

**PATRÍCIA ZANCANELLA**

**ACOMPANHAMENTO E OTIMIZAÇÃO DO USO DO MITOTANO NO  
TRATAMENTO DO CARCINOMA ADRENOCORTICAL EM CRIANÇAS.**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção de grau de mestre em Ciências Farmacêuticas, do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Bonald Cavalcante Figueiredo

Co-orientador: Prof. Dr. Brás Heleno de Oliveira

**CURITIBA**

**2004**

**PATRÍCIA ZANCANELLA**

**ACOMPANHAMENTO E OTIMIZAÇÃO DO USO DO MITOTANO NO  
TRATAMENTO DE CARCINOMA ADRENOCORTICAL EM CRIANÇAS.**

**CURITIBA**

**2004**

Aos pais mais maravilhosos do mundo,  
os meus, Joãozinho e Yolanda.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, professor Dr. Bonald Cavalcanti Figueiredo e professor Dr. Brás Heleno de Oliveira, pela dedicação, atenção e estímulo constantes. À oncologista Dra. Mara, pela compreensão, pelo apoio, pelo extenso aprendizado e também pela orientação.

Ao professor Caleffe, pelas valiosas dicas sobre as análises estatísticas.

Aos meus amados pais, por todo apoio, carinho, paciência, amor e incentivo.

Ao meu querido namorado, Túlio, pelo companheirismo e pelo ombro e colo.

Aos companheiros do CEGEMPAC, Elis, Fernanda, Renato, Miriam, Sohaila, Giovanna, Dona Glaci, pelo auxílio e por tornarem tão agradável o ambiente de trabalho.

Aos colegas do Laboratório de Produtos Naturais do Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná, em especial à Denise, pelas dicas e orientações tão importantes.

À equipe de enfermagem da pediatria e aos colaboradores do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Erasto Gaertner, Liga Paranaense de Combate ao Câncer.

À equipe da Central de Misturas Intravenosas do Hospital Erasto Gaertner, Liga Paranaense de Combate ao Câncer, especialmente às amigas Jeanine e Joy.

À equipe de oncologistas e cirurgiões oncológicos do Serviço de Pediatria do Hospital Erasto Gaertner, Liga Paranaense de Combate ao Câncer.

À equipe do Ambulatório Menino Jesus e da Pediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Às farmacêuticas do Setor de Hormônios do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pela presteza e colaboração.

Aos Serviços de Nutrição do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, especialmente à nutricionista Tânia, e do Hospital Erasto Gaertner, Liga Paranaense de Combate ao Câncer.

À enfermeira Karla e à oncologista Dra Sima do Instituto Nacional do Câncer, pela disponibilidade, cooperação e constante bom humor.

Ao oncologista Dr. Guilherme e ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Pequeno Príncipe.

A todas as pessoas que tive o prazer de conhecer e conviver durante este período, principalmente os pacientes e seus familiares, pelo afeto, pela confiança e pela lição de vida.

## SUMÁRIO

		continua
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....		vi
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....		vi
<b>LISTA DE GRÁFICOS</b> .....		vii
<b>LISTA DE SIGLAS</b> .....		ix
<b>LISTA DE SÍMBOLOS</b> .....		ix
<b>RESUMO</b> .....		x
<b>ABSTRACT</b> .....		xi
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....		1
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....		3
2.1 CARCINOMA ADRENOCORTICAL .....		3
2.2.1 Diagnóstico do CAC .....		7
2.1.1.1 Avaliações laboratoriais: testes bioquímicos urinários e plasmáticos ..		7
2.1.1.2 Exames de imagem .....		8
2.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CAC .....		9
2.3 TRATAMENTO DO CARCINOMA ADRENOCORTICAL UTILIZANDO MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS .....		9
2.3.1 Mitotano: indicação de uso .....		9
2.3.2 Posologia e concentrações plasmáticas de mitotano .....		10
2.3.3 Farmacocinética do mitotano .....		12
2.3.4 Correlação entre doses de mitotano e concentrações plasmáticas .....		14
2.3.5 Metabolismo do mitotano .....		17
2.3.5.1 Metabolismo do mitotano em humanos .....		17
2.3.5.2 Metabolismo do mitotano em animais .....		18
2.3.6 Efeitos adversos ao mitotano .....		19
2.3.7 Insuficiência adrenocortical como consequência do uso de mitotano: manejo e acompanhamento clínico .....		23
2.3.8 Interações medicamentosas .....		25
2.3.8.1 Varfarina .....		25
2.3.8.2 Espironolactona .....		25
2.3.8.3 Medicamentos com metabolismo hepático .....		26
2.3.9 Mecanismo de ação do mitotano .....		26
2.3.10 Efeitos terapêuticos do mitotano e respostas clínicas .....		27
<b>3 OBJETIVOS</b> .....		34
3.1 OBJETIVO GERAL .....		34
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....		34
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....		35
4.1 SELEÇÃO DO VEÍCULO ADEQUADO PARA ADMINISTRAÇÃO DE MITOTANO POR VIA ORAL OU SONDA NASOGÁSTRICA .....		35
4.2 PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO .....		36
4.3 PROTOCOLO DE USO DO MITTOANO .....		36
4.3.1 Critério de inclusão dos pacientes .....		36

	conclusão
4.3.2	Critérios de exclusão dos pacientes ..... 36
4.3.3	Amostras consideradas satisfatórias para análise ..... 37
4.3.4	Posologia e modo de administração do mitotano ..... 37
4.3.5	Acompanhamento clínico e laboratorial dos pacientes ..... 37
4.3.6	Coleta de amostras ..... 38
4.4	<b>DETERMINAÇÕES ANALÍTICAS</b> ..... 39
4.4.1	Quantificação de Mitotano por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) ..... 39
4.4.2	Quantificação de testosterona, sulfato de deidroepiandrosterona (DHEA-S) e cortisol ..... 40
4.4.3	Cálculo da superfície corpórea e do índice de massa corpórea ..... 41
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> ..... 42
5.1	Características clínicas ..... 42
5.2	Tempo transcorrido para o mitotano atingir a concentração plasmática igual ou superior a 10 µg/mL..... 43
5.3	Período de elevação rápida da concentração plasmática ..... 50
5.4	Doses de mitotano ao longo do tratamento ..... 50
5.5	Avaliação hormonal ..... 52
5.6	Resposta clínica ao mitotano ..... 59
5.7	Efeitos adversos ..... 59
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> ..... 60
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> ..... 65
<b>8</b>	<b>SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS</b> ..... 66
	<b>REFERÊNCIAS</b> ..... 67
	<b>ANEXOS</b> ..... 75
ANEXO 1	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ..... 77
ANEXO 2	CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO HOSPITAL ERASTO GAERTNER ..... 83

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	ESTRUTURA QUÍMICA DO MITOTANO.....	10
FIGURA 2	INTERMEDIÁRIOS DO METABOLISMO DO MITOTANO IDENTIFICADOS EM URINA DE HUMANOS.....	17
FIGURA 3	INTERMEDIÁRIOS DO METABOLISMO DO MITOTANO IDENTIFICADOS EM AMOSTRAS BIOLÓGICAS DE ANIMAIS.....	18

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE 254 PACIENTES COM CAC.....	4
TABELA 2	SINAIS E SINTOMAS DO CAC EM 58 CRIANÇAS.....	5
TABELA 3	CLASSIFICAÇÃO DO CAC EM CRIANÇAS EM ESTÁDIOS E SOBREVIDA EM CINCO ANOS ESTIMADA PARA CADA ESTÁDIO.....	6
TABELA 4	PLANO TERAPÊUTICO PARA O CAC, DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO EM ESTÁDIOS.....	6
TABELA 5	ESQUEMAS POSOLÓGICOS PARA MITOTANO ENCONTRADOS NA LITERATURA (1990 – 2004).....	11
TABELA 6	CORRELAÇÃO ENTRE DOSES DE MITOTANO E CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS.....	16
TABELA 7	REAÇÕES ADVERSAS AO MITOTANO DETECTADAS EM 241 PACIENTES COM CAC.....	19
TABELA 8	REAÇÕES ADVERSAS AO MITOTANO LISTADAS EM 12 ESTUDOS CLÍNICOS.....	21
TABELA 9	GLICOCORTICÓIDES UTILIZADOS NA PREVENÇÃO E NO TRATAMENTO DE CRISE DE INSUFICIÊNCIA ADRENAL: COMPARAÇÃO ENTRE SUAS POTÊNCIAS E PROPRIEDADES.....	24
TABELA 10	RESPOSTAS OBJETIVAS E SUBJETIVAS ALCANÇADAS NO TRATAMENTO COM LISODREN (MITOTANO) DE 253 PACIENTES COM CAC.....	28
TABELA 11	COMPOSIÇÃO E CALORIAS DO TRIGLICERIL CM®.....	35
TABELA 12	INTERVALOS PARA MONITORIZAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE MITOTANO DURANTE A REALIZAÇÃO DA PESQUISA .....	38
TABELA 13	VALORES DE REFERÊNCIA PARA CORTISOL, TESTOSTERONA E DHEA-S, DE ACORDO COM AS FAIXAS ETÁRIAS E O SEXO.....	41
TABELA 14A	DADOS CLÍNICOS DOS 11 PACIENTES QUE COMPLETARAM O ESTUDO.....	42
TABELA 14B	DADOS CLÍNICOS DOS 11 PACIENTES QUE COMPLETARAM O ESTUDO.....	42
TABELA 15	VARIAÇÕES NAS DOSES DE MITOTANO AO LONGO DO TRATAMENTO .....	51



