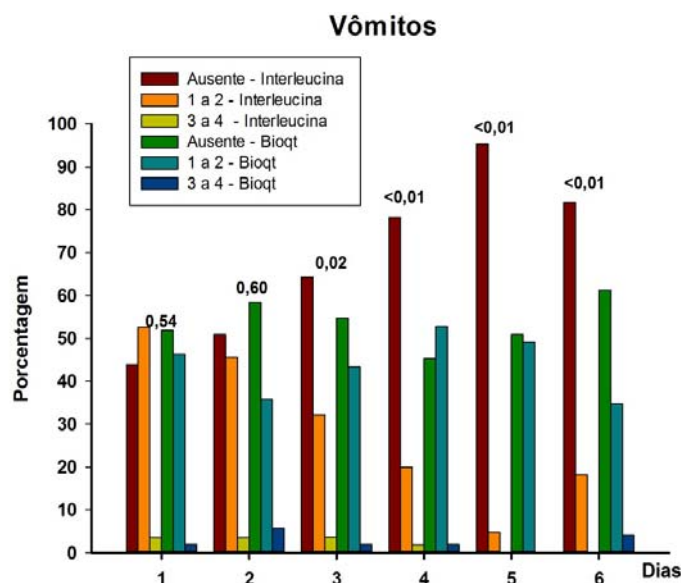


Figura 32 - Ocorrências de vômitos com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt. Os valores de p são o grau de significância entre as diferentes porcentagens de ocorrência do sinal/sintoma. 1-2 = ocorrência dos graus 1 a 2 do CTC do. 3-4 = ocorrência dos graus 3 a 4 do CTC.

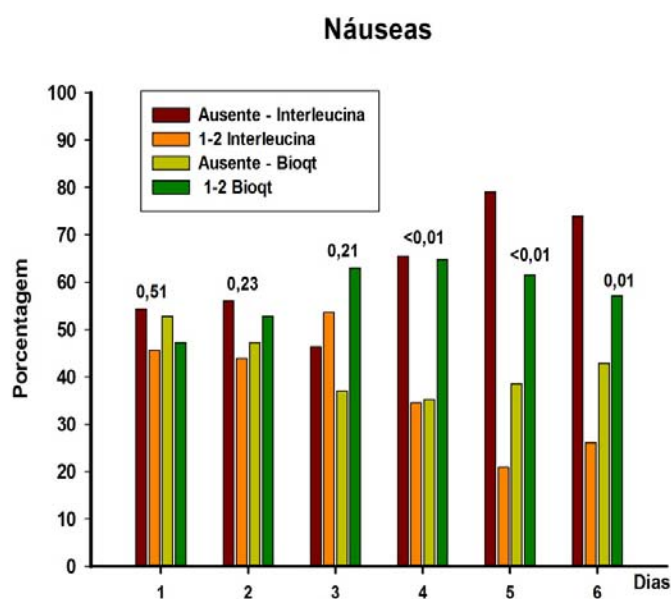


Figura 33 - Ocorrências de náuseas com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt. Os valores de p são o grau de significância entre as diferentes porcentagens de ocorrência do sinal/sintoma. Ausente= ausência de sinal e sintomas. 1-2 = ocorrência dos graus 1 a 2 do CTC. 3-4 = ocorrência dos graus 3 a 4 do CTC.

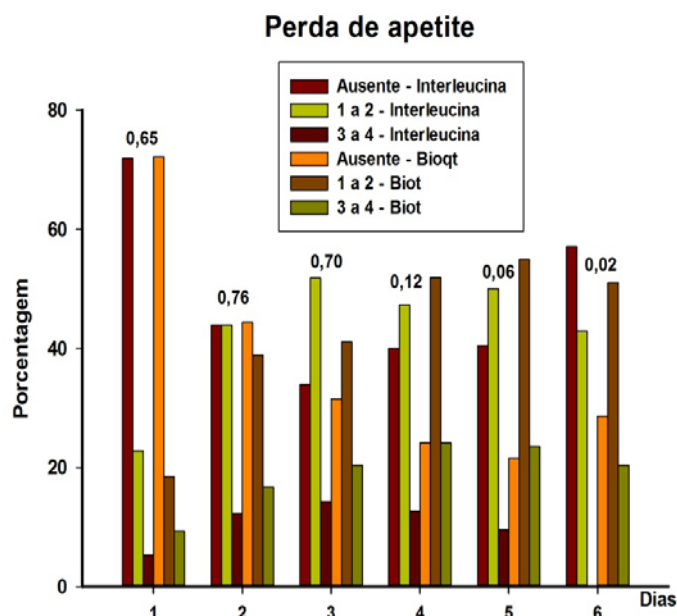


Figura 34 - Ocorrências de perda de apetite com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt. Os valores de p são o grau de significância entre as diferentes porcentagens de ocorrência do sinal/sintoma. Ausente= ausência de sinal e sintomas. 1-2 = ocorrência dos graus 1 a 2 do CTC. 3-4 = ocorrência dos graus 3 a 4 do CTC.

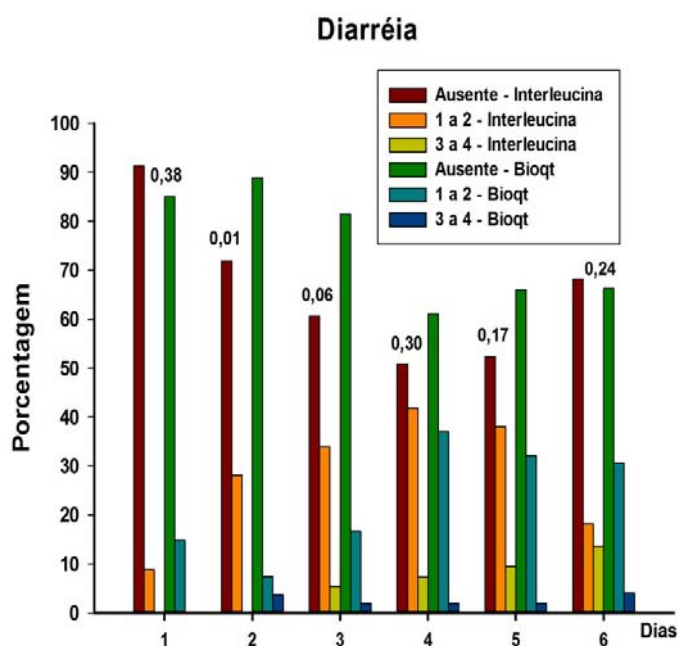


Figura 35 - Ocorrências de diarréia com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt. Os valores de p são o grau de significância entre as diferentes porcentagens de ocorrência do sinal/sintoma. 1-2 = ocorrência dos graus 1 a 2 do CTC. 3-4 = ocorrência dos graus 3 a 4 do CTC.

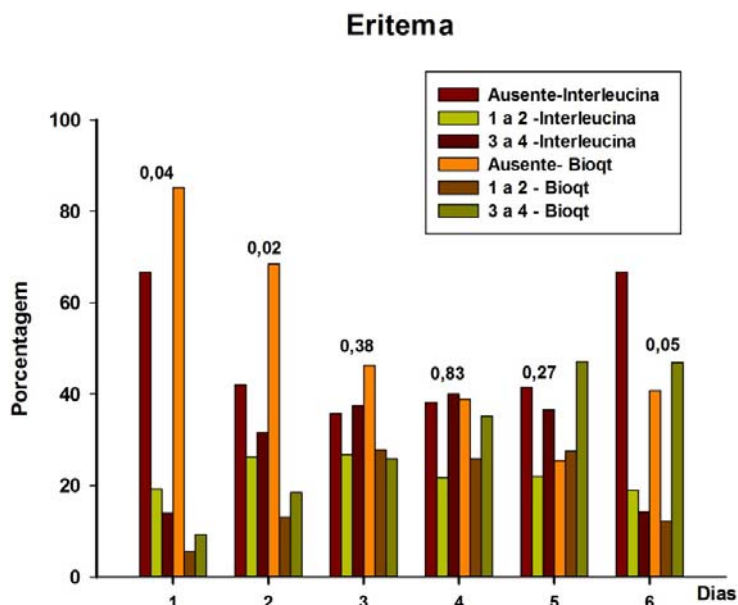


Figura 36 - Ocorrências de eritema com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt. Os valores de p são o grau de significância entre as diferentes porcentagens de ocorrência do sinal/sintoma. Ausente= ausência de sinal e sintomas. 1-2 = ocorrência dos graus 1 a 2 do CTC. 3-4 = ocorrência dos graus 3 a 4 do CTC.

