

## *Clinica Cirúrgica*

### COMO ESTADIAR O CÂNCER DE ESÔFAGO?

O tratamento do câncer de esôfago é complexo, multidisciplinar e intimamente relacionado com o estadiamento pré-operatório. Portanto, para a escolha do melhor tratamento, é necessário realizar um perfeito estadiamento do tumor e avaliar as condições clínicas do paciente.

Após o diagnóstico endoscópico, a avaliação mínima consiste em exame físico completo, condições nutricionais, exames laboratoriais, tomografia computadorizada (TC) de tórax e TC ou ultra-sonografia (US) de abdômen e pelve.

A TC de tórax deve avaliar a extensão do tumor e a invasão de órgãos vizinhos como aorta e traquéia ou brônquios. A TC é limitada para a avaliação do comprometimento dos linfonodos mediastinais.

A TC e/ou US de abdômen tem a finalidade de avaliar a disseminação do tumor para o fígado, a presença ou não de ascite e eventualmente a presença de massas linfonodais.

A ressonância magnética (RM) tem eficiência comparável à TC, porém superestima o comprometimento linfonodal, além de ser mais cara e mais difícil de ser conseguida por estar ausente na grande maioria dos hospitais brasileiros.

O esofagograma contrastado pode ser utilizado para estudar a extensão do tumor, a presença de fistula traqueoesofágica e o desvio do eixo do esôfago. Esses critérios são largamente utilizados pela escola Japonesa, sendo o tumor considerado inextirpável quando tem mais de 7 cm. de extensão ou quando o eixo esofágico está desviado em mais de 30 graus pelo esofagograma.

O ultra-som endoscópico é útil no estudo das camadas esofágicas comprometidas pelo tumor e no comprometimento linfonodal periesofágico. O seu uso é restrito devido ao alto custo, à indisponibilidade na maioria dos serviços e quando existe uma estenose do esôfago que impossibilite a passagem do endoscópio pelo tumor.

A broncoscopia é útil na avaliação de abaulamentos da traquéia e brônquios, na ulceração do tumor para a árvore respiratória e na presença de fistula traqueoesofágica. A presença de uma dessas situações geralmente contra-indica a cirurgia.

O PET scan integrado à TC pode ser útil no estadiamento, principalmente quanto à presença de metástases, e tem a vantagem de rastrear todo o corpo. É um exame limitado pela baixa disponibilidade em nosso meio e pelo seu alto custo.

Finalmente devemos dar atenção às condições clínicas do paciente, pois todos os exames citados anteriormente podem indicar um procedimento cirúrgico de ressecção esofágica, porém as condições clínicas e principalmente nutricionais podem contra-indicar qualquer tipo de procedimento cirúrgico de grande porte como a esofagectomia.

ELIAS JIRJOSS ILIAS

## Referências

1. Zwischenberger JB, Savage MS. Esôfago. In: Townsend CM, editor. Townsend: fundamentos de cirurgia. 17ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005 p. 1091-1147.
2. Costa F, Saad E. Esôfago. In: Buzaid AC. Manual de oncologia clínica. 3ª ed. Rio de Janeiro; Reichmann & Affonso; 2005. p.60-1.

## *Medicina Farmacêutica*

### QUANDO RELATAR REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAMs) EM ESTUDOS CLÍNICOS?

Todos os estudos clínicos, incluindo aqueles de biodisponibilidade e bioequivalência, devem seguir as normas de boas práticas clínicas e obrigatoriamente relatar todos os eventos adversos, exceto os estudos não intervencionais.

Define-se evento adverso qualquer condição médica indesejada ou deteriorização de uma condição médica pré-existente, seja ela considerada ou não ao medicamento em questão. Ou seja, é *sine qua non* que exista uma relação temporal.

Os investigadores devem relatar imediatamente todos os eventos adversos sérios (morte, risco de vida, hospitalização ou prolongamento de uma existente, incapacidade, defeito/anormalidade congênita) ao responsável do estudo, exceto para aqueles que o protocolo ou as informações sobre o produto em estudo (brochura do investigador) identifiquem como não necessário.

A diretriz E2A do ICH (*International Conference on Harmonisation*) define e regulamenta os relatos de RAMs (reações adversas a medicamentos) a fim de gerenciar a segurança de um medicamento ou intervenção clínica.

As RAMs que resultam em morte ou risco de vida inesperados devem ser relatadas compulsoriamente dentro de sete dias corridos a partir do conhecimento do evento pelo investigador ou qualquer membro do estudo, e 15 dias para os outros casos (hospitalização ou prolongamento de uma existente, incapacidade, defeito/anormalidade congênita).

O relatório inicial deve ser imediato, conter todas as informações disponíveis naquele momento e ser atualizado com todos os dados adicionais sobre o caso clínico, a fim de determinar e notificar os responsáveis sobre a possível causalidade da RAM com o medicamento do estudo. Ou seja, deve responder à seguinte pergunta: "Você considera que exista uma possibilidade razoável de tal evento ter sido causado pelo medicamento em estudo?"

Outros aspectos de segurança que necessitam também ser relatados compreendem:

1. Fatos que materialmente alterem a relação risco-benefício do medicamento em estudo, como o aumento da frequência ou mudança qualitativa de uma RAM esperada, se for julgada clinicamente relevante, mesmo após o paciente ter completado o estudo;
2. RAMs sérias associadas com o procedimento do estudo que possam alterar a conduta do mesmo;

3. Potencial perigo à população em estudo, como a falta de eficácia de um tratamento de uma doença potencialmente letal;
4. Novos dados de segurança provenientes de estudos em animais recém-concluídos;
5. Término ou suspensão temporária de qualquer outro estudo clínico utilizando o mesmo medicamento por razões de segurança;

Na prática, os critérios de relatos de eventos adversos se aplicam igualmente às RAMs, sejam elas sérias ou não.