## LISTA DE GRÁFICOS

continua

GRÁFICO 1	DIVISÃO DOS 11 PACIENTES EM GRUPOS A E B E RELAÇÃO COM IMC E TEMPO PARA ATINGIR CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE MITOTANO DE 10 µg/mL .....	43
GRÁFICO 2	PACIENTE 1: RELAÇÃO ENTRE DOSE DE MITOTANO E CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA, EM FUNÇÃO DO TEMPO .....	44
GRÁFICO 3	PACIENTE 2: RELAÇÃO ENTRE DOSE DE MITOTANO E CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA, EM FUNÇÃO DO TEMPO .....	45
GRÁFICO 4	PACIENTE 3: RELAÇÃO ENTRE DOSE DE MITOTANO E CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA, EM FUNÇÃO DO TEMPO .....	45
GRÁFICO 5	PACIENTE 4: RELAÇÃO ENTRE DOSE DE MITOTANO E CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA, EM FUNÇÃO DO TEMPO .....	46
GRÁFICO 6	PACIENTE 5: RELAÇÃO ENTRE DOSE DE MITOTANO E CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA, EM FUNÇÃO DO TEMPO .....	46
GRÁFICO 7	PACIENTE 6: RELAÇÃO ENTRE DOSE DE MITOTANO E CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA, EM FUNÇÃO DO TEMPO .....	47
GRÁFICO 8	PACIENTE 7: RELAÇÃO ENTRE DOSE DE MITOTANO E CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA, EM FUNÇÃO DO TEMPO .....	47
GRÁFICO 9	PACIENTE 8: RELAÇÃO ENTRE DOSE DE MITOTANO E CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA, EM FUNÇÃO DO TEMPO .....	48
GRÁFICO 10	PACIENTE 9: RELAÇÃO ENTRE DOSE DE MITOTANO E CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA, EM FUNÇÃO DO TEMPO .....	48
GRÁFICO 11	PACIENTE 10: RELAÇÃO ENTRE DOSE DE MITOTANO E CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA, EM FUNÇÃO DO TEMPO .....	49
GRÁFICO 12	PACIENTE 11: RELAÇÃO ENTRE DOSE DE MITOTANO E CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA, EM FUNÇÃO DO TEMPO .....	49
GRÁFICO 13	PACIENTE 2 (F, 7a 11m): RELAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE CORTISOL E MITOTANO .....	53
GRÁFICO 14	PACIENTE 3 (M, 4a 4m): RELAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE CORTISOL E MITOTANO .....	53
GRÁFICO 15	PACIENTE 5 (F, 11a 4m): RELAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE CORTISOL E MITOTANO .....	54
GRÁFICO 16	PACIENTE 6 (F, 4a 5m): RELAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE CORTISOL E MITOTANO .....	54
GRÁFICO 17	PACIENTE 8 (F, 5a 8m): RELAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE CORTISOL E MITOTANO .....	55

	conclusão
GRÁFICO 18 PACIENTE 10 (M, 2a 4m): RELAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE CORTISOL E MITOTANO .....	55
GRÁFICO 19 PACIENTE 2 (F, 7a 11m): RELAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE DHEA-S E MITOTANO .....	56
GRÁFICO 20 PACIENTE 5 (F, 11a 4m): RELAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE DHEA-S E MITOTANO .....	56
GRÁFICO 21 PACIENTE 1 (M, 12a 11m): RELAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE TESTOSTERONA E MITOTANO .....	57
GRÁFICO 22 PACIENTE 2 (F, 7a 11m): RELAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE TESTOSTERONA E MITOTANO.....	57
GRÁFICO 23 PACIENTE 5 (F, 11a 4m): RELAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE TESTOSTERONA E MITOTANO.....	58
GRÁFICO 24 PACIENTE 7 (F, 15a 4m): RELAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE TESTOTERONA E MITOTANO .....	58

## LISTA DE SIGLAS

ACTH	- Hormônio adrenocorticotrófico
CAC	- Carcinoma adrenocortical
CLAE	- Cromatografia líquida de alta eficiência
CP	- Concentração plasmática
TC	- Tomografia computadorizada
DHEA-S	- Sulfato de deidroepiandrosterona
DHEA	- Deidroepiandrosterona
DH	- Distúrbios hepáticos.
DN	- Distúrbios neurológicos
HC-UFPR	- Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
HEG-LPCC	- Hospital Erasto Gaertner, Liga Paranaense de Combate ao Câncer
HPLC	- <i>High performance liquid chromatography</i>
IMC	- Índice de massa corpórea
INCA	- Instituto Nacional do Câncer
n	- Número de pacientes incluídos em cada estudo
o,p'DDA	- ácido o,p'-diclorodifenilacético
Pgp	- P-glicoproteína
RAM	- Reações adversas ao mitotano
RC	- Ressecção completa
RM	- Ressonância magnética
RP	- Ressecção parcial
SC	- Superfície corpórea
SR	- Sem ressecção
TCM	- Triglicerídeos de cadeia média
TGI	- Trato gastro-intestinal

## LISTA DE SÍMBOLOS

g/dia	- Gramas por dia
g/m <sup>2</sup>	- Gramas por metro quadrado
%	- Por cento
µg/mL	- Microgramas por mililitro
g	- Grama
<	- Menor que
mL	- Mililitro
mg/m <sup>2</sup> /dia	- Miligrama por metro quadrado por dia
mg/dia	- Miligrama por dia
µL	- Microlitros
nm	- Nanômetro
ng/dL	- Nanogramas por decilitro
mg	- Miligrama
°C	- Graus Celsius

## RESUMO

O carcinoma adrenocortical (CAC) é raro, mas no sul do Brasil a incidência é singular, 10 a 15 vezes maior do que em outros locais do mundo. O tratamento de primeira escolha é cirúrgico. Nos casos de CAC em que a ressecção completa não é possível (estádios III e IV), está indicado o uso de mitotano, associado a outros antineoplásicos. Este fármaco tem sido bastante estudado em adultos, mas a experiência com crianças é reduzida. Não existe um consenso quanto à posologia e à duração do tratamento, principalmente na população pediátrica. Em 1984, VAN SLOOTEN *et al.* sugeriram que níveis plasmáticos superiores a 10 µg/mL seriam cruciais para a eficácia terapêutica do fármaco. Este e outro estudo (HAAK *et al.*, 1994) obtiveram aumento de sobrevida ou regressão tumoral em 55 % dos pacientes com concentrações superiores a 14 µg/mL, demonstrando que há uma relação entre a concentração plasmática de mitotano e a sobrevida. Acima de 20 µg/mL, foram observadas reações adversas severas, principalmente neurológicas. Assim, o auxílio aos oncologistas no ajuste individual das doses diárias de mitotano para a manutenção das concentrações plasmáticas entre 14 e 20 µg/mL foi o foco principal do presente estudo. Quatorze pacientes foram incluídos, 11 completaram o estudo. A dose de mitotano inicial proposta foi 4 g/m<sup>2</sup> com as seguintes mudanças após o segundo mês: 7 utilizaram cerca de 4 g/m<sup>2</sup>, 2 reduziram para 40 % da dose proposta (1,6 g/m<sup>2</sup>) e 2 utilizaram 150-250% da dose (10g/m<sup>2</sup>). Quando atingiram a faixa terapêutica, 6/11 pacientes sofreram reduções médias em torno de 35 %, variando de 15,8 a 67 %. Oitenta e dois por cento dos pacientes (9/11) atingiram a faixa de concentração considerada terapêutica. Esta taxa é superior à relatada na literatura e o veículo oleoso TCM, empregado na administração do mitotano, pode ter sido o responsável por esse benefício, auxiliando na adesão ao tratamento e na redução dos efeitos adversos gastrointestinais. Foram observados dois comportamentos diferentes quanto ao tempo para atingir a concentração plasmática terapêutica. Um grupo atingiu a faixa terapêutica em menos de 6 meses (grupo A) e outro em mais de seis meses de tratamento (grupo B). Um fator crítico ligado a esta variação de tempo parece ser a adesão, porém, acredita-se que o perfil metabólico de cada paciente interfira no tempo. Foi identificada uma tendência para uma relação inversa entre IMC e tempo para o aumento da concentração plasmática. Os pacientes com valores maiores de IMC atingiram a concentração terapêutica em períodos inferiores a 6 meses e vice-versa. Um ponto observado nesta pesquisa e não comentado na literatura é o aumento brusco nas concentrações plasmáticas do mitotano, quando estas ultrapassam 10 µg/mL. A importância desta observação é alertar os oncologistas quanto à necessidade de redução das doses nesta fase. O mitotano inibe a síntese de esteróides, eliminando as manifestações endócrinas em 75 % dos pacientes. Nos pacientes deste estudo, inibição da síntese de esteróides foi observada em concentrações a partir de 5 e 10 µg/mL.

Palavras-chave: carcinoma adrenocortical, mitotano, crianças.

## ABSTRACT

The adrenocortical carcinoma (CAC) is rare around the world, but the incidence in southern Brazil is remarkable, 10-15 times higher. Surgery resection is the treatment of choice. Standard therapy for unresectable or metastatic disease (stage III or IV) is mitotane, combined to other antineoplastic agents. Many large series of CAC patients consist mostly of adults and only few studies were conducted on mitotane use in the pediatric population. There is a number of studies proposing different daily amounts for mitotane, and this situation is much less clear for the pediatric population. There's not a consensus about dosage and duration of therapy. VAN SLOOTEN et al. (1984) suggested that the achievement of appropriate serum mitotane levels (approximately 14 µg/mL) is mandatory to fully exploit its therapeutic action. This and other study (HAAK et al., 1994) observed extended survival and tumor regression in about 55 % of patients with plasma levels higher than 14 µg/mL, showing a good correlation between mitotane plasma levels and survival. Toxic reactions, mainly neurological, were observed in levels exceeding 20µg/mL. Therefore, the mainly goal of the present study was to help oncologists to find individual daily doses of mitotane to maintain plasma levels between 14 e 20 µg/mL. Fourteen patients were enrolled; however, three patients were discarded because were not eligible. The initial proposed dose was 4 g/m<sup>2</sup> with small changes after the second month of treatment: 7 patients remained on 4 g/m<sup>2</sup>, 2 reduced to 40 % of 4 g/m<sup>2</sup> (1,6 g/m<sup>2</sup>) e 2 were necessary to increase to 150-250 % (10g/m<sup>2</sup>). The daily dose required to maintain levels of 14-20 µg/mL was reduced in average around 35 % (ranging from 15,8 to 67 %) in 6/11 patients. Eight-two percent of patients (9/11) had levels superior to 14 µg/mL. This is higher than in most reports and the reason may be use of a vehicle composed by median chain tryglicerides (TCM), used to dissolve mitotane powder, which may also be responsible for better treatment compliance and reduction of gastrointestinal side-effects. With regard to time required to reach the therapeutic levels, two groups were observed. One group reached the therapeutic levels before (A) and the second after 6 months (B). The most critical factor influencing this time is mitotane use compliance. In addition, it appears to have other biological influences, such as fat and mitotane metabolism, which may be different among all patients. It was observed a trend, showing inverse relation between body mass index (IMC) and the time to reach therapeutic levels. Patients with higher IMC reached the therapeutic levels in less than 6 months. In this study, it was observed a fast increase in mitotane plasma levels, starting at 10 µg/mL, an important issue that has not been commented by other studies. It is important to alert the oncologists about the necessity to reduce doses during this fast increase period to avoid unexpected side-effects. Mitotane was able to inhibit esteroid synthesis, a desirable effect that reduces endocrine manifestations. In this study, supression of steroid production was observed at mitotane plasma levels starting between 5 and 10 µg/mL.

Key words: adrenocortical carcinoma, mitotane, children.