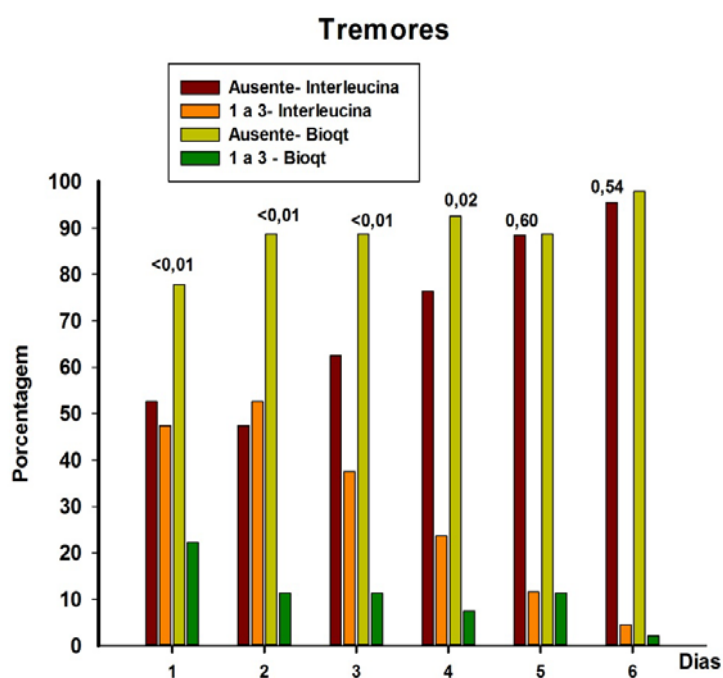


Figura 37 - Ocorrências de tremores com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt. Os valores de p são o grau de significância entre as diferentes porcentagens de ocorrência do sinal/sintoma. Ausente= ausência de sinal e sintomas. 1 a 3= ocorrência de grau segundo o CTC

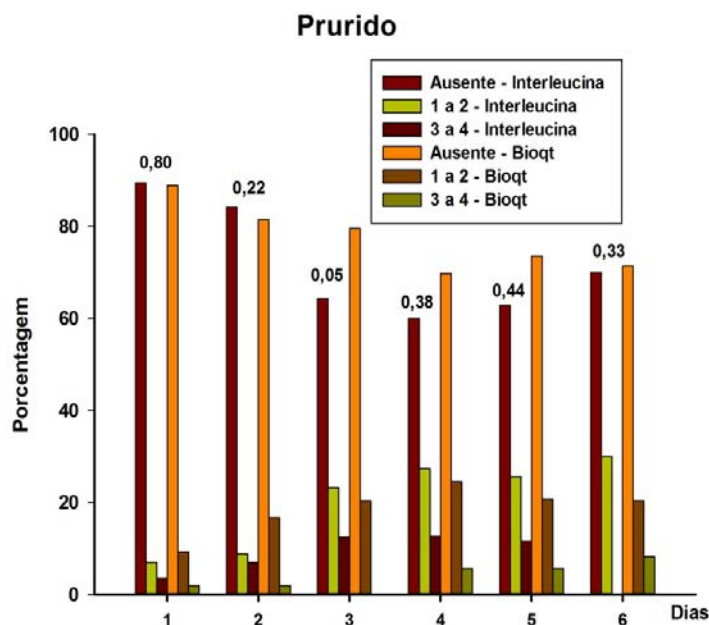


Figura 38 - Ocorrências de prurido com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt. Os valores de p são o grau de significância entre as diferentes porcentagens de ocorrência do sinal/sintoma. Ausente= ausência de sinal e sintomas. 1 a 2 = ocorrência dos graus 1 a 2 do CTC. 3 a 4 = ocorrência dos graus 3 a 4 do CTC.

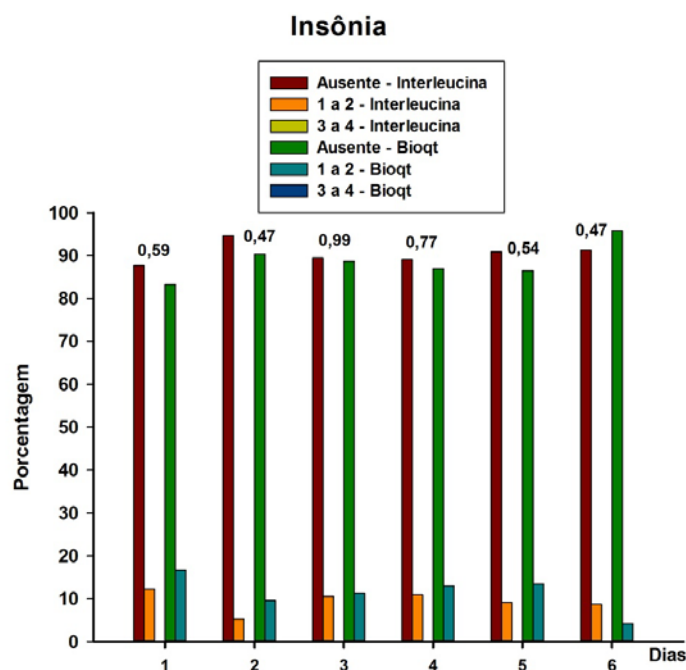


Figura 39 - Ocorrências de insônia com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt. Os valores de p são o grau de significância entre as diferentes porcentagens de ocorrência do sinal/sintoma. Ausente= ausência de sinal e sintomas. 1-2 = ocorrência dos graus 1 a 2 do CTC. 3-4 = ocorrência dos graus 3 a 4 do CTC.

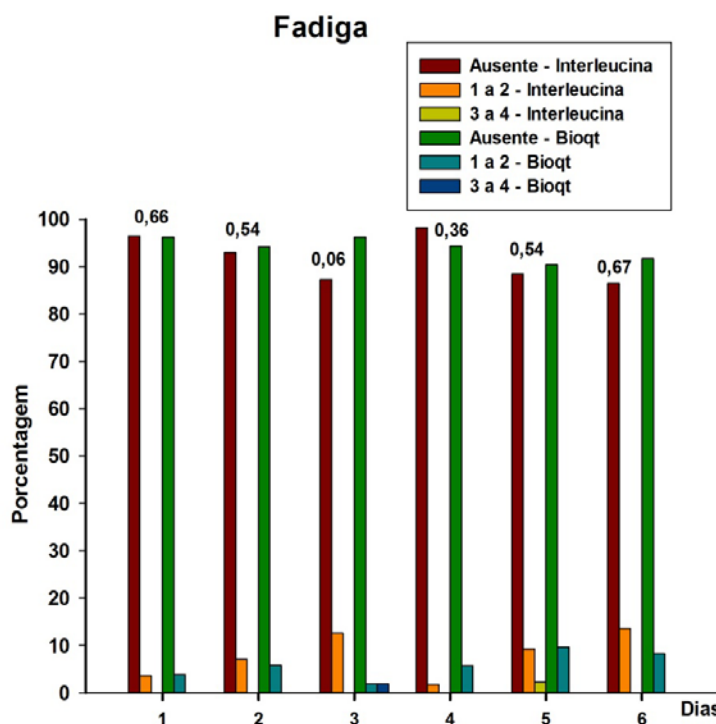


Figura 40 - Ocorrências de fadiga com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt. Os valores de p são o grau de significância entre as diferentes porcentagens de ocorrência do sinal/sintoma. Ausente= ausência de sinal e sintomas. 1-2 = ocorrência dos graus 1 a 2 do CTC. 3-4 = ocorrência dos graus 3 a 4 do CTC.

4.7 COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS AO TRATAMENTO COM IL-2 AD OU BIOQT

O tratamento com IL-2 AD levou a maior necessidade de noradrenalina (Figura 41). Em 37 ciclos de IL-2 AD (64.9%) foi necessário o uso de noradrenalina e em apenas 12 ciclos de Bioqt (24.5%) foi necessário o uso de noradrenalina ($p < 0,01$). No entanto, quando necessário a dose de noradrenalina usada foi igual entre os tratamentos ($p = 0,55$) (Figura 42 e Tabela 3). Nenhum paciente usou dopamina, dobutamina ou outra droga vasoativa.

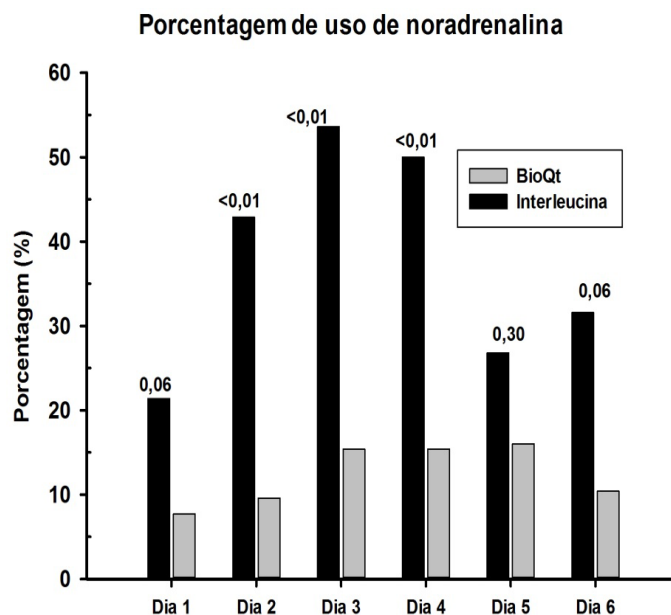


Figura 41 - Porcentagem do uso de noradrenalina com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt. Os valores de p são o grau de significância entre as diferentes porcentagens de uso da noradrenalina.