Os relatórios devem incluir a determinação da causalidade pelo investigador e coordenador responsável do estudo, se não houver consenso.

O responsável do estudo deve arquivar todos os relatórios de eventos adversos e submetê-los aos órgãos governamentais do local em que o estudo está sendo conduzido, ou quando requisitado.

Existem variações territoriais sobre como implementar e para quem relatar as RAMs, mas basicamente incluem-se as autoridades regulatórias, os comitês de ética que aprovaram o estudo clínico sobre o produto investigacional em questão e os investigadores. As notificações devem ser simultâneas, de acordo com os prazos locais, e seguidas de relatório anual de segurança. Além disso, deve-se também informar sobre quaisquer achados que afetam adversamente a segurança do estudo, acompanhados de um resumo sobre o perfil de segurança do produto investigacional.

MARCELO MAROTTI

## Referências

1. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2A (ICH E2A). [cited 1994 Oct 27]. Available from: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>.
2. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice (GCP) E6(R1) Version 10. [cited June 1996]. Available from: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>
3. Directive 2001/20/EC. The European Parliament and of the Council Official Journal of the European Communities 2001; L 121/34. Available from: <http://www.eortc.be/Services/Doc/clínical-EU-directive-04-April-01.pdf>.

## Medicina Baseada em Evidências

### PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO EM ESTADIO INICIAL SE BENEFICIAM DE QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE?

Pacientes com câncer de pulmão, não pequena células, em estadiamento inicial (IA a IIIA), são candidatos à ressecção completa com intenção de cura. Independente da ressecção cirúrgica, grande número de pacientes apresenta recorrência da doença. A sobrevivência de cinco anos depende do estadiamento, variando no estadiamento I, II e IIIA, em 55%-67%, 25%-55% e 20%-25%, respectivamente. A mortalidade é devida principalmente às metástases a distância, provavelmente micrometástases não detectadas no estadiamento pré-operatório. O tratamento dessas metástases com quimioterapia, antes (neo-

adjuvante), ou depois (adjuvante) da cirurgia, objetiva reduzir a recorrência, aumentando a sobrevivência<sup>1</sup>.

Muitos ensaios randomizados e meta-análises têm procurado demonstrar redução na mortalidade desses pacientes com a associação da quimioterapia adjuvante à cirurgia, produzindo resultados controversos, que de maneira irregular têm sido considerados na adoção dessa modalidade terapêutica.

Atualmente, a utilização de regimes neo-adjuvantes tem recebido também atenção das pesquisas, sustentada por dois objetivos principais: a regressão do câncer primário pode facilitar a ressecção cirúrgica, e micrometástases não detectadas podem ser tratadas desde o início do tratamento<sup>2</sup>.

De maneira semelhante à quimioterapia adjuvante, mas particularmente com relação à neo-adjuvância, dois elementos são fundamentais na adequada tradução dos resultados da pesquisa para a prática clínica: o método e o efeito.

Os ensaios randomizados, e conseqüentemente as meta-análises, avaliando o uso da quimioterapia neo-adjuvante, têm problemas metodológicos que podem comprometer a validade de seus resultados:

1. Ser ensaio pragmático incluindo pacientes em diversos estadios iniciais (I, II e IIIA), com prognósticos distintos, bem como diversos regimes de quimioterapia, com índices de resposta também distintos;
2. Utilizar-se de maneira distorcida do conceito da meta-análise cumulativa, em um cenário que alterna benefício e dano da quimioterapia, a cada acréscimo de pacientes na análise;
3. Expor os dados através das medidas *hazard ratio* e risco relativo, na tentativa de maximizar pequenos benefícios obtidos com a associação da quimioterapia no pré-operatório;
4. Disponibilizar os resultados do estudo apenas em resumos, que nunca são publicados na íntegra;
5. Alguns ensaios incluídos na meta-análise estão disponíveis apenas na forma de resumos, impedindo a sua adequada avaliação crítica.

Quanto ao efeito, resultado de meta-análise<sup>3</sup> estimava benefício da associação QT pré-operatória + cirurgia, expresso em *hazard ratio* (HR), de 0,82 (IC95% 0,69-0,97) – redução no risco de morte de 18%. Entretanto, o acréscimo à análise dos resultados do ensaio randomizado recém-publicado<sup>2</sup> determina HR, não significativo, de 0,88 (IC95% 0,76 – 1,01) – redução de 12%, com perda do benefício estimado anteriormente.

Quando consideramos os dados absolutos de mortalidade de cada estudo incluído na meta-análise<sup>3</sup>, o efeito recalculado e expresso em redução de risco absoluto de morte é na verdade, não significativo, de 5% (IC95% -0,01 a 0,11).

Além disso, isoladamente, o ensaio clínico randomizado pragmático<sup>2</sup> demonstrou que o uso da quimioterapia neo-adjuvante produz aumento não significativo do risco de morte de 1% (IC95% -0,07 a 0,09). Esse último dado, ao ser acrescido à meta-análise, determina redução não significativa no risco de morte de 3% (IC95% -0,02 a 0,08). E a análise exclusiva do estadiamento IIIA também revela benefício não significativo de 7% (IC95% -0,03 a 0,17).