## 1 INTRODUÇÃO

O carcinoma adrenocortical (CAC) é raro, atingindo 0,3/milhão de crianças até 15 anos. No sul do Brasil a incidência é singular, 10-15 vezes maior do que em outros locais do mundo (RIBEIRO *et al.*, 2000). O tratamento de primeira escolha é cirúrgico, sendo a única opção potencialmente curativa (POMMIER & BRENNAN, 1992; SCHULICK & BRENNAN, 1999).

Nos casos de CAC em que a ressecção completa não é possível (estádios III e IV), está indicado o uso de **mitotano**, associado a outros antineoplásicos (WOOTEN *et al.*, 1993; BERRUTI *et al.*, 1998; KASPERLIK-ZALUSKA, 2000; LIM *et al.*, 1990). Este fármaco tem sido bastante estudado em adultos, mas o relato de estudos clínicos com crianças, na literatura científica, é reduzido.

O fabricante do mitotano recomenda que o tratamento seja iniciado com doses de 2 a 6 gramas por dia (g/dia), que devem ser elevadas até 9 a 10 g/dia, sem considerar a idade, o peso e a estatura dos pacientes. Existem vários estudos envolvendo adultos com CAC propondo diferentes doses diárias de mitotano (LUTON *et al.*, 1990; HAAK *et al.*, 1994; DICKSTEIN *et al.*, 1998; BERRUTI *et al.*, 1998; WILLIAMSON *et al.*, 2000; KASPERLIK-ZALUSKA, 2000; TERZOLO *et al.*, 2000; BAUDIN *et al.*, 2001; ABRAHAM *et al.*, 2002). A dose a ser utilizada na população pediátrica é ainda menos definida. Em um estudo envolvendo 24 crianças, TEINTURIER *et al.* (1996) utilizaram mitotano 5-12 g/m<sup>2</sup> de superfície corpórea (SC) e obtiveram taxa de resposta em torno de 30%, similar aos estudos envolvendo adultos (BUKOWSKI *et al.*, 1993).

Em 1984, VAN SLOOTEN *et al.* sugeriram que, para exercer plenamente sua ação terapêutica, a concentração plasmática do mitotano deve ser cerca de 14 µg/mL, porém estes autores alertaram sobre as reações adversas que são mais severas e mais freqüentes em concentrações plasmáticas superiores a 20 µg/mL. Estes dados foram confirmados por HAAK *et al.* (1994) e têm sido considerados como referência na monitorização das concentrações plasmáticas de mitotano (BAUDIN *et al.*, 2001; HEILMANN *et al.*, 2001; ANDERSEN *et al.*, 1999; BERRUTI *et al.*, 1998; ANDERSEN *et al.*, 1995; BOOLEN & LANSER, 1992; MOOLENAR *et al.*, 1981).

Considerando a característica lipofílica do mitotano e os experimentos

realizados por MOOLENAR *et al.* (1981), é possível prever que o emprego de veículos oleosos na administração do mitotano, principalmente na etapa inicial do tratamento, otimiza sua absorção, permitindo que concentrações plasmáticas consideradas terapêuticas sejam atingidas em uma proporção maior de pacientes.

Nas concentrações consideradas terapêuticas, as reações adversas ao mitotano parecem ser inevitáveis (VAN SLOOTEN *et al.*, 1984). Doses diárias de 6-10 g causam toxicidade gastrointestinal em 80 % e disfunções neuromusculares ou sintomas psiquiátricos em 40 % dos pacientes (HUTCHISON, 2004; BOOLEN & LANSER, 1992). A incidência, a severidade e a persistência dos efeitos adversos dificultam o tratamento com mitotano, provocando reduções nas doses, interrupções ou até cessação do tratamento.

Na ausência de uniformização da orientação quanto à dose de mitotano a ser utilizada em pacientes pediátricos, é necessário ajustá-la em função da concentração plasmática deste fármaco. Este trabalho quantifica o mitotano plasmático pelo uso de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), em busca de individualização de posologia, minimização de efeitos adversos e investigação da relação entre o peso e a estatura do paciente e as doses de mitotano necessárias para que concentrações plasmáticas consideradas terapêuticas sejam atingidas. É importante ressaltar que esta metodologia não é realizada na América Latina e está disponível apenas em laboratórios de pesquisa científica.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 CARCINOMA ADRENOCORTICAL.

Carcinomas são geralmente raros na infância e na adolescência. O carcinoma adrenocortical (CAC) acomete cerca de 0,3/milhão de crianças no mundo (RIBEIRO *et al.*, 2000). Em Hong Kong e Bombaim, 0,1/milhão de crianças abaixo de 14 anos é acometida, e em Los Angeles, 0,4 (RIBEIRO & FIGUEIREDO, 2004). No sul do Brasil a incidência é singular. Estima-se que ocorram 3,4 casos novos por milhão de crianças abaixo de 14 anos. Esta estimativa foi calculada considerando que a Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) recebe de 3 a 8 casos novos de CAC por ano. Este é um hospital universitário que atende cerca de 10 milhões de habitantes, dos quais 3,5 milhões possuem 15 anos ou menos. Ainda não existem explicações definitivas para o aparente excesso de casos de CAC no sul do Brasil (RIBEIRO *et al.*, 2000; SANDRINI *et al.*, 1997).

Estudos mostram uma prevalência maior de tumor adrenocortical entre meninas. Apesar desta prevalência no sexo feminino não estar completamente compreendida, é possível que exista algum papel dos estrógenos e/ou de inibinas e ativinas facilitando o processo de formação do CAC no sexo feminino (LONGUI *et al.*, 2004). De acordo com a experiência relatada por MICHALKIEWICZ *et al.* (2004), obtida por meio do estudo que envolveu 254 pacientes pediátricos com CAC, registrados no *International Adrenocortical Tumor Registry*, a idade média de 156 meninas e 98 meninos foi de 3,2 anos, variando de 0 a 19. Cerca de 60 % dos pacientes possuíam menos do que 4 anos e apenas 14% possuíam mais do que 13 anos. Nos grupos com idade de 0-3 anos e mais de 13 anos, houve um predomínio de meninas. Entre 4 e 12 anos, a incidência foi semelhante entre os sexos. As características clínicas dos 254 pacientes acompanhados por MICHALKIEWICZ *et al.* (2004) são retratadas na tabela 1.

O CAC pode provocar excessos nas vias biossintéticas dos mineralocorticóides, glicocorticóides ou andrógenos e precursores de estrógenos, o que conduz a manifestações clínicas distintas. Quatro síndromes diferentes podem ocorrer, sendo elas a virilização, a Síndrome de Cushing, uma forma mista



(geralmente associação de virilização e Cushing) e ainda a ausência de excessos hormonais, quando se observa apenas um efeito de massa (tumor palpável). É importante citar que a atividade endócrina das glândulas supra-renais pode se alterar durante o curso do CAC. Tumores que inicialmente não produzem excessos hormonais podem se tornar funcionantes e vice-versa. O padrão de secreção de hormônios também pode variar, sendo encontradas combinações de vários hormônios (KOPF *et al.*, 2001).

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE 254 PACIENTES COM CAC.

CARACTERÍSTICAS	NÚMERO DE PACIENTES	INCIDÊNCIA PERCENTUAL
Idade (anos)		
▪ < 4	153	59,8
▪ 4 a 12	65	30,0
▪ 13 a 20	36	10,2
Sexo		
▪ Feminino	156	61,4
▪ Masculino	98	38,6
Apresentação clínica		
▪ Virilização	140	55,1
▪ Misto (clínico e hormonal)	74	29,2
▪ Tumor não funcionante	26	10,2
▪ Síndrome de Cushing	14	5,5
Proporção meninas : meninos		
▪ < 4	1,7 : 1	
▪ 4 a 12	0,8 : 1	
▪ 13 a 20	6,2 : 1	
Estadiamento		
▪ Estadio I	112	44,1
▪ Estadio II	80	31,5
▪ Estadio III	25	9,8
▪ Estadio IV	37	14,6

FONTE: MICHALKIEWICZ *et al.*, 2004.

NOTA: Este estudo analisou 254 amostras de CAC, sendo que 79,5 % delas são provenientes de pacientes da região sul do Brasil. Os pacientes com doenças nos estadios I e II (75,6 %) foram tratados com cirurgia, enquanto os pacientes com estadio III e IV (24,4 %) foram submetidos a combinações de quimioterápicos, na sua maioria contendo cisplatino, etoposídeo, doxorubicina e mitotano.

A virilização é causada pelo excesso de andrógenos (testosterona) e seus precursores, sendo deidroepiandrosterona (DHEA), a sua forma de sulfato (DHEA-S) e androsterona. A síndrome de Cushing, causada pelo excesso de cortisol, é caracterizada por obesidade, faces em lua cheia, estrias, retardo na taxa de crescimento, hirsutismo generalizado, obesidade de tronco e, menos

freqüentemente, hipertensão e comprometimento do metabolismo da glicose. A feminização ocorre quando há produção excessiva de estrógenos, particularmente estradiol. Os sinais e os sintomas da feminização são: desenvolvimento sexual precoce, crescimento acelerado, idade óssea avançada e sangramentos vaginais. Os meninos acometidos pela feminização costumam apresentar ginecomastia bilateral. Galactorréia pode ocorrer em ambos sexos (LIOU & KAY, 2000). Quando o tumor não produz excessos hormonais (não funcionante), os sintomas mais comuns são dor abdominal, dor lombar, perda de peso, fraqueza, febre, massas abdominais palpáveis ou hipoglicemia sintomática (KOPF *et al.*, 2001). Os sinais e sintomas mais comumente observados em crianças com CAC estão listados na tabela 2.

TABELA 2 – SINAIS E SINTOMAS DO CAC EM 58 CRIANÇAS.

SINAIS E SINTOMAS	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAGEM
Pelos pubianos	53	91
Hipertrofia		
Clitóris	36	62
Pênis	13	22
Acne	42	72
Voz fina	32	55
Hipertensão	32	55
Pelos faciais	29	50
Hiperemia facial	28	48
Tumor palpável	28	48
Ganho de peso	22	38
Hirsutismo	21	36
Faces em lua cheia	19	33
Crescimento acelerado	17	29
Distribuição centrípeta de gordura	14	24
Corcunda de búfalo	11	19
Tonturas	7	12

FONTE: RIBEIRO *et al.*, 2000.

No grupo de pacientes estudado por MICHALKIEWICZ *et al.* (2004), 84,2 % apresentaram virilização, com presença de pelos pubianos, acne facial, hipertrofia do clitóris, alterações na voz, pelos faciais, hirsutismo, hipertrofia muscular, crescimento acelerado e pênis com tamanho aumentado. Virilização ocorreu isoladamente em 55% dos casos. Cerca de 10% dos pacientes não apresentaram excessos hormonais, apenas o efeito de massa (tumor palpável). Excesso apenas na produção de glicocorticóides foi observado em 5,5 % dos pacientes. Não foi constatado hiperaldosteronismo primário (síndrome de Conn) ou excesso de

estrógenos isoladamente. Cerca de 1/3 dos pacientes apresentou hipertensão, possivelmente por excesso na produção de glicocorticóides (MICHALKIEWICZ *et al.*, 2004).