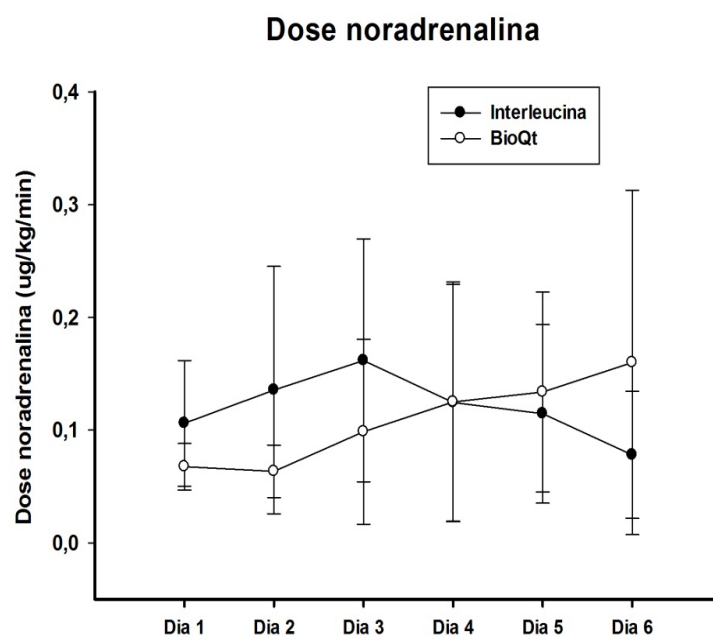


Figura 42 - Dose de noradrenalina com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt. Os valores de p são o grau de significância entre as dosagens de uso da noradrenalina.

A incidência de arritmia foi igual entre os tratamentos. Em 5 ciclos de IL-2 AD (8.8%) houve arritmia, enquanto em 2 ciclos de Bioqt (3.7%) houve arritmia ($p= 0.44$). A ocorrência de delirium também foi igual entre os grupos (Tabela 3).

A ocorrência de hemocultura e uroculturas positivas foi baixa e igual entre os tratamentos, bem como a porcentagem de uso de antibióticos empíricos (Tabela 3).

Apenas no D6 uma maior porcentagem de pacientes em tratamento com IL-2 AD necessitou de oxigenioterapia (Tabela 3 e Figura 43).

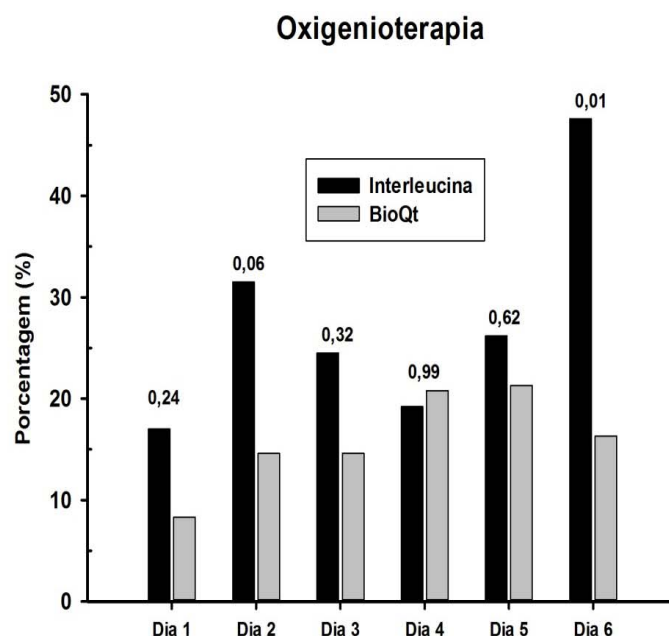


Figura 43 - Porcentagem do uso de oxigênio suplementar (oxigenioterapia) com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt. Os valores de p são o grau de significância entre as diferentes porcentagens de uso da oxigenioterapia.

O aumento de peso entre o D1 e D6 foi significativamente maior no tratamento com IL-2 AD ($p<0,01$) (Figura 44).

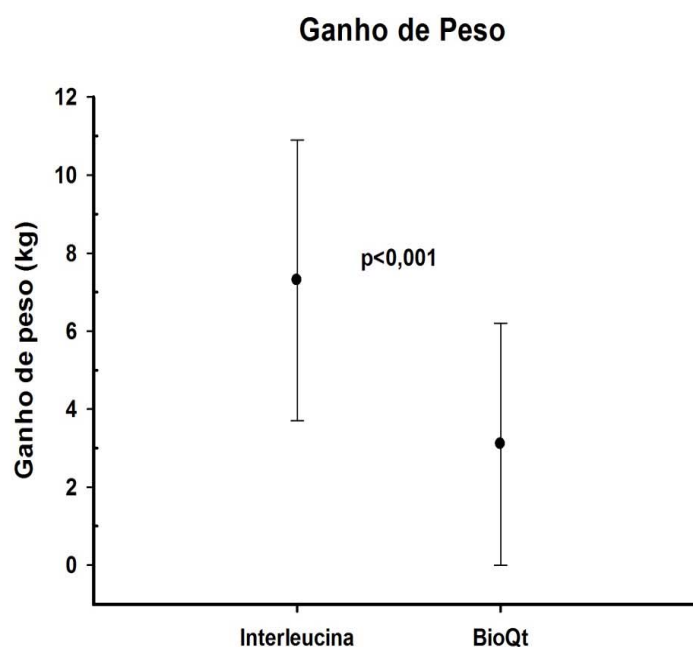


Figura 44 - Aumento de peso entre o D1 e D6 do tratamento com os ciclos de IL-2 AD ou Bioqt.

Tabela 3 - Complicações associadas ao tratamento com IL-2 AD ou Bioqt

	Total (n=111)	IL-2 AD (n=57)	Bioqt (n=52)	p
Uso de DVA (%)	49 (44,1)	37 (75,5)	12 (24,5)	<0,01
Dose média (ug/kg/min)	0,11 ± 0,07	0,12 ± 0,07	0,10 ± 0,07	0,30
Arritmia (%)	7 (6,3)	5 (8,8)	2 (3,7)	0,24
Delirium (%)	5 (4,5)	4 (7,0)	1 (1,9)	0,20
Hemocultura positiva (%)	2 (1,8)	2 (3,5)	0 (0)	0,26
Urocultura Positiva (%)	3 (2,7)	2 (3,5)	1 (1,9)	0,52
Antibiótico terapêutico (%)	16 (14,4)	8 (21,1)	8 (14,8)	0,27
Oxigenioterapia	41 (36,9)	28 (49,1)	13 (24,1)	0,01

DVA= droga vasoativa

4.8 SOBREVIDA

Durante o tratamento, nenhum paciente morreu na UTI ou no hospital.

4.8.1 Sobrevida

Para todos os pacientes, exceto um, o estado vital após 12 meses do início do tratamento foi conhecido. A sobrevida em 12 meses para os pacientes que receberam exclusivamente IL-2 AD foi significativamente maior que os pacientes que receberam exclusivamente Bioqt ou ambos tratamentos (Tabela 4).

A sobrevida geral dos pacientes que trataram-se exclusivamente com IL-2 AD foi significativamente maior que os pacientes tratados com Bioqt ou ambas ($p < 0,01$, log rank) (Figura 45).

Tabela 4 - Mortalidade

	IL-2 AD (n=13)	Bioqt (n=14)	Ambos tratamentos (n=5)	p
Óbito na UTI (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Óbito hospitalar (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Óbito em 12 meses (%)	1 (8,3)	11 (84,6)	3 (60)	<0,01
Sobrevida (meses)	28,9 ± 3,7	8,4 ± 1,5	10,6 ± 2,8	<0,01

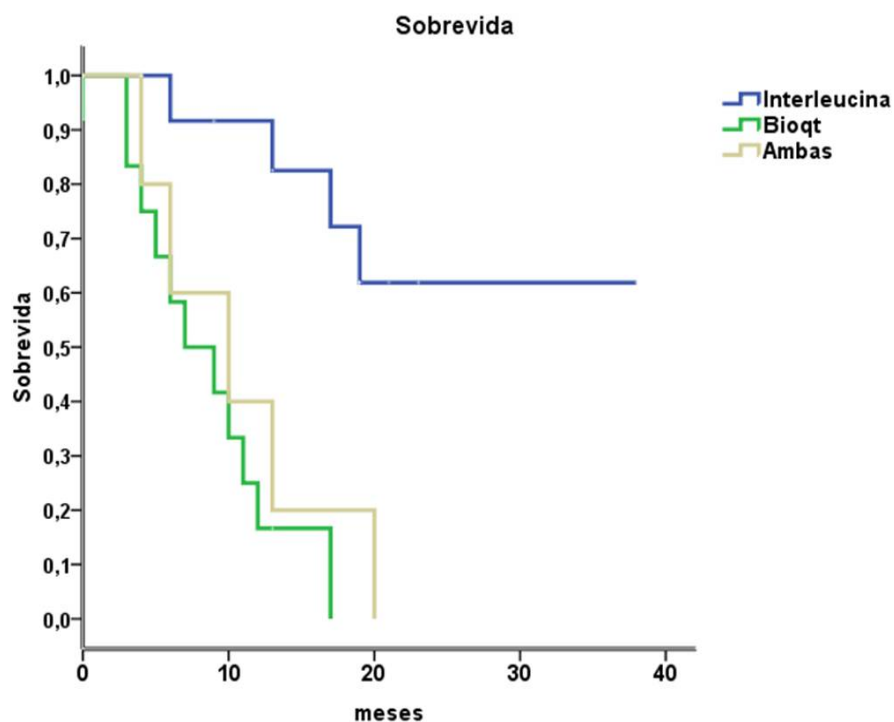


Figura 45 - Curva de sobrevida dos pacientes tratados apenas com IL-2 AD, apenas com Bioqt ou com ambos os tratamentos.

4.8.2 Fatores associados a sobrevida em 12 meses

Na análise univariada a única variável associada a sobrevida em 12 meses foi o tratamento com IL-2 AD ou Bioqt (Tabela 5).

Tabela 5 - Análise univariada dos fatores associados a mortalidade em 12 meses

	Vivo (n=15)	Óbitos (n=15)	p
Idade (anos)	48 ± 11	41 ± 9	0,08
Masculino (%)	7 (46,7)	8 (53,3)	0,50
Índice de massa corpórea	28,7 ± 5,1	26,7 ± 1,1	0,26
Tempo do diagnóstico até tratamento	16,2 ± 17,0	23,6 ± 22,1	0,35
<i>Tratamento prévio</i>			
Quimioterapia	6 (31,7)	2 (13,3)	0,11
Radioterapia	3 (42,9)	4 (57,1)	0,50
Metástase ao diagnóstico	9 (45,0)	11 (55,0)	
<i>Tipo de tratamento</i>			<0,01
IL-2 AD	11 (91,7)	1 (8,3)	
Bioqt	2 (15,4)	11 (84,6)	
IL-2 AD+Bioqt	2 (40,0)	3 (60,0)	

Na análise de regressão logística com correção para idade e quimioterapia prévia, a única variável associada a mortalidade continuou sendo o tratamento com Bioqt ($p=0,02$) ($p=0,61$ para teste de Hosmer e Lemeshow).

4.9 TOLERÂNCIA AO TRATAMENTO

Ao todo 58 ciclos não foram tolerados. No tratamento com IL-2 AD, 8,8% dos ciclos tiveram a dose reduzida contra 18,5% do tratamento com Bioqt ($p= 0,17$). No entanto, os ciclos de IL-2 AD precisaram ser interrompidos 93% das vezes contra 14,8% dos ciclos de Bioqt ($p < 0,01$). Quando precisaram ser interrompidos, os ciclos de IL-2 AD e Bioqt foram

interrompidos sempre ao redor do D4 ($4,0 \pm 0,9$ dias x $4,1 \pm 0,6$ dias, respectivamente; $p = 0,71$).

Com a maior interrupção apenas 62,7% das doses programadas de IL-2 AD foram administradas, enquanto 97,0% das doses de Bioqt foram administradas ($p < 0,01$) (Tabela 6).

Dos poucos ciclos de Bioqt que não foram tolerados, as principais causas foram a toxicidade hepática (45,5%) e medular, principalmente a plaquetopenia (36,4%). Nenhum paciente recebendo Bioqt solicitou a redução ou suspensão do ciclo. Quase todos os ciclos de IL-2 AD tiveram que ser reduzidos ou suspensos, principalmente por instabilidade hemodinâmica (51,1%) ou recusa do paciente (25,5%).

As causas de intolerância foram significativamente diferentes entre os ciclos de Bioqt e IL-2 AD ($p < 0,01$) (Tabela 6).

Tabela 6 - Tolerância aos ciclos de IL-2 AD e Bioqt

	Total (n=111)	IL-2 AD (n=57)	Bioqt (n=54)	p
Ciclos prescritos	111	57	54	
Doses prescritas	1068	798	270	
Doses recebidas	761 (71,3%)	500 (62,7%)	261 (97,0%)	<0,01
Ciclos com necessidade de reduzir a dose (%)	15 (13,5)	5 (8,8)	10 (18,5)	0,17
Dia do ciclo de redução da dose	1,9 ± 1,1	2,8 ± 0,8	1,4 ± 1,0	0,02
Ciclos interrompidos (%)	61 (55,0)	53 (93,0)	8 (14,8)	<0,01
Dia de suspensão do ciclo	4,0 ± 0,9	4,0 ± 0,9	4,1 ± 0,6	0,71
Motivos da intolerância	(n=58)	(n=47)	(n=11)	< 0,01
Recusa do paciente	12 (20,7)	12 (25,5)	0 (0)	
Instabilidade hemodinâmica	26 (44,8)	24 (51,1)	2 (18,2)	
Toxicidade hepática	8 (13,8)	3 (6,4)	5 (45,5)	
Toxicidade renal	4 (6,9)	4 (8,5)	0(0)	
Toxicidade medular	5 (8,6)	1 (2,1)	4 (36,4)	
Toxicidade gastrointestinal	3 (5,2)	3 (6,4)	0 (0)	

Intolerância definida como necessidade de reduzir a dose ou interromper o ciclo.

4.9.1 Fatores de risco para tolerância

Na análise univariada as variáveis associadas a tolerância foram o tipo de tratamento (Bioqt ou IL-2 AD), o índice de massa corporal e o ganho de peso (Tabela 7).

Tabela 7 - Análise univariada dos fatores de risco associados a tolerância.

	Tolerou (n=42)	Não tolerou (n=69)	p
Idade (anos)	44 ± 11	45 ± 11	0,60
Masculino (%)	19 (33,3)	23 (42,6)	0,21
Índice de massa corporal	24,9 ± 4,4	27,6 ± 5,0	<0,01
Tratamento prévio			
Quimioterapia	10 (26,4)	28 (73,7)	0,05
Tipo de tratamento			<0,01
IL-2 AD	4 (7,0)	53 (93,0)	
Bioqt	38 (70,4)	16 (29,6)	
Ganho de peso (kg)	3,8 ± 3,3	6,1 ± 4,0	<0,01

Na análise de regressão logística com correção para idade, sexo, quimioterapia prévia, ganho de peso e índice de massa corpórea, a única variável associada a não tolerância foi o tratamento com IL-2 AD ($p<0,01$) ($p=0,70$ para teste de Hosmer e Lemeshow).

5 DISCUSSÃO

5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS

Mesmo não havendo diferença significativa entre as medianas de idade dos pacientes tratados com IL-2 AD com Bioqt, podemos observar que esses últimos estão mais próximos dos 40 anos e os de IL-2 AD mais próximos dos 50 anos e talvez isso justifique a diferença significativa entre os pesos e Índices de Massa Corpórea (IMCs), que posteriormente observamos que é um fator prognóstico para a tolerância ao tratamento. BARRIA e AMIGO (2006) mostraram que na população latino-americana, incluindo o Brasil, existe a tendência de aumento gradativo do IMC após os 40anos. MATSUDO et al. (2002) e REGO et al. (2013) também encontraram a mesma tendência em estudos exclusivos com a população brasileira. Provavelmente estamos observando essa tendência em nossos pacientes.

A mediana das idades ao redor de 45 anos corrobora a incidência do melanoma no adulto jovem e de meia idade (ARMSTRONG 2004) e é similar ou até mesmo abaixo das encontradas em estudos realizados para tratamento do melanoma metastático, como HOFFMANN et al. (1998) que encontrou mediana de 56 anos, LEGHA et al. (1996) com medianas de 46, 45 e 42 anos, PHAN et al. (2001) e MINOR (2009) com medianas de 51 anos, entre outros (ATKINS et al. 1999; MIDDLETON et al. 2000; BAJETTA et al. 2006). O fato de termos uma população com uma mediana de idade

mais baixa pode ser o reflexo da expectativa de vida no Brasil que em 2005 era de 68,4 e 75,9 respectivamente para homens e mulheres (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE 2013), ainda baixa em relação aos países de origem dos estudos (USA, Europa e Austrália), e da dificuldade de acesso dos adultos idosos aos serviços de saúde a tempo de realizar tratamento.

A predominância do sexo masculino ainda que não significativa em nosso estudo, reflete o que acontece em todas as populações dos estudos já citados e ainda os realizados por ROSENBERG et al. (1999) que encontrou a incidência em homens quase o dobro da mulheres..

5.2 TOXICIDADE CAUSADA PELOS CICLOS DE IL-2 AD E BIOQT

As modificações dos estudos fase III de ETON et al. (2002) realizadas na tentativa de minimizar as toxicidades apresentadas nos estudos de fase II desenvolvidos por MCDERMOTT et al. (2000), foram:

1. Uso de antibióticos profiláticos (ciprofloxacina ou cefalexina) do D1 ao D14;
2. Remoção imediata do cateter venoso central após cada ciclo;
3. Diminuição da dose de Vimblastina;
4. Introdução do fator de estimulação dos granulócitos;
5. Introdução de terapia antiemética mais agressiva;
6. Administração de no máximo 4 doses.

Além de critérios bem definidos para modificação de cada dose dependendo da toxicidade apresentada. Essas modificações não impediram a alta toxicidade hematológica (neutropenia febril= 64%), as infecciosas (bacteremia= 49%) e nem as hemodinâmicas (hipotensão = 39%). O mais surpreendente foi a toxicidade no sistema nervoso central, uma vez que o tratamento não ultrapassa a barreira hematoencefálica. Os resultados foram considerados desapontadores em relação aos conseguidos nos estudo de fase II, em que a resposta foi de 64%(20% de resposta completa) contra os 48% de resposta (20% de resposta completa) encontrados nos de fase III.

A toxicidade da Bioqt foi mais grave, especialmente quanto aos efeitos hematológicos. A neutropenia foi complicada pela febre e com necessidade de antibióticos em 44 pacientes (71%). Infecção ocorreu em 20 pacientes (32%) e dois morreram de choque séptico (LEGHA et al. 1996). Ambas mortes ocorreram no último dia da Bioqt e na presença de neutropenia febril grave.