Levando em consideração achados clínicos de pacientes pediátricos acometidos por CAC e sua relação com resultados terapêuticos e tempo de sobrevida, SANDRINI *et al.* (1997) estabeleceram uma classificação em estádios para esta patologia, que foi modificada por MICHALKIEWICZ *et al.* (2004). Este estadiamento está descrito na tabela 3.

TABELA 3 - CLASSIFICAÇÃO DO CAC EM CRIANÇAS EM ESTÁDIOS E SOBREVIDA EM 5 ANOS ESTIMADA PARA CADA ESTÁDIO.

ESTÁDIO	DESCRIÇÃO	SOBREVIDA (5 ANOS)
I	Tumor pesando menos que 200 g, que tenha sido totalmente retirado através de cirurgia, ausência de metástase.	91,1 %
II	Tumor pesando mais que 200 g, que tenha sido totalmente retirado através de cirurgia, ausência de metástase.	52,7 %
III	Tumor residual <sup>1</sup> ou que não pode ser ressecado.	-
IV	Metástase.	-

FONTE: SANDRINI *et al.*, 1997; MICHALKIEWICZ *et al.*, 2004.

NOTA: <sup>1</sup>Tumor residual é definido como a presença de tecido neoplásico microscópico após a ressecção cirúrgica.

A experiência no seguimento de pacientes pediátricos com CAC, acumulada pelos investigadores da Divisão de Endocrinologia Pediátrica do HC-UPFR, permitiu o estabelecimento de planos terapêuticos a partir da classificação em estádios proposta por SANDRINI *et al.* (1997) e modificada por MICHALKIEWICZ *et al.* (2004) (tabela 4).

TABELA 4 - PLANO TERAPÊUTICO PARA O CAC DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO EM ESTÁDIOS.

ESTÁDIO	TRATAMENTO INDICADO
I	Cirurgia
II	Cirurgia, com retirada de linfonodos retroperitoneais.
III, IV	Cirurgia (com retirada de linfonodos retroperitoneais) associada a antineoplásicos (mitotano, doxorubicina, cisplatina, etoposídeo).

FONTE: RIBEIRO & FIGUEIREDO, 2004

### 2.1.1 Diagnóstico do CAC.

O diagnóstico de CAC depende da suspeita e de sinais clínicos, de testes bioquímicos urinários e plasmáticos e de exames por imagem (RIBEIRO *et al.*, 2000).

#### 2.1.1.1 Avaliações laboratoriais: testes bioquímicos urinários e plasmáticos

As glândulas adrenais normais secretam quantidades modestas de DHEA, DHEA-S e androstenediona, e quantidades ainda menores de testosterona. No CAC, testosterona e seus precursores são freqüentemente produzidos em excesso, causando as manifestações hormonais. O mesmo pode ocorrer com o cortisol, causando síndrome de Cushing (LIOU & KAY, 2000).

Exames laboratoriais devem investigar a produção aumentada de andrógenos, através da medida da testosterona plasmática, da concentração plasmática e urinária do DHEA e DHEA-S e dos 17-cetoesteróides urinários, uma medida não específica dos metabólitos dos hormônios produzidos pelas supra-renais e pelas gônadas (LIOU & KAY, 2000). Apesar de a medida plasmática de DHEA-S expressar mais fielmente a produção adrenal de andrógenos, a elevação dos 17-cetoesteróides urinários normalmente indica excesso de atividade adrenal.

A determinação urinária de 17-cetoesteróides pode fornecer uma indicação importante no diagnóstico de tumores adrenocorticais. A concentração plasmática de DHEA-S parece ser o segundo marcador tumoral mais sensível; anormalidades na concentração urinária de DHEA são menos sensíveis. A concentração urinária de 17-hidroxicorticoesteróide está elevada nos casos em que há sinais clínicos de excesso de glicocorticóides. Concentrações elevadas de glicocorticóides (principalmente cortisol) e andrógenos indicam fortemente tumores adrenais (RIBEIRO *et al.*, 2000).

A determinação plasmática de glicocorticóides, andrógenos e seus precursores e mineralocorticóides é utilizada no seguimento dos pacientes e para verificar se a terapia de reposição de esteróides está adequada (CIFTCI *et al.*, 2001).

### 2.1.1.2 Exames de imagem.

Estudos de imagens são importantes na classificação da doença em estádios e no planejamento cirúrgico. Podem ser utilizados a ressonância magnética (RM), a tomografia computadorizada (TC) e o ultra-som (RIBEIRO & FIGUEIREDO, 2004).

A TC é o estudo radiológico de escolha devido à disponibilidade e ao relativo baixo custo. A TC fornece informações sobre o tamanho, a extensão da invasão local, a homogeneidade, a calcificação, a área de necrose e a presença de metástase no fígado, linfonodos e outros órgãos da cavidade peritoneal (SCHULICK & BRENNAN, 1999; NG & LIBERTINO, 2003). O ultra-som é adequado para a identificação de massas adrenais, mas sua eficiência parece ser limitada pela habilidade do operador (NG & LIBERTINO, 2003).

XIAO *et al.* (1998) obtiveram uma taxa de detecção de carcinoma adrenal de 87% utilizando ultra-sonografia, com 12 % de falso-negativos, e de 98% utilizando tomografia computadorizada, com taxa de resultados falso-positivos e falso-negativos inferior a 10 %. Ressonância magnética nuclear parece ser superior a tomografia computadorizada em alguns aspectos (NG & LIBERTINO., 2003).

Para identificar a extensão do CAC, TC do tórax e abdômen, com avaliação criteriosa de pulmões e fígado, costumam ser suficientes. Esta avaliação deve considerar os sintomas relatados pelo paciente (SCHULICK & BRENNAN, 1999). Desde que metástase em fígado e pulmões são comuns, recomenda-se a realização de TC do tórax e abdômen em todos os casos novos (RIBEIRO & FIGUEIREDO, 2004).

O CAC de um paciente é considerado de ressecção impossível quando há metástase difusa ou envolvimento extenso de vasos sangüíneos, como a aorta (SCHULICK & BRENNAN, 1999).

## 2.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CAC.

A cirurgia é a única modalidade de tratamento do CAC documentada como efetiva. Cirurgia curativa deve ser considerada para todas as crianças com CAC. Ressecção cirúrgica completa é, isoladamente, a indicação prognóstica mais importante. Ressecção *en bloc* pode ser necessária, podendo incluir os rins, porções do pâncreas ou fígado ou outras estruturas subjacentes (RIBEIRO & FIGUEIREDO, 2004; KOPF *et al.*, 2001).

Ressecções cirúrgicas, múltiplas se necessário, de recorrências locais e de metástases, são importantes na tentativa de manter o paciente livre de doença. A decisão de realizar ressecção cirúrgica agressiva de metástases deve levar em consideração o número de órgãos e locais acometidos, o intervalo de tempo que o paciente permaneceu livre de doença desde a última ressecção e a severidade dos sintomas (POMMIER & BRENNAN, 1992; SCHULICK & BRENNAN, 1999). Este procedimento está associado ao prolongamento da sobrevida (MEYER *et al.*, 2004), sobretudo quando combinado com o uso de antineoplásicos, e mostra excelente efeito paliativo nos casos em que há sintomas associados à produção de excessos hormonais (RIBEIRO & FIGUEIREDO, 2004; SCHULICK & BRENNAN, 1999). Entretanto, recidiva aconteceu em 37 % (52) dos casos submetidos à cirurgia radical, após 21,7 meses de intervalo livre da doença (BELLANTONE *et al.*, 1997).

## 2.3 TRATAMENTO DO CARCINOMA ADRENOCORTICAL UTILIZANDO MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS.

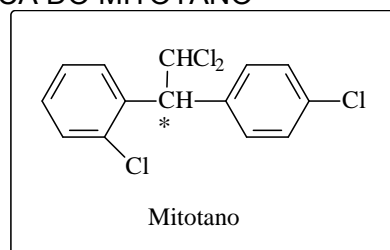
### 2.3.1 Mitotano: indicação de uso.

O mitotano (representado na figura 1), associado ou não a outros agentes antineoplásicos, está indicado no tratamento de pacientes com CAC metastático, não ressecável, recidivado ou resultante de doença residual após cirurgia (estádios III e IV) (LIM *et al.*, 1990; WOOTEN *et al.*, 1993; BERRUTI *et al.*, 1998; KASPERLIK-ZALUSKA, 2000; ILIAS *et al.*, 2001; KOPF *et al.*, 2001). Recentemente, o uso do mitotano foi avaliado, após a ressecção de tumores nos estádios I e II (KASPERLIK-

ZALUSKA, 2000; VASSIPOULOU-SELLIN *et al.*, 1993; VASSIPOULOU-SELLIN *et al.*, 2001), mas pouco se sabe sobre as vantagens reais nestes casos e não existem informações sobre sua eficácia na eventualidade de *spillage*. O emprego de mitotano pode ser mantido enquanto houver evidências de redução do tamanho do tumor e o paciente puder suportar as reações adversas (HUTCHISON, 2004). Na literatura, não se encontra uma indicação formal ou um consenso sobre a duração do tratamento com mitotano (ILIAS *et al.*, 2001). No Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) e no Hospital Erasto Gaertner – Liga Paranaense de Combate ao Câncer (HEG-LPCC), o mitotano é utilizado por um período mínimo de 18 meses, para pacientes em remissão da doença, de acordo com a resposta clínica e as reações adversas.

Mitotano tem sido bastante estudado em adultos, mas o relato de ensaios clínicos envolvendo crianças é reduzido e ainda não existe consenso com relação à posologia para a faixa pediátrica. Seu emprego nesta população exige maior atenção em relação à toxicidade para o sistema nervoso central (DE LÉON *et al.*, 2002).

FIGURA 1 - ESTRUTURA QUÍMICA DO MITOTANO



FONTE: FANG, 1979

NOTA: O carbono identificado com \* é quiral, o que significa que existem enantiômeros R e S do mitotano, que podem possuir atividades farmacológicas diferentes. O fabricante do mitotano não menciona, na bula, nenhuma informação sobre a atividade ótica do mitotano.