Quando falamos em toxicidade à IL-2 AD, podemos citar a análise de 270 pacientes tratados entre 1985 e 1993, realizado por ATKINS et al. (1999) e baseada em 8 estudos. Os eventos observados foram similares aos relatados por FYFE et al. (1995) e as toxicidades mais graves foram: hipotensão grau 3 (44%); das gastrointestinais: vômitos grau 3 (34%); diarreia grau 3 (29%); renal: oligúria grau 3 (30%); das hematológicas grau 3 (16%), das constitucionais: febre grau 3(18%). No entanto, quase todas as toxidades foram rapidamente revertidas, num padrão similar ao encontrado em nosso estudo.

PHAN et al. (2001) também encontrou hipotensão grau 3 e 4, seguida de taquicardia, arritmia, miocardite ou níveis de enzimas cardíacas anormais, insuficiência respiratória, oligúria, diarreia, distúrbios neurológicos e mentais.

Comparado aos estudos citados acima, em nosso estudo, quanto à toxicidade hematológica a leucopenia foi frequente chegando a índices maiores que 50%, seguida da anemia (grau 3 e 4) e da plaquetopenia (grau 3). Todas por efeito principal da mielossupressão quimioterápica, bem evidenciadas quando analisamos os resultados por dia de ciclo, em que desde o D1 os níveis de leucócitos, plaquetas e hemoglobina decorrentes do tratamento pela Bioqt estão abaixo dos níveis dos tratados pela IL-2 AD. A leucopenia representa melhor a mielossupressão causada principalmente pela vimblastina, uma vez que a partir do D4 tem queda significativa. Importante analisar a queda significativa no D5 da hemoglobina no tratamento com IL-2 AD que pode ser mais resultante da hemodiluição decorrente da ressuscitação volêmica, do que dos efeitos de mielossupressão. A toxicidade hematológica na Bioqt é cumulativa e é comum observar-se trombocitopenia e leucopenia no D5, e isso é atribuído aos efeitos dos componentes do regime bioterápico, que tendem a ser resolvidos rapidamente (BUZAID e ATKINS 2001).

A toxicidade hematológica não foi significante para a presença de infecção, nas duas opções de tratamentos, como observados na Tabela 3. O uso de antibiótico profilático e a retirada do cateter venoso central imediatamente após o término do ciclo ou a substituição pelo cateter venoso

central com inserção periférica devem ter contribuído para os baixos índices de infecção de corrente sanguínea na IL-2 AD (3,5%) e Bioqt (0%). O'DAY et al. (1999) encontrou 42% de incidência de infecção, a grande maioria relacionada ao cateter venoso central nos pacientes que saíram do hospital com o cateter. Portanto a remoção após os 5 dias de cada ciclo de tratamento é a melhor estratégia para reduzir infecção em pacientes que recebem Bioqt. Em um estudo, as infecções foram relatadas em 15% dos pacientes e as infecções com risco de vida e sepsis em 3% (ATKINS et al. 1999). Nessa série seis dos 270 pacientes (2,2%) morreram em decorrência da toxicidade do tratamento com IL-2 AD. A sepse bacteriana foi a principal causa das mortes em todos os casos. Nenhum desses pacientes recebeu profilaxia antibiótica durante o tratamento com IL-2 AD. Nenhuma morte relacionada ao tratamento ocorreu nos 88 pacientes tratados após 1990, quando a profilaxia antibiótica foi introduzida para os pacientes tratados com IL-2 AD.

A deleção da conjugação quimioterápica (CVD) pode ser observada também na toxicidade hepática. Apesar de haver aumento de TGO para ambos os tratamentos, percebemos que há aumento estatisticamente significativo para os tratados com Bioqt (Figuras 11 e 12), e que em conjunto com os resultados mostrados na Figura 13 (gama-GT) tem aumento significativo a partir do D6, evidenciando a lesão hepática. É a gama-GT que evidencia a severidade em grau 3 da toxicidade hepática em mais de 40% dos tratados com Bioqt.

LEGHA et al. (1996) mostrou que 42% dos pacientes tratados com Bioqt experimentaram o grau mais grave de toxicidade hepática, sem discriminar qual a(s) enzima(s) alterada(s). Já HOFMANN et al. (2007) encontrou 16% de elevação das transaminases. Nos dados de FLAHERTY et al. (2001) apenas 3% dos pacientes tiveram aumento das transaminases com o regime de Bioqt diferenciado com administração sub cutânea do IFN-2 α e IL-2 AD.

Nos tratamentos com IL-2 AD, ATKINS et al. (1999) encontrou apenas 2% de aumento das bilirrubinas grau 4, considerando que esses níveis não foram doses limitantes e não lideraram a disfunção hepática. O resultado similar foi encontrado por MIDDLETON et al. (2007) em estudo que associou IL-2 AD com IFN-2 α , foi de 2% de alterações hepatobiliar em grau 3.

Nossos resultados para toxicidade hepática estão compatíveis com os da literatura (MINCIS e MINCIS 2007), incluindo aqui os resultados mostrados na Figura 22, com aumento da bilirrubina para o tratamento com IL-2 AD e os da figura 9 com aumento crescente e significativo à partir do D3.

Um estudo mostrou que em pacientes submetidos a Bioqt, as mais comuns toxicidades foram náuseas, vômitos e febre (HOFMANN et al. 2007). Anorexia, náusea e vômitos ocorrem quase que universalmente em pacientes que recebem Bioqt. Muitos pacientes também experimentam diarreia. Náuseas e vômitos ocorrem em muitos pacientes apesar das altas doses de antagonista do receptor 5HT3. Os vômitos são mais intensos no D1 dia, quando a DTIC é administrada. Náuseas e vômitos que persistem de

3 a 7 dias após administração da cisplatina, também são comuns (BUZAID e ATKINS 2001). No tratamento com IL-2 AD, náuseas, vômitos e diarreia também foram comuns, mas efeitos adversos gastrointestinais com risco de vida foram raros (ATKINS et al. 1999).

Nossos resultados (Figuras 21 a 24) estão concordantes com os descritos acima, considerando que falaremos da febre posteriormente. Com efeito, a toxicidade gastrointestinal é mais experimentada pelos pacientes de Bioqt, em todos os dias dos ciclos. Um dado preocupante na prática clínica é a presença de grau 3 e 4 nos dois tratamentos, sendo em sua maioria, para os de Bioqt, por efeito acumulativo da administração da CVD, percebido também pela presença de diarreia à partir do D1 até o D6, apesar de que nesse item os pacientes de IL-2 AD apresentaram grau 3 e 4 à partir do D3 com crescente aumento.

Os pacientes que experimentaram anorexia e náuseas tiveram importante perda de peso (LEGHA et al. 1996). Em nossa instituição observamos um efeito contrário com o ganho de peso, provavelmente decorrente da intervenção clínica, medicamentosa e volêmica realizada pelos intensivistas e oncologistas na tentativa de manter a homeostase do organismo e a tolerância ao tratamento.

As mesmas condutas medicamentosas para controle dos efeitos colaterais estavam disponíveis para os dois tratamentos; portanto, o efeito relacionado aos vômitos, náuseas e perda de apetite são realmente os decorrentes da administração de CVD, são persistentes e somam-se às consequências da toxicidade hepática.

Significantes elevações ocorrem na creatinina sérica em aproximadamente 5 a 10% dos pacientes que recebem Bioqt. No entanto, a elevação da creatinina durante a terapia de IL-2 AD não traz grande preocupação porque é principalmente pré-renal e rapidamente reversível (GULERIA et al. 1994; BUZAID e ATKINS 2001). A nefrotoxicidade tem sido associada a pico plasmático de platina maior que 6 mcg/ml (obtido 5 minutos após infusão intravenosa de cisplatina). Danos aos túbulos renais podem ser evidentes até a segunda semana após a administração da dose. Hidratação adequada e produção urinária devem ser mantidas antes e por 24 horas após a dose para evitar nefrotoxicidade (BITTENCOURT 2012). Portanto, o efeito nefrotóxico da Bioqt é atribuído mais a cisplatina do que na interleucina-2 que é administrada em baixas doses e continuamente. A monitorização do balanço hídrico é essencial para a profilaxia da toxicidade renal, entre outras. Em nossa UTI o débito urinário é medido à cada 2hs e é monitorizado continuamente para sinais de desequilíbrio, à fim de realizarmos pronta intervenção. Essas medidas, conseguiram controlar a toxicidade renal em relação a creatinina com maior eficácia na Bioqt (Figura 28).

Outras desordens de eletrólitos também podem acontecer. Hiponatremia leve acontece em quase todos os pacientes e é resultante do efeito dilucional da administração de volume. Já a hipomagnesemia moderada a grave é atribuída ao efeito deletério do sal induzido pela cisplatina (BUZAID e ATKINS 2001). No estudo atual, para a hipomagnesemia, os efeitos deletéricos ocorreram para ambos os

tratamentos e uma minoria chegam ao grau 3 e 4. Em decorrência da monitorização contínua desses eletrólitos, realizamos a pronta reposição dos mesmos, e mesmo assim, alguns pacientes experimentam grau 3 e 4 para hipomagnesemia e ainda hipofosfatemia em grau 3 e 4, sem diferença estatística para os dois tratamentos. O efeito dilucional das reposições de fluidos e volemia provavelmente teve impacto nesses níveis séricos.