### 2.3.2 Posologia e concentrações plasmáticas de mitotano.

O mitotano (Lisodren) é produzido pela *Bristol-Myers Squibb* e comercializado na forma de comprimidos contendo 500 mg de princípio ativo. O fabricante do mitotano recomenda, sem especificar a idade do paciente, que o tratamento seja iniciado com doses de 2 a 6g/dia, divididas em 3 a 4 tomadas, elevando até 9 a 10 g/dia, dependendo da resposta clínica e dos efeitos adversos (HUTCHISON, 2004). Vários esquemas posológicos, diferentes do indicado pelo

fabricante, têm sido propostos e estão listados na tabela 5. Para a população pediátrica, o critério quanto à dose, permanece ainda menos definido. TEINTURIER *et al.* (1996 e 1999) utilizaram mitotano na dose de 5-12 g/m<sup>2</sup> SC em 24 crianças com CAC estadio III e IV e obtiveram uma taxa de resposta (com redução do volume tumoral) em torno de 30 %, similar aos estudos envolvendo adultos.

TABELA 5 - ESQUEMAS POSOLÓGICOS PARA MITOTANO ENCONTRADOS NA LITERATURA (1990 – 2004).

continua						
AUTORES	DOSE DE MITOTANO	n	IDADE PACIENTES (ANOS)	CP	DURAÇÃO DO TRATAMENTO	ASSOCIAÇÃO A OUTROS ANTINEOPLÁSICOS
Fabricante (bula do Lisodren)	Início: 2 a 6g/dia, divididas em 3-4 tomadas. Elevar até 9-10g/dia, de acordo com resposta clínica e efeitos adversos.		Não especifica idade	Não	A terapêutica deve ser mantida enquanto houver evidências de redução do tamanho do tumor e o paciente puder suportar as reações adversas.	Não
LUTON <i>et al.</i> , 1990	Dose inicial: 10g/dia (4-16g). Para manutenção: 7g/dia (3-20g). Doses divididas em 3 tomadas ao dia.	59	Média: 46	Não	2-48 meses	Não
ICARD <i>et al.</i> , 1991	Antes da cirurgia (3-6 semanas): 12g/dia, divididas em 3 tomadas. Após cirurgia: 3-4g/dia (máximo: 8g) até o óbito ou término do estudo.	20 74	17-79	Não	De acordo com a resposta terapêutica.	Não
VASSILOPOULOU-SELLIN <i>et al.</i> , 1993	Início: 4-6g/dia. Em seguida, reduzir para 1-2g/dia.	13	22-73	Não	Não consta	Não
HAAK <i>et al.</i> , 1994	4-8g/dia, dividido em 4 tomadas iguais.	62	1-78	Sim	Não consta	Não
DICKSTEIN <i>et al.</i> , 1998	1,5-2g/dia.	4	29-67	Sim	21-68 meses	Não
BERRUTI <i>et al.</i> , 1998	Início: 1g/dia. Em seguida, 4g/dia ou o máximo tolerado, dividido em 3-4 tomadas.	28	27-66	Não	Não consta	Sim
KHORRAM-MANESH <i>et al.</i> , 1998	Dose média: 4g/dia (2-6,5g).	14	36-76	Sim	Mediana: 12 meses (1-136 meses)	Em alguns casos
TERZOLO <i>et al.</i> , 2000	2-3g/dia.	8	45-62	Sim	8-40 meses	Não



AUTORES	DOSE	n	IDADE (ANOS)	CP	DURAÇÃO DO TRATAMENTO	conclusão
						ASSOCIAÇÃO A OUTROS ANTINEOPLÁSICOS
WILLIAMSON <i>et al.</i> , 2000	Início: 1g/dia, em 4 tomadas diárias. Em seguida, 2-2,5g em 4 tomadas/dia.	17	12-72	Não	Não consta	Sim
KHAN <i>et al.</i> , 2000	1-4g/dia, divididas em 2-3 tomadas.	40	20-69	Não	1 semana-20 meses	Sim
KASPERLIK-ZALUSKA, 2000	Estádios I e II: 1-4g/dia. Estádios III e IV: aumentos de dose a cada 5-7 dias, até 8-10g/dia por 2 semanas. Em seguida, reduzir gradualmente. Para tratamentos longos: 1º ano: 4-5g/dia 2º e 3º anos: 3-4g/dia 4º e 5º anos: 1,5-3g/dia Metástase ou recidiva regional: 8-10g/dia.	63	13-70	Sim	4-5 anos	Não
VASSILOPOULOU-SELLIN <i>et al.</i> , 2001	4-5g/dia.	74	17-79	Não	Não consta	Não
BAUDIN <i>et al.</i> , 2001	Atingir 6-12g/dia em 3 semanas e manter a maior dose tolerada por 3 meses, até concentração plasmática igual ou superior a 14µg/mL.	24	20-76	Sim	1-66 meses	Não
ABRAHAM <i>et al.</i> , 2002	Início: 2-3g/dia. Aumentos de 1-2g a cada ciclo de quimioterapia, até atingir concentração plasmática de 10-15µg/mL. Dose mediana: 6g/dia.	35	23-70	Sim	190 ciclos de quimioterapia, com intervalo de 3 semanas	Sim

NOTA: n - número de pacientes incluídos em cada estudo, CP – verificação da concentração plasmática de mitotano.

### 2.3.3 Farmacocinética do mitotano.

Devido a sua característica lipofílica, inicialmente o mitotano se acumula em tecido adiposo e aparece em baixas concentrações no sangue (TERZOLO *et al.*, 2000), podendo ser necessários vários meses para a saturação da gordura. Este fármaco atravessa a barreira hemato-encefálica (BOLLEN & LANSER, 1992), depositando-se no tecido gorduroso cerebral.

Após a administração oral de mitotano, apenas 60% da dose é absorvida, e desta parte 20-30 % é armazenada nos tecidos, principalmente adiposo. Uma concentração plasmática máxima é obtida em três a cinco horas e um equilíbrio de mitotano entre o plasma e os tecidos é alcançado em 12 horas (HUTCHISON, 2004).

Mitotano é excretado na urina, na forma metabolizada, em concentrações de 10-25 %, e quantidades pequenas e variáveis foram detectadas no cérebro, suprarrenais, fígado, bile e soro. Não foi observado acúmulo preferencial do medicamento nas adrenais, entretanto sabe-se que o percentual de gordura é relativamente elevado no CAC. Mitotano é convertido em metabólitos solúveis em água, não sendo encontrado o fármaco inalterado na bile nem na urina (HUTCHISON, 2004). O cloreto do ácido o,p'-diclorodifenilacético (o,p'DDA), um derivado do mitotano, é o responsável pela ação terapêutica (CAI *et al.*, 1995).

A meia-vida plasmática do mitotano varia de 18 a 159 dias, com mediana de 42 a 63 dias (HUTCHISON, 2004).

Considerando a natureza lipofílica do mitotano, tem sido proposto que a utilização de veículos oleosos e alterações na forma farmacêutica podem otimizar a absorção do fármaco.

LUTON *et al.* (1990), BONACCI *et al.* (1998) e BAUDIN *et al.* (2001) adicionaram os comprimidos de mitotano triturados ao acetilftalato de celulose, na tentativa de reduzir a intolerância gástrica. Entretanto, esta formulação reduz a biodisponibilidade (BONACCI *et al.*, 1998).

MOOLENAR *et al.* (1981) utilizaram cinco maneiras diferentes para administrar mitotano: comprimidos disponíveis comercialmente, grânulos com revestimento gastro-resistente e comprimidos triturados misturados a chocolate, emulsão (preparada com óleo de amendoim e goma arábica) ou leite em pó. Após a administração de uma dose padrão de 2 g e após a administração crônica de um total de 200 g, utilizando as cinco opções já descritas, as concentrações plasmáticas de mitotano foram comparadas. Na administração aguda de uma única dose, os níveis plasmáticos obtidos utilizando-se chocolate, emulsão e leite não foram estatisticamente diferentes. Os valores para os comprimidos foram menores do que para os veículos oleosos e maiores do que para os grânulos revestidos. Durante a terapia de manutenção (após a administração crônica de 200 g), quando foram administrados comprimidos intactos, 40 % da dose ingerida foi recuperada nas

fezes. Quando se utilizou leite e emulsão, a excreção da forma inalterada nas fezes foi inferior a 10 %. Estes experimentos demonstraram que há uma potenciação da absorção do fármaco quando este é acompanhado de um veículo oleoso (MOOLENAR *et al.*, 1981).

ANDERSEN *et al.* (1995) prepararam supositórios de mitotano, adicionando 1 g do medicamento a uma mistura de mono, di e triglicerídeos. Esta forma farmacêutica foi administrada a uma paciente, com redução significativa das reações adversas. Contudo, os autores assumem a característica especulativa do relato já que esta forma foi testada em uma única paciente.

Seguindo a lógica destes experimentos, o presente estudo utilizou, como veículo para a administração de mitotano, a dieta enteral Trigliceril CM<sup>®</sup>, composta por triglicerídeos de cadeia média (TCM). Esta dieta enteral, produzida pelo grupo Royal Numico e distribuída, no Brasil, pela Support Produtos Nutricionais (Caixa Postal 19202, São Paulo, SP, CEP 04505-970), é de acesso fácil para instituições hospitalares e de custo razoável.

#### 2.3.4 Correlação entre doses de mitotano e concentrações plasmáticas.

VAN SLOOTEN *et al.* (1984), num estudo com 34 pacientes, foram os primeiros a identificar uma relação entre concentração plasmática de mitotano e resposta terapêutica, mostrando que 7 de 8 pacientes com regressão tumoral tinham concentrações plasmáticas superiores a 14 µg/mL, enquanto que os pacientes com concentrações iguais ou inferiores a 10 µg/mL não apresentaram regressão tumoral. Estes dados foram confirmados por HAAK *et al.* (1994) e têm sido considerados por vários pesquisadores como referencial na verificação da concentração plasmática de mitotano (BAUDIN *et al.*, 2001; HEILMANN *et al.*, 2001; ANDERSEN *et al.*, 1999; BERRUTI *et al.*, 1998; BONACCI *et al.*, 1998; ANDERSEN *et al.*, 1995; BOOLEN & LANSER, 1992; MOOLENAR *et al.*, 1981). HAAK *et al.* (1994) obtiveram taxas de resposta ao mitotano de até 56 % quando concentrações plasmáticas elevadas foram atingidas. Entretanto, a correlação entre dose de mitotano e concentrações plasmáticas ainda não está claramente estabelecida.

Em um estudo com 12 pacientes de 36 a 76 anos, KHORRAM-MANESH *et al.* (1998) relataram resultados otimistas com relação à posologia. Estes autores

afirmaram que a maioria dos pacientes que tomaram de 2 a 6,5 g/dia alcançou concentrações plasmáticas na faixa terapêutica (13-20 µg/mL).