A toxicidade constitucional em Bioqt inclui febre e fadiga, frequentemente associadas com calafrios e mialgia. Este complexo de sintomas é chamado em algumas vezes como “*flu-like-syndrome*”, ou seja, síndrome gripal. No estudo de LEGHA et al. (1996), a maioria dos pacientes tratados com Bioqt experimentaram extrema fadiga e LEGHA et al. em 1998 mostrou que todos os pacientes de Bioqt experimentaram febre, tremores, mialgia e mal-estar, a denominada síndrome gripal. No primeiro dia, a febre pode alcançar temperaturas altas como 39 a 40°C. Nos dias seguintes a febre foi mais baixa e o calafrio tornou-se menos frequente. No entanto, o padrão da febre é muito variável. O mal estar aumenta porque os efeitos da IL-2 AD e do IFN- α são cumulativos, alcançando seu pico nos D5 e D6 podendo chegar até a segunda semana após a administração (BUZAID e ATKINS 2001). Em um estudo recente, os sintomas constitucionais alcançaram picos até 4h após cada dose de IL-2 AD e a intensidade aumentou enquanto a terapia continuou. Pré-medicação com paracetamol ou anti-inflamatório não esteroide minimizaram a gravidade desses sintomas (POUST et al. 2013).

No estudo atual, as medidas profiláticas (hidratação e anti-eméticos) fazem parte dos protocolos dos dois tratamentos. Estas medidas

minimizaram, mas efetivamente não os impediram de aparecerem. A fadiga ocorreu em baixa proporção para os dois tratamentos. Devido a dificuldade dos pacientes e profissionais diferenciarem mal estar de fadiga, fizemos a junção dos dois sob o nome de fadiga. Não relatamos mialgia pela baixa queixa desse efeito. A febre como anteriormente anotado, apresentou grande variação de padrões. No tratamento com Bioqt é perceptível a influência da interleucina-2 no pico da elevação da temperatura que ocorre à partir do D2 (Figura 30), confirmando a potencialização desta alta pela junção da dacarbazina e da interleucina-2, mesmo que em dose contínua. O mesmo efeito da interleucina-2 acontece sobre a temperatura no tratamento com IL-2 AD, elevando a temperatura desde o D1 (Figura 30).

As altas temperaturas que acontecem nos dois tratamentos são preocupantes porque podem indicar infecção. No estudo atual, 8 pacientes tratados com IL-2 AD utilizaram antibióticos terapêuticos (21,1%) (Tabela 3), e desses, 4 tiveram cultura positiva. No nosso estudo percebemos que o uso de antibioticoterapia terapêutica foi pequeno.

A PCR é produzida pelos hepatócitos na resposta de fase aguda do organismo frente a alguma inflamação ou infecção, sendo sua secreção regulada por citocinas, principalmente a interleucina seis (IL-6). Esta proteína é empregada no diagnóstico de necrose aguda, infecções bacterianas e processos inflamatórios (LIMA et al. 2002). A PCR é um marcador bioquímico inespecífico de inflamação e sua quantificação contribui para a classificação de doenças orgânicas e para o monitoramento da resposta ao tratamento de infecções e inflamações (HIRSCHFIELD e

PEPYS 2003). Os altos níveis séricos de PCR alcançados pelo tratamento IL-2 AD (Figura 1) são decorrentes do estado inflamatório que esse tratamento produz no organismo. A mensuração diária da PCR é um fator importante na elaboração das condutas e que, não fosse a expertise dos intensivistas, levaria ao julgamento de maiores índices infecciosos, ou da utilização indiscriminada de antibioticoterapia. WANG e SUN (2009) mostraram a correlação entre os altos níveis da PCR e a progressão da lesão metastática, justificando que o ambiente inflamatório é importante para tal. Nós não medimos resposta tumoral, mas os nossos resultados de sobrevida em relação ao tratamento com IL-2 AD não demonstraram essa progressão.

Na prática clínica observamos que este estado inflamatório agudo juntamente com o estado febril causam grande mal estar, pouco relatado, mas existente. Parecia-nos um forte fator de risco para a tolerância, o que, discutiremos mais adiante.

As consequências desta grave inflamação são fundamentais nas toxicidades hemodinâmicas e cardiovasculares.

Os dois tratamentos mantém medianas altas para a frequência cardíaca e esses valores não estão associados a elevação da temperatura (Figuras 30 e 31). Outro reflexo desta inflamação é a hipotensão que é um importante fator complicador para os dois tratamentos. Os pacientes tratados com IL-2 AD, tiveram necessidade do uso de noradrenalina em mais de 50% dos ciclos no D3 e D4. Hipotensão ocorre em 50-70% dos pacientes tratados com IL-2 AD , porque o óxido nítrico liberado das células endoteliais,

produzem vasodilatação e um aumento da permeabilidade vascular, essencial para a diminuição da resistência vascular (SCHWARTZENTRUBER et al. 2001; POUST et al. 2013). O mesmo processo acontece com os tratados com Bioqt (MONCADA e HIGGS 1993; BUZAID e ATKINS 2001).

Apesar de BUZAID e ATKINS (2001) indicarem a dopamina como a melhor estratégia terapêutica para melhorar a diurese, em nosso serviço conseguimos melhores resultados com a utilização da noradrenalina para controle dos efeitos da inflamação e instabilidade hemodinâmica.

O extravasamento capilar é comum. Com isto, edema periférico e ganho de peso, em geral de 5 a 10 kg, são comuns (BUZAID e ATKINS, 2001). Devemos lembrar que esse ganho de peso ocorre rapidamente entre 3 a 6 dias após o início do ciclo, trazendo muito desconforto para os pacientes. O ganho de peso é um complicador por aumentar a sensação de mal estar. Infelizmente na nossa UTI, a notificação de mal estar não é sistemática, passando a ser subjetiva e sua anotação é eventual. Outro reflexo do extravasamento capilar é o edema, que tem repercussão pulmonar com desconforto respiratório e necessidade de oxigenioterapia, que no nosso estudo foi mais frequente nos tratados com IL-2 AD, mas que ocorre para dois tratamentos desde o primeiro dia do ciclo. As intervenções clínicas profiláticas com uso de diuréticos e máscara com pressão positiva, provavelmente impediram o uso de ventilação mecânica nesses casos.

5.3 FATORES DE RISCO E TOLERÂNCIA

A razão da intolerância a ambos os tratamentos não tem causa única. No estudo atual observamos que as toxicidades, efeitos adversos e complicações da Bioqt não foram suficientes para a decisão da interrupção definitiva de um ciclo de tratamento. O mesmo não aconteceu com o tratamento com IL-2 AD que teve de ser interrompido ou reduzido em quase todos os ciclos. O tratamento com IL-2 AD é tão pouco tolerável que poderíamos acreditar que não produziria prolongamento na sobrevida, mas é inversamente contrário quando comparamos os dois tratamentos e as medianas dos demais estudos.

O fato de que houve maior ganho de peso nos pacientes em ciclos que não foram tolerados, não nos faz acreditar que seja um fator de risco para intolerância, mas sim consequência da hiperhidratação, correção de eletrólitos com volume e em alguns casos a correção com hemoderivados.

5.4 SOBREVIDA E MORTALIDADE

A mediana de sobrevida dos tratados com Bioqt foi de $8,4 \pm 1,5$ meses e está pouco abaixo, mas próxima da conseguida por ETON et al. (2002) em estudos de fase III com esquema de tratamento semelhante ao utilizado em nosso serviço. Na avaliação mais criteriosa percebemos que os pacientes tratados com IL-2 AD ou Bioqt eram semelhantes na idade e sítio da metástase, mas o curioso é que na amostra do estudo de ETON et al.

(2002) há pacientes com ECOG até grau 3 e 12% tinham metástase cerebral, já na nossa amostra todos os pacientes tiveram ECOG entre 1 e 2, com melhor prognóstico de sobrevida.

FLAHERTY et al. (2001), demonstrou a importância da IL-2 AD na sobrevida do tratamento com Bioqt, estudando dois tipos de tratamento, ambos com CVD em doses balanceadas para tratamento em pacientes ambulatoriais na tentativa de minimizar as toxicidades, sendo que a IL-2 AD no grupo 1 era de administração endovenosa e no grupo 2 em menor dosagem em administração subcutânea, sendo as medianas de sobrevida de 10,1 meses e 7,3 meses, sem diferença na toxicidade. Ocorreram duas (4,5%) mortes no grupo 1 e foram relacionadas ao tratamento, as mortes não foram relacionadas a progressão da doença. No estudo de DILLMAN et al. (2003), a mediana de sobrevida foi de 8,8 meses em pacientes tratados com vários protocolos de IL-2 AD exclusiva em sua maioria, e dos 60 pacientes estudados, cinco (8,3%) morreram.

No estudo atual, a mediana de sobrevida ($28,9 \pm 3,7$ meses) dos tratados com IL-2 AD foi superior as relatados na literatura. Na análise de 270 pacientes tratados entre 1985 e 1993 a mediana de sobrevida foi de 11,4 meses, com 6(2,2%) mortes. A diferença entre a mediana encontrada neste estudo e a encontrada na literatura só poderá ser esclarecida com mais estudos que comparem a resposta ao tratamento não somente em termos de toxicidade e sobrevida, mas em termos de resultados relacionados ao tipo de remissão (completa ou parcial), tempo livre da

doença, a sobrevida e qualidade de vida, o que não era o objetivo deste estudo.