No estudo realizado por ABRAHAM *et al.* (2002), 36 pacientes adultos receberam mitotano em doses iniciais de 2 a 3 g. Esta dose foi aumentada em 1 a 2 g a cada três semanas, de acordo com o tolerado pelo paciente, até que a concentração terapêutica de 10 a 15 µg/mL fosse atingida. ABRAHAM *et al.* (2002) perceberam que, após a administração de mitotano por tempo prolongado, pequenas doses diárias são suficientes para manter as concentrações plasmáticas entre 10 e 20 µg/mL; segundo estes autores, alguns pacientes necessitam de apenas 0,5 g a 1 g de mitotano. Doses menores reduzem significativamente as reações adversas, tornam os tratamentos mais toleráveis e reduzem as interrupções e cessações.

SCHTEINGART *et al.* (1980), DICKSTEIN *et al.* (1998) e TERZOLO *et al.* (2000) sugeriram que esquemas terapêuticos com baixas doses de mitotano, mantidos por longos períodos, podem ser viáveis e podem trazer melhoras à qualidade de vida do paciente, com minimização dos efeitos adversos e maior adesão ao tratamento. TERZOLO *et al.* (2000) acompanharam 7 pacientes (45 - 62 anos) que utilizaram mitotano 1 a 3 g/dia. A concentração terapêutica foi atingida em todos os pacientes em 3 a 5 meses após o início do tratamento, com dose total acumulada de mitotano de 283 a 387 g. Em seguida, os ajustes de dose foram realizados com base na monitorização plasmática trimestral. DICKSTEIN *et al.* (1998) e TERZOLO *et al.* (2000) encontraram uma relação semilogarítmica entre a dose e a concentração plasmática de mitotano (TERZOLO *et al.*, 2000).

Entre os 24 pacientes (20 - 76 anos) acompanhados por BAUDIN *et al.* (2001), as concentrações terapêuticas foram atingidas após 2 a 11 meses de tratamento, utilizando-se doses de 6 a 12 g/dia, o que corresponde a um acúmulo de 207 a 2196 g de mitotano.

A tabela 6 lista alguns estudos que verificaram as concentrações plasmáticas de mitotano e as situações em que a correlação da dose do fármaco e sua concentração plasmática foram analisadas.

TABELA 6 - CORRELAÇÃO ENTRE DOSES DE MITOTANO E CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS.

AUTORES	n	DOSE DE MITOTANO	CP ( $\mu\text{g/mL}$ )	DOSE MITOTANO x CP
VAN SLOOTEN <i>et al.</i> , 1984	34	Não cita.	Relatadas em dois grupos: abaixo de 10 ou acima de 14.	Correlação semi-logaritmica entre as concentrações de mitotano no plasma e nos tecidos cerebrais.
HAAK <i>et al.</i> , 1994	62	4-8g/dia, dividido em quatro tomadas iguais.	4-50	A correlação não foi estudada.
DICKSTEIN <i>et al.</i> , 1998	8	3g/dia ou o máximo tolerado. Quando concentração plasmática entre 14-20 $\mu\text{g/mL}$ , redução das doses para 1-2g/dia.	14-20	Correlação semilogarítmica.
KHORRAM-MANESH <i>et al.</i> , 1998	4	2-6,5g/dia.	Média 14,5 (13 – 20)	Não houve correlação.
KASPERLIK-ZALUSKA, 2000	63	Estádios I e II: 1-4g/dia. Estádios III e IV: aumentos de dose a cada 5-7 dias, até 8-10g/dia por 2 semanas. Em seguida, reduzir gradualmente. Para tratamentos longos: 1º ano: 4-5g/dia 2º e 3º anos: 3-4g/dia 4º e 5º anos: 1,5-3g/dia Metástase ou recidiva regional: 8-10g/dia.	Concentrações entre 15-25 foram consideradas como níveis ativos para mitotano.	A correlação não foi estudada.
TERZOLO <i>et al.</i> , 2000	8	2-3g/dia. Quando atingidas as concentrações consideradas terapêuticas: manutenção com 1-2g/dia, de acordo com a verificação periódica da CP.	14-20	Correlação semilogarítmica entre concentração plasmática e tecidual.
BAUDIN <i>et al.</i> , 2001	24	6-12g/dia.	Igual ou superior a 14	Correlação significativa entre dose total acumulada e CP. A dose diária de mitotano foi responsável por 35% da variabilidade da concentração plasmática de mitotano entre os pacientes.
ABRAHAM <i>et al.</i> , 2002	36	Início: 2-3g/dia. Aumentos de 1-2g a cada ciclo de quimioterapia, até atingir concentração plasmática de 10-15 $\mu\text{g/mL}$ . Dose mediana: 6g/dia.	10 - 15	A correlação não foi estudada.

NOTA: n - número de pacientes incluídos no estudo, CP – concentração plasmática de mitotano.

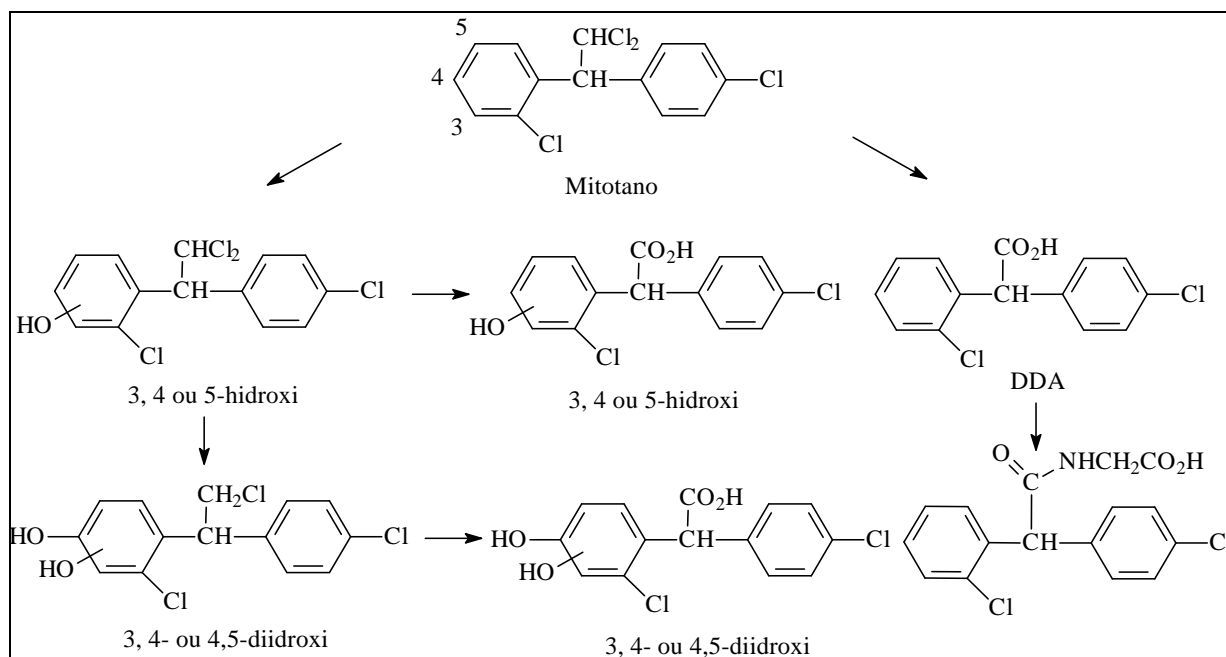
## 2.3.5 Metabolismo do mitotano

### 2.3.5.1 Metabolismo do mitotano em humanos.

O mitotano causa atrofia citotóxica das células das glândulas adrenais, normais e neoplásicas, em parte através da destruição de mitocôndrias (HUTCHISON, 2004). Para produzir efeitos terapêuticos, o mitotano necessita ser metabolizado (SCHTEINGART, 2000; REIF *et al.*, 1974; CAI *et al.*, 1995). Os efeitos produzidos pelo mitotano nas espécies animais variam em função do metabolismo deste fármaco. As adrenais de cães são as mais responsivas e produzem quantidades maiores de metabólitos. Por analogia, foi postulado que os CAC reagem de maneira diferente ao mitotano, em função da habilidade em metabolizá-lo (SCHTEINGART, 2000).

A figura 2 mostra o caminho metabólico mais provável para mitotano em humanos, listando apenas os compostos isolados e identificados a partir de urina de pacientes.

FIGURA 2 - INTERMEDIÁRIOS DO METABOLISMO DO MITOTANO IDENTIFICADOS EM URINA DE HUMANOS.



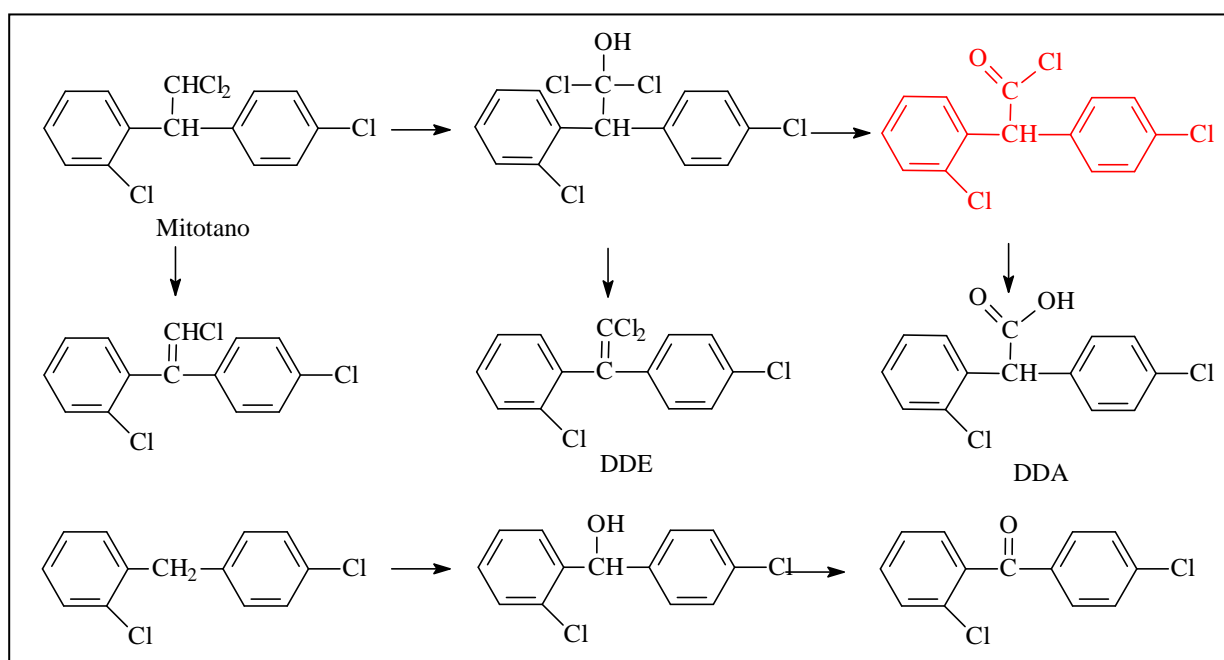
FONTE: SCHTEINGART, 2000; REIF *et al.*, 1974; CAI *et al.*, 1995.

### 2.3.5.2 Metabolismo do mitotano em animais.

Com objetivo de identificar intermediários da via metabólica do mitotano ainda desconhecidos e considerando a variação da atividade farmacológica em diferentes espécies animais, outros estudos foram realizados em urina de ratos e cobaias e fezes de ratos (REIF *et al.*, 1975; JENSEN *et al.*, 1987). A figura 3 ilustra os compostos identificados nos experimentos com estes animais.

A estrutura em vermelho na Figura 3 representa o cloreto de ácido dotado de ação farmacológica, mas este produto não foi recuperado das amostras biológicas de humanos, provavelmente devido a sua grande reatividade química com outros compostos orgânicos. É importante ressaltar que o ácido o,p'-diclorodifenilacético (o,p'-DDA) foi identificado como principal metabólito do mitotano em todos os estudos encontrados na literatura.

FIGURA 3 - INTERMEDIÁRIOS DO METABOLISMO DO MITOTANO IDENTIFICADOS EM AMOSTRAS BIOLÓGICAS DE ANIMAIS.



FONTE: REIF *et al.*, 1975; JENSEN *et al.*, 1987.

### 2.3.6 Efeitos adversos ao mitotano.

Doses de mitotano de 6 a 10g/dia causam reações adversas gastrointestinais em 80% e disfunção neuromuscular e sintomas psiquiátricos em 40% dos pacientes (HUTCHISON, 2004; BOOLEN & LANSER, 1992) (tabela 7). Em 1992, BOLLEN & LANSER afirmaram que os distúrbios neurológicos causados pela terapia com mitotano parecem envolver o córtex cerebral e o cerebelo, dependem da relação entre a concentração cerebral de mitotano e a sua concentração sangüínea e são reversíveis. Estas manifestações geralmente estão associadas a concentrações plasmáticas superiores a 20 µg/mL (HEILMANN *et al.*, 2001; BOOLEN & LANSER, 1992; MOOLENAR *et al.*, 1981) e dificultam a adesão ao tratamento, freqüentemente exigindo redução da dose de mitotano e/ou interrupção da terapêutica, o que compromete grandemente a adesão do paciente ao tratamento e, conseqüentemente, o sucesso terapêutico.

TABELA 7 - REAÇÕES ADVERSAS AO MITOTANO DETECTADAS EM 241 PACIENTES COM CAC.

TOXICIDADE	PACIENTES	OCORRÊNCIA
Nenhuma toxicidade	32 (13%)	
Gastrointestinais	190 (79%)	
Anorexia		59 (24%)
Náusea		94 (39%)
Vômito		86 (37%)
Diarréia		76 (31%)
Outras		31 (13%)
Neuromusculares	119 (49%)	
Depressão do SNC		78 (32%)
Tontura ou vertigem		36 (15%)
Tremores musculares		8 (3%)
Cefaléia		11 (5%)
Confusão		8 (3%)
Fraqueza		29 (12%)
Outras		26 (11%)
Pele	36 (15%)	
Erupção		29 (12%)
Outras		12 (5%)
Olhos	8 (3%)	Visão turva, diplopia, opacificação do cristalino, retinopatia tóxica.
Genitourinária	5 (2%)	Hematúria, cistite hemorrágica, albuminúria.
Cardiovascular	5 (2%)	Hipertensão, hipotensão ortostática, rubor.
Miscelânea	20 (8%)	Diminuição da taxa sérica de iodo ligado a proteína, hiperpirexia, dores após a ingestão dos comprimidos, dores generalizadas.

FONTE: HUTCHISON, 2004



HAAK *et al.* (1994) relataram prolongamento do tempo de sangramento em 6 de 7 pacientes utilizando mitotano. O efeito foi observado uma semana após o início da terapia. SCHTEINGART *et al.* (1980) observaram leucopenia em 3 dos 36 pacientes em tratamento de síndrome de Cushing com mitotano. O produtor do Lisodren (Bristol Myers-Squibb) alertou, em 2000, que hipotensão ortostática e hipertensão são também efeitos adversos atribuídos ao mitotano, porém pouco frequentes.

Dentre os pacientes acometidos por toxicidade do sistema nervoso central, deve ser destacada a possibilidade de dano cerebral permanente após utilização de mitotano por períodos prolongados (HUTCHISON, 2004). SCHTEINGART *et al.* (1980) observaram redução de memória em 18 dos 36 pacientes tratados com mitotano.

SCHTEINGART *et al.* (1980) notaram ginecomastia em 6 pacientes masculinos, dos 36 utilizando mitotano. Este efeito foi associado a um aumento na excreção de estrógenos, especialmente estriol.

BRICARE & LUTON (1975) observaram hipersialorréia em 3 pacientes recebendo mitotano para o tratamento de síndrome de Cushing. Após a interrupção do tratamento, houve normalização do quadro em uma semana.

Outros possíveis efeitos adversos ao mitotano listados em HUTCHISON (2004) seriam cistite hemorrágica e comprometimento renal.

De acordo com SCHTEINGART *et al.* (1980), 30 de 36 pacientes desenvolveram hiperlipoproteinemia com elevação do colesterol sérico e triglicerídeos e aumento das lipoproteínas beta ou pré-beta. Trinta e seis de 36 pacientes tiveram concentrações séricas de tiroxina abaixo dos valores de referência (SCHTEINGART *et al.*, 1980). ILIAS *et al.* (2001) relataram hipercolesterolemia nas duas pacientes que utilizaram mitotano durante 14 e 16 anos. Devido à característica lipofílica, o mitotano se acumula nos quilomícrons e nas lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e muito baixa densidade (VLDL) (AHLMAN *et al.*, 2001). O mitotano pode causar distúrbios importantes de metabolismo (LUTON *et al.*, 1990) que, se não tratados, podem levar a complicações vasculares (ILIAS *et al.*, 2001).

Considerando que as reações adversas estão relacionadas à dose de mitotano, a variabilidade dos esquemas posológicos propostos para adultos e a falta de consenso quanto a posologia para pacientes pediátricos dificultam comparações com relação aos efeitos adversos. Além deste fator, em esquemas terapêuticos que

associam mitotano a outros antineoplásicos, como cisplatina, etoposídeo, doxorrubicina, estreptozocina e interferon, é difícil atribuir com certeza as reações adversas a um ou a outro medicamento. A tabela 8 lista os estudos relatando efeitos adversos ao mitotano.

TABELA 8 - REAÇÕES ADVERSAS AO MITOTANO LISTADAS EM 12 ESTUDOS CLÍNICOS.

continua					
AUTORES	n	DOSE DE MITOTANO PRECONIZADA (g)	CP	ASSOCIAÇÃO COM OUTROS ANTINEOPLÁSICOS	REAÇÕES ADVERSAS AO MITOTANO (RAM)
LUTON <i>et al.</i> , 1990	59	Início: 10g/dia (4-16g). Manutenção: 7g/dia (3-20g).	Sim	Não	Acometeram 20 pacientes, exigindo redução de dose ou interrupção da terapia. TGI (anorexia, náusea, vômito): 8 pacientes. DN (ataxia, dificuldade de fala, sonolência, vertigem, letargia): 8 pacientes. DH: aumento sérico de fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, atividade de gama-glutamil transferase, hipercolesterolemia, hipouricemia. Ginecomastia: em 7 de 21 pacientes do sexo masculino.
BOLLEN & LANSER, 1992	1	2-3g/dia	Sim	Não	Distúrbios neurológicos ocorreram em concentrações plasmáticas superiores a 15µg/mL, com comprometimento importante da qualidade de vida. Apesar da sua importância, os sintomas foram revertidos após cessação da terapia.
VASSILOPOULOU-SELLIN <i>et al.</i> , 1993	13	Início: 4-6g/dia. Em seguida, reduzir para 1-2g/dia.	Não	Não	O autor não entre em detalhes sobre as RAM, mas refere que modificações nos esquemas posológicos foram necessárias em virtude de sintomas gastrointestinais, não recomenda reduções de dose frente a hiperlipidemia ou diminuição da libido e cita o acontecimento de porfiria sintomática em um paciente, cujo tratamento foi suspenso.
HAAK <i>et al.</i> , 1994	62	4-8g/dia, dividido em 4 tomadas iguais.	Sim	Não	O tratamento foi descontinuado em 10 pacientes, devido a RAM. RAM TGI ocorreram logo no início da terapia, não exigindo interrupção, em concentrações plasmáticas inferiores a 5µg/mL. Anorexia e náusea acometeram 8 pacientes. DN ocorreram em níveis superiores a 15µg/mL e foram observados em 2 pacientes; foram completamente revertidos com a descontinuação da terapia. Aumento no tempo de sangramento ocorreu em 90% (10) dos pacientes avaliados para este parâmetro. RAM menos freqüentes: rash cutâneo (2-6 semanas após o início do tratamento) e leucopenia.