Em relação a sobrevida, parece não haver benefícios em realizar os dois tratamentos, Bioqt seguida a IL-2 AD.

Um achado importante do nosso estudo e que não aconteceu em relatos anteriores foi que nenhum paciente morreu durante os dias de internação para tratamento com Bioqt ou IL-2 AD. Os motivos que devem ter contribuído para este resultado, foram:

- a) Oncologistas e intensivistas com experiência na abordagem dos tratamentos;
- b) Treinamento de toda a equipe da UTI na percepção de sinais e sintomas da toxicidade e suas complicações;
- c) A rapidez no atendimento às toxicidades, eventos adversos e complicações;
- d) Equipes multidisciplinares de apoio com recursos necessários para o atendimento à esses pacientes;
- e) Internação em UTI.

Esses motivos confirmam que unidades com protocolos bem definidos e uma equipe experiente proporcionam um ambiente indispensável para o atendimento e controle das manifestações tóxicas dos dois tratamentos.

6 CONCLUSÕES

1. Dos fatores associados à tolerância ao tratamento, o único significativo é o tipo de tratamento com Bioqt, que é melhor tolerado.
2. A toxicidade associada ao tratamento com IL-2 AD compreende acentuada elevação da PCR, toxicidade renal leve, toxicidade hepática grau 3 e hematológica com leucopenia e plaquetopenia e leucopenia grau 3. A toxicidade associada ao tratamento com Bioqt compreende toxicidade hepática grau 3, toxicidade hematológica grau 3 a 4 com predomínio da leucopenia. Dos efeitos colaterais, a febre foi prevalente e acentuada no tratamento com Bioqt, com náuseas em grau 1 a 2, vômitos, perda de apetite, prurido e diarreia chegando a grau 3 a 4 para os dois tratamentos. As complicações como uso de drogas vasoativas, necessidade de oxigenioterapia e ganho de peso foram mais prevalentes no tratamento com IL-2 AD.
3. A sobrevida dos pacientes tratados exclusivamente com IL-2 AD é maior do que nos pacientes tratados com Bioqt ou ambos tratamentos. O único fator associado a maior sobrevida foi o tipo de tratamento, sendo que a sobrevida é significativamente maior nos pacientes tratados com IL-2 AD.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[ACS] American Cancer Society. **Melanoma skin cancer**. Last Medical Review: 09/20/2012. Available from: <URL:<http://www.cancer.org/cancer/skin-cancer-melanoma/detailedguide/melanoma-skin-cancer-what-is-cancer>> [2013 jan 12]

Armstrong B. Epidemiology of cutaneous melanoma and current trend. In: Thompson JF, Morton DL, Kroon BBR, editors. **Textbook of melanoma**. London: Taylor & Francis; 2005. p.65-79.

Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al: High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. **J Clin Oncol** 1999; 17:2105-16.

Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, Rosenberg SA. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. **Cancer J Sci Am** 2000; 6(Suppl 1):S11-S4.

Atkins MB, Lee S, Flaherty LE, et al. A prospective randomized Phase III trial of concurrent biochemotherapy (BCT) with cisplatin, vinblastine, dacarbazine (CVD), Interleucina-2 and interferon alpha-2b (IFN) versus CVD alone in patients with metastatic melanoma (E3695): an ECOG-coordinated intergroup trial. In: **Proceedings of the 39th Annual Meeting**, 2003 May 31-June 3; Chicago, IL.

Augustsson A, Stierner U, Rosdahl I, Suurkula M. Melanocytic naevi in sun-exposed and protected skin in melanoma patients and controls. **Acta Derm Venereol** 1991; 71:512-7.

Bajetta E, Del Vecchio M, Vitali M, et al. A feasibility study using polychemotherapy (cisplatin + vindesine + dacarbazine) plus interferon-alpha or monochemotherapy with dacarbazine plus interferon-alpha in metastatic melanoma. **Tumori** 2001; 87:219-22.

Bajetta E, Del Vecchio M, Nova P, et al. Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha2b in metastatic melanoma. **Ann Oncol** 2006; 17:571-7.

Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Smith JW, Maddox WA, Durant JR. A multifactorial analysis of melanoma. IV. prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). **J Clin Oncol** 1983; 1:126-34.

Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. **J Clin Oncol** 2001a; 19:3635-48.

Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma staging system. **J Clin Oncol** 2001b; 19:3622-34.

Barria PRM, Amigo CH. Transición nutricional: una revisión del perfil latinoamericano. **Arch Latinoam Nutr** 2006; 56:3-11.

Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. **J Am Coll Surg** 1995; 181:193-201.

Bataille V, Grulich A, Sasieni P, et al. The association between naevi and melanoma in populations with different levels of sun exposure: a joint case-control study of melanoma in the UK and Australia. **Br J Cancer** 1998; 77:505-10.

Bhatia S, Tykodi SS, Thompson JA. Treatment of metastatic melanoma: an overview. **Oncology (Williston Park)** 2009; 23:488-96.

Bittencourt MO. **Fármacos utilizados em neoplasias**. Disponível em: <URL:http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/neoplasia.html [2013 jan 12]

Breslow NE, Day NE. **Statistical methods in cancer research: the analysis of case-control studies**. Lyon: IARC; 1980. (IARC Scientific Publications nº 32)

Buzaid AC, Atkins M. Practical guidelines for the management of biochemotherapy related toxicity in melanoma. **Clin Cancer Res** 2001; 7:2611-9.

Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. **J Clin Oncol** 1999; 17:2745-51.

Clark WH, Mihm MC Jr. Lentigo maligna and lentigo-maligna-melanoma. **Am J Pathol** 1969; 55:39-67.

Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. **N Engl J Med** 2005; 353:2135-47.

Davar D, Tarhini AA, Kirkwood JM. Adjuvant therapy for melanoma. **Cancer J** 2012; 18:192-202.

Del Prete SA, Maurer LH, O'Donnell J, Forcier RJ, LeMarbre P. Combination chemotherapy with cisplatin, carmustine, dacarbazine and tamoxifen in metastatic melanoma. **Cancer Treat Rep** 1984; 69:1403-5.

Dillman RO, O'Connor AA, Simpson L, Barth NM, VanderMolen LA, Vanderplas P. Does continuous-infusion interleukin-2 increase survival in metastatic melanoma? **Am J Clin Oncol** 2003; 26:141-5.

Eton O, Legha SS, Moon TE, et al. Prognostic factors for survival of patients treated systemically for disseminated melanoma. **J Clin Oncol** 1998; 16:1103-11.

Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. **J Clin Oncol** 2002; 20:2045-52.

Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. **N Engl J Med** 2010; 363:809-19.

Flaherty LE, Atkins M, Sosman J, et al. Outpatient biochemotherapy with interleukin-2 and interferon alfa-2b in patients with metastatic malignant melanoma: results of two phase II cytokine working group trials. **J Clin Oncol** 2001; 19:3194-202.

Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. **J Clin Oncol** 1995; 13:688-96.

Garbe C, Eigentler TK. Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of the art 2006. **Melanoma Res** 2007; 17:117-27.

Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. **Eur J Cancer** 2010; 46:270-83.

Gogas H, Ioannovich J, Dafni U, et al. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. **N Engl J Med** 2006; 354:709-18.

Guleria AS, Yang JC, Topalian SL, et al. Renal dysfunction associated with the administration of high-dose interleukin-2 in 199 consecutive patients with metastatic melanoma or renal carcinoma. **J Clin Oncol** 1994; 12:2714-22.

Hauschild A, Garbe C, Stolz W, et al. Dacarbazine and interferon alpha with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized phase III multicentre trial of the Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). **Br J Cancer** 2001; 84:1036-42.

Hoffmann R, Muller I, Neuber K, et al. Risk and outcome in metastatic malignant melanoma patients receiving DTIC, cisplatin, BCNU and tamoxifen followed by immunotherapy with interleukin 2 and interferon alpha2a. **Br J Cancer** 1998; 78:1076-80.

Hofmann MA, Sterry W, Trefzer U. Complex combination biochemotherapy regimen in advanced metastatic melanoma in a non-intensive care unit: toxicity or benefit? **Jpn J Clin Oncol** 2007; 37:224-9.

Keilholz U, Goey SH, Punt CJ, et al. Interferon alfa-2a and interleukin-2 with or without cisplatin in metastatic melanoma: a randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. **J Clin Oncol** 1997; 15:2579-88.

Keilholz U, Punt CJ, Gore M, et al. Dacarbazine, cisplatin and IFN- α 2b with or without Interleukin-2 in advanced melanoma: final analysis of EORTC randomized phase III trial 18951. In: **Proceedings of the 39th Annual Meeting**, 2003 May 31-June 3; Chicago, IL.

Kirkwood JM, Resnick GD, Cole BF. Efficacy, safety, and risk-benefit analysis of adjuvant interferon alfa-2b in melanoma. **Semin Oncol** 1997; 24(Suppl 4):S16-23.

Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-Risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. **J Clin Oncol** 1996; 14:7-17.

Korman JB, Fisher DE. Developing melanoma therapeutics: overview and update [abstract]. **Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med** 2013 Feb 13 [Epub ahead of print]

Krauze MT, Tarhini A, Gogas H, Kirkwood JM. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. **Semin Immunopathol** 2011, 33:385-91.

Langley RGB, Scon S, Rivers J. Melanoma precursor lesions: recognition and management. In: Thompson JF, Morton DL, Kroon BBR, editors. **Textbook of melanoma**. London: Taylor & Francis; 2005. p.199-213.

Lee JH, Choi JW, Kim YS. Frequencies of BRAF and NRAS mutations are different in histological types and sites of origin of cutaneous melanoma: a meta-analysis. **Br J Dermatol** 2011; 164:776-84.

Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, Plager C, Chawla S, Benjamin R. A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine and DTIC (CVD) for metastatic melanoma. **Cancer** 1989; 64:2024-9.

Legha SS, Ring S, Bedikian A, et al. Treatment of metastatic melanoma with combined chemotherapy containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine

(CVD) and biotherapy using interleukin-2 and interferon-alpha. **Ann Oncol** 1996; 7:827-35.

Legha SS, Ring S, Eton O, et al. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. **J Clin Oncol** 1998; 16:1752-9.

Lima JCC, Silva AMS, Lima DS. A Proteína c reativa como marcador de risco na doença cardiovascular. **Atheros** 2002; 13:20-2.

Mackie RM, Aitchison T. Severe sunburn and subsequent risk of primary cutaneous malignant-melanoma in Scotland. **Br J Cancer** 1982; 46:955-60.

Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. **J Clin Oncol** 2000; 18:3782-93.

Marks R, Dorevitch AP, Mason G. Do all melanomas come from "moles"? a study of the histological association between melanocytic naevi and melanoma. **Australas J Dermatol** 1990; 31:77-80.

Marks R. Epidemiology of melanoma. **Clin Exp Dermatol** 2000; 25:459-63.

Matsudo SM, Matsudo VKR, Barros Neto TL. Impacto do envelhecimento nas variáveis antropométricas, neuromotoras e metabólicas da aptidão física. **Rev Bras Cienc Mov** 2000; 8:21-32.

McDermott DF, Mier JW, Lawrence DP, et al. A Phase II pilot trial of concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin 2, and interferon alpha-2b in patients with metastatic melanoma. **Clin Cancer Res** 2000; 6:2201-8.

Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. **J Clin Oncol** 2000; 18:158-66.

Middleton MR, Lorigan P, Owen J, et al. A randomized phase III study comparing dacarbazine, BCNU, cisplatin and tamoxifen with dacarbazine and interferon in advanced melanoma. **Br J Cancer** 2001; 84:1036-42.

Middleton MR, Hauschild A, Thomson D, et al. Results of a multicenter randomized study to evaluate the safety and efficacy of combined immunotherapy with interleukin-2, interferon- α 2b and histamine dihydrochloride versus dacarbazine in patients with stage iv melanoma. **Ann Oncol** 2007; 18:1691-7.

Mincis M, Mincis R. Enzimas hepáticas: porque são importantes para o estudo de doenças do fígado. **Prat Hosp** 2007; 51:44-8.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa/2012: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2011.

Minor DR, Moore D, Kim C, et al. Prognostic factors in metastatic melanoma patients treated with biochemotherapy and maintenance immunotherapy. **Oncologist** 2009; 14:995-1002.

Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. **N Engl J Med** 1993; 329:2002-12.

Morton DL, Wanek L, Nizze JA, et al. Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes: analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic. **Ann Surg** 1991; 214:491-501.

O'Day S, Gammon G, Boasberg P, et al. Advantages of concurrent biochemotherapy modified by decrescendo interleukin-2, granulocyte colony-stimulating factor, and tamoxifen for patients with metastatic melanoma. **J Clin Oncol** 1999; 17:2752-61.

O'Day SJ, Boasberg PD, Piro L, et al. Maintenance biotherapy for metastatic melanoma with interleukin-2 and granulocyte macrophage-colony stimulating factor improves survival for patients responding to induction concurrent biochemotherapy. **Clin Cancer Res** 2002; 8:2775-81.

O'Day SJ, Hamid O, Urba WJ. Targeting cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4). A novel strategy for the treatment of melanoma and other malignancies. **Cancer** 2007; 110:2614-27.

O'Day SJ, Atkins MB, Boasberg P, et al. Phase II multicenter trial of maintenance biotherapy after induction concurrent biochemotherapy for patients with metastatic melanoma. **J Clin Oncol** 2009; 27:6207-12.

Pavel S, Smit NP. Risk factors for skin melanoma: genetic factors probably more important than exposure to sunlight [abstract]. **Ned Tijdschr Geneesk** 2004; 148:2267-72.

Pepys MB; Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. **J Clin Invest** 2003; 111:1805-12.

Phan GQ, Attia P, Steinberg SM, White DE, Rosenberg SA. Factors associated with response to high-dose interleukin-2 in patients with metastatic melanoma. **J Clin Oncol** 2001; 19:3477-82.

Poust JC, Woolery JE, Green MR. Management of toxicities associated with high-dose interleukin-2 and biochemotherapy. **Anticancer Drugs** 2013; 24:1-13.

Rego HOC, Lucena EA, Silva Neta JS, et al. **Evolução do Índice de massa corporal (IMC) com o avanço da idade (18 a 84anos) entre pacientes atendidos no ambulatório do Hospital Universitário Lauro Wanderley.** Disponível em: <URL:<http://www.cbce.org.br/cd/resumos/010.pdf>> [2013 jan 12]

Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, Guida M, et al. Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferon alfa-2b in advanced melanoma outpatients: results from an Italian multicenter Phase III randomized clinical trial. **J Clin Oncol** 2002; 20:1600-7.

Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, et al. Prospective randomized trial of the treatment of patients with metastatic melanoma using chemotherapy with cisplatin, dacarbazine, and tamoxifen alone or in combination with interleukin-2 and interferon alpha-2b. **J Clin Oncol** 1999; 17:968-75.

Saad ED, Hoff PM, Canelos RP, Katz A, et al. Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos *Common toxicity criteria of the National Cancer Institute*. **Rev Bras Cancerol** 2002, 48:63-96.

Sato T, Eschelman DJ, Gonsalves CF, et al. Immunoembolization of malignant liver tumors, including uveal melanoma, using granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. **J Clin Oncol** 2008; 26:5436-42.

Schmidt H, Suci S, Punt CJ, et al. Pre-treatment levels of peripheral neutrophils and leukocytes as independent predictors of overall survival in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV Melanoma: Results of the EORTC 18951 Biochemotherapy Trial. **J Clin Oncol** 2007; 25:1562-9.

Schwartzentruber DJ. Guidelines for the safe administration of high-dose interleukin-2. **J Immunother** 2001; 24:287-93.

Sosman JA. **Adjuvant immunotherapy for melanoma**. 2012. Available from: <URL:http://www.uptodate.com/contents/adjuvant-immunotherapy-for-melanoma?source=search_result&search=melanoma&selectedTitle=9%7E150> [2013 jan 12]

Tawbi H, Nimmagadda N. Targeted therapy in melanoma. **Biologics** 2009; 3:475-84.

Tsao H, Bevona C, Goggins W, Quinn T. The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma: a population-based estimate. **Arch Dermatol** 2003; 139:282-8.

Verma S, Petrella T, Hamm C, et al. Biochemotherapy for the treatment of metastatic malignant melanoma: a clinical practice guideline. **Curr Oncol** 2008; 15:85-9.

Wainstein AJA, Belfort FA. Conduta para o melanoma cutâneo. **Rev Col Bras Cir** 2004; 31:204-14.

Wang CS, Sun CF. C-reactive protein and malignancy: clinico-pathological association and therapeutic implication. **Chang Gung Med J** 2009; 32:471-82.

Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. **J Clin Oncol** 2012; 30:2691-7.

Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. **Cancer Causes Control** 2001; 12:69-82.

Wiecker TS, Luther H, Buettner P, Bauer J, Garbe C. Moderate sun exposure and nevus counts in parents are associated with development of melanocytic nevi in childhood: a risk factor study in 1,812 kindergarten children. **Cancer** 2003; 97:628-38.

Anexo 1 - Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

 Hospital A.C. Camargo Centro de Tratamento, Ensino e Pesquisa em Câncer	Comitê de Ética em Pesquisa - CEP
São Paulo, 30 de agosto de 2012.	
Ao Dr. Pedro Caruso	
Aluna: Valéria Cristina Rodrigues Emele (Mestrado).	
Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1677/12 "Fatores de risco para tolerância de bioquimioterapia no tratamento de melanoma metastático na Unidade de Terapia Intensiva".	
Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 28/08/2012, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 26/06/2012, <u>aprovaram</u> a realização do estudo em referência e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:	
➤ Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos; ➤ Termo de Compromisso do Pesquisador com as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde; ➤ Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido; ➤ Declaração sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas; ➤ Orçamento Financeiro Detalhado; ➤ Declaração de Infraestrutura e Instalações da Unidade de Terapia Intensiva; ➤ Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Oncologia Clínica; ➤ Declaração de Ciência e Comprometimento da Unidade de Terapia Intensiva.	
Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à assistente do CEP dentro de 12 meses.	
Atenciosamente,  Dr. Antônio Hugo José Fróes Marques Campos 2º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa	
1/1	
Fundação Antonio Prudente – CNPJ/MF N. 60.961.968/0001-06 Rua Prof. Antônio Prudente, 211 - Liberdade - São Paulo, SP - 01509-900 Telefone: (11) 2189-5000 www.accamargo.org.br	