continuação

AUTORES	n	DOSE DE MITOTANO PRECONIZADA (g)	CP	ASSOCIAÇÃO COM OUTROS ANTINEOPLÁSTICOS	REAÇÕES ADVERSAS AO MITOTANO (RAM)
KHORRAM-MANESH <i>et al.</i> , 1998	14	Dose média: 4g/dia (2-6,5g).	Sim	Em alguns casos	Náuseas e distúrbios visuais ocorreram em cinco pacientes, desaparecendo com a redução da dose. Três pacientes apresentaram náuseas. Um paciente teve náusea e distúrbios visuais. Todos os sintomas desapareceram após redução da dose. A baixa incidência de RAM poderia ser atribuída à dose relativamente pequena para pacientes adultos.
BERRUTI <i>et al.</i> , 1998	28	Início: 1g/dia. Em seguida, 4g/dia ou o máximo tolerado, dividido em 3-4 tomadas.	Não	Sim	A dose planejada de mitotano (4 g diárias) foi regularmente recebida por 9 (32%) pacientes; 11 (39%) pacientes toleraram no máximo 3 g/dia, 6 (21%) toleraram 2 g/dia e 1 (4%) tolerou 1 grama/dia, devido a severidade dos DN ou sintomas TGI. Um paciente apresentou neurotoxicidade periférica severa, cessando o tratamento por isso. Toxicidades neurológicas e gastrintestinais foram as principais responsáveis por reduções de dose de mitotano.
WILLIAMSON <i>et al.</i> , 2000	17	Início: 1g/dia, em 4 tomadas diárias. Em seguida, 2-2,5g em 4 tomadas ao dia.	Não	Sim	Edema grau 3 e 4 em dois pacientes. Trombocitopenia grau 1 em um paciente. Náusea ou emese grau 3 em dois pacientes. Náusea e emese grau 2 em cinco pacientes.
KHAN <i>et al.</i> , 2000	40	1-4g/dia, divididas em 2-3 tomadas.	Não	Sim	RAM exigiram redução de dose e retirada temporária de mitotano em alguns casos. RAM TGI foram as mais comuns, sendo que náusea acometeu 20 pacientes; anorexia, 4; vômito, 4. DN: vertigem ocorreu em 7 pacientes; letargia em 6; polineuropatia em 2; cansaço em 12. DH ocorreram em 25 (62,5%) dos pacientes. Também foram observados: hepatite autoimune (3 pacientes), ginecomastia (4 pacientes); cistite hemorrágica (1 paciente); hematúria microscópica (2 pacientes); rash cutâneo (2 pacientes); sintomas adrenolíticos, como Addisonismo (4 pacientes).
KASPERLIK-ZALUSKA, 2000	63	Estádios I e II: 1-4g/dia. Estádios III e IV: Início: 8-10g/dia por 2 semanas. Tratamentos longos: 1º ano: 4-5g/dia 2º e 3º anos: 3-4g/dia 4º e 5º anos: 1,5-3g/dia	Sim	Não	RAM foram raras. Apenas um paciente teve miastenia severa, sendo forçado a interromper permanentemente a terapia. Não ocorreram DN após administrações por tempos prolongados de doses acima de 8g/dia. Nenhum paciente manifestou náusea ou vômito, talvez devido à administração de altas doses de hidrocortisona e prednisolona para prevenir hipoadrenalismo, que também pode causar os sintomas acima relatados devido à deficiência de cortisol.

					conclusão
AUTORES	n	DOSE DE MITOTANO PRECONIZADA (g)	CP	ASSOCIAÇÃO COM OUTROS ANTINEOPLÁSTICOS	REAÇÕES ADVERSAS AO MITOTANO (RAM)
TERZOLO <i>et al.</i> , 2000	8	2-3g/dia.	Sim	Não	RAM ocorreram em 2 pacientes que não tiveram suas doses ajustadas de acordo com as concentrações plasmáticas. Paciente 1 apresentou vertigem e confusão, que desapareceram com redução da dose. Paciente 2 apresentou confusão, letargia e ataxia e descontinuou o tratamento. Em 7 pacientes houve aumento do nível sérico de colesterol total. Também foram observadas alterações nos testes de função hepática de todos os pacientes.
BAUDIN <i>et al.</i> , 2001	24	Atingir 6-12g/dia em 3 semanas e manter até concentração plasmática igual ou superior a 14µg/mL.	Sim	Não	TGI: anorexia (grau 1, 2), náusea (grau 1, 2, 4). DN (grau 1, 4) : confusão, tontura, vertigem, perda de visão, sonolência, parestesia, diplopia. Outros: rash cutâneo, ginecomastia, prurido.
ABRAHAM <i>et al.</i> , 2002	35	Início: 2-3g/dia. Aumentos cada ciclo de quimioterapia, até atingir 10-15µg/mL. Dose mediana: 6g/dia.	Sim	Sim	Toxicidades grau 1 e 2 incluindo náusea, vômito, diarreia, fadiga, eventos neurológicos, alterações neuropsiquiátricas, parestesia e ataxia, ocorreram em 31 de 36 pacientes (86%). RAM estiveram presentes continuamente durante todo o tratamento, comprometendo enormemente a qualidade de vida do paciente.

NOTAS: n - número de pacientes; CP – concentração plasmática de mitotano; RAM - reações adversas ao mitotano; TGI - trato gastrointestinal; DN - distúrbios neurológicos; DH - distúrbios hepáticos.

### 2.3.7 Insuficiência adrenocortical como consequência do uso de mitotano: manejo e acompanhamento clínico.

Ao exercer sua ação citotóxica sobre as mitocôndrias das células das glândulas adrenais, normais e neoplásicas, o mitotano causa insuficiência de adrenal em praticamente todos os pacientes (SCHULICK & BRENNAN, 1999). A crise aguda de insuficiência da adrenal é um quadro grave que pode rapidamente conduzir ao choque e ao óbito. Este quadro pode se instalar em situações de estresse, como infecções, cirurgias, traumas, quando há um aumento na demanda por glicocorticóides, ou períodos de vômitos e diarreia após infusões de antineoplásicos, que comprometem a absorção da reposição hormonal oral.

Para prevenir e minimizar as crises agudas, é necessária a reposição de mineralocorticóides e glicocorticóides pelo menos a partir da segunda semana do

tratamento com mitotano. Outros autores acham que a reposição pode ser iniciada duas a seis semanas após o início da terapia com mitotano e antes do início dos sinais de insuficiência da adrenal (WAJCHENBERG *et al.*, 2000; ABRAHAM *et al.* 2002; CIFCTI *et al.*, 2001; HOGAN *et al.*, 1978).

A reposição dos esteróides é feita preferencialmente com a prednisona, 10 a 15 mg/m<sup>2</sup> SC/dia, dividida em 2 a 3 tomadas, associada a fludrocortisona, 0,15 a 0,2 mg/dia. Em situações de estresse, o paciente e seus familiares devem ser orientados a triplicar a dose do glicocorticoide e dirigir-se imediatamente ao hospital para atendimento especializado. Após a estabilização ou cessação do episódio que gerou o estresse, a dose do corticoide deve ser reduzida ao habitual. A prednisona pode ser substituída pela dexametasona, na dose de 1 a 1,5 mg/m<sup>2</sup> SC/dia ou por outros glicocorticóides, respeitando-se as equivalências terapêuticas e posológicas existentes entre eles (FIGUEIREDO *et al.*, 2004).

Na crise aguda, a reposição de glicocorticóides é realizada por via endovenosa ou intramuscular. Durante este quadro, recomenda-se a administração de hidrocortisona em doses de 100 a 300 mg, até a melhora clínica e resolução da condição que desencadeou a crise (FIGUEIREDO *et al.*, 2004). A tabela 9 traz os glicocorticóides que podem ser utilizados na suplementação oral e compara suas propriedades e potências.

TABELA 9 – GLICOCORTICÓIDES UTILIZADOS NA PREVENÇÃO E NO TRATAMENTO DE CRISE DE INSUFICIÊNCIA ADRENAL: COMPARAÇÃO ENTRE SUAS POTÊNCIAS E PROPRIEDADES.

MEDICAMENTO	EQUIVALÊNCIA DE DOSE (mg)	CAPACIDADE DE RETENÇÃO DE SÓDIO	TEMPO DE MEIA-VIDA BIOLÓGICA	POTÊNCIA ANTI-INFLAMATÓRIA RELATIVA
Cortisona	25	0,8	8-12h	0,8
Hidrocortisona	20	1	8-12h	1
Prednisona	5	0,8	12-36h	4
Prednisolona	5	0,8	12-36h	4
Metil-prednisolona	4	0,5	12-36h	5
Triamcinolona	4	0	12-36h	5
Betametasona	0,8	0	36-72h	25
Dexametasona	0,8	0	36-72h	30

FONTE: HUTCHISON, 2004.

NOTA: A Capacidade de Retenção de Sódio e a Potência Anti-Inflamatória Relativa são grandezas adimensionais.

O metabolismo dos esteróides exógenos é modificado pelo mitotano. O tratamento com mitotano causa indução da atividade das enzimas microssomais

hepáticas, levando a um aumento da destruição de esteróides exógenos (ROBINSON *et al.*, 1987; HAGUE *et al.*, 1989; KOPF *et al.*, 2001; PARDO *et al.*, 2002). O mitotano aumenta a capacidade de ligação aos esteróides, resultando em menores concentrações de cortisol e mineralocorticóides livres, e aumenta as quantidades de proteínas ligadoras de hormônios tireoideanos, o que pode provocar hipotireoidismo (VAN SETERS & MOOLENAR, 1991). Como consequência, podem ser necessárias doses de glicocorticóides e mineralocorticóides 50-100 % maiores do que as utilizadas na terapia normal de reposição (HUTCHISON, 2004; TERZOLO *et al.*, 2000; PARDO *et al.*, 2002; LIM *et al.*, 1990). Segundo PARDO *et al.* (2002) e LIM *et al.* (1990), as doses devem ser individualizadas, de acordo com os níveis de ACTH, cortisol plasmático e, sobretudo, o estado clínico do paciente.

Segundo GREIG *et al.* (1984), a zona glomerulosa e a fasciculada do córtex adrenal têm a capacidade de recuperar sua função após o tratamento com mitotano. Esta afirmação baseia-se no acompanhamento de uma paciente oriental diagnosticada com CAC aos 2 3/12 anos que, após cirurgia, utilizou o mitotano por um período de 20 meses. A criança permaneceu livre de doença e com reposição de mineralocorticóides e glicocorticóides por sete anos. A recuperação da capacidade esteroidogênica da glândula supra-renal remanescente foi identificada aos 9 9/12 anos da paciente.

### 2.3.8 Interações medicamentosas.

#### 2.3.8.1 Varfarina.

O mitotano acelera o metabolismo da varfarina através da indução das enzimas microsossomais hepáticas. Assim, é necessário um aumento das doses de varfarina para a manutenção de tempos de pró-trombina adequados (CUDDY & LOFTUS, 1986; HUTCHISON, 2004).

#### 2.3.8.2 Espironolactona.

Quando mitotano foi administrado concomitantemente a espironolactona, a uma paciente de 65 anos, para tratamento de síndrome de Cushing, foi observada

ausência de ações farmacológicas do mitotano. O cortisol sérico matinal continuou alterado por cinco meses, não houve alteração nos níveis do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e não foram observados efeitos adversos ao mitotano. Quando a espironolactona foi suspensa, os efeitos adversos ao mitotano foram imediatamente detectados (WORTSMAN & SOLER, 1977; HUTCHISON, 2004).

#### 2.3.8.3 Medicamentos com metabolismo hepático.

Apesar de não existirem orientações específicas e claramente definidas, deve-se considerar a necessidade de se reduzir a dose de mitotano em casos de insuficiência hepática que não seja causada por metástases hepáticas, já que pode ocorrer comprometimento do metabolismo, com acúmulo do fármaco e aumento dos efeitos adversos (HUTCHISON, 2004).

#### 2.3.9 Mecanismo de ação do mitotano.

O mitotano exerce um efeito citotóxico direto sobre as mitocôndrias das células adrenocorticais, normais ou neoplásicas, produzindo degeneração das zonas fasciculada e reticular e atrofia celular. Em tratamentos prolongados, foi observada destruição quase completa das células da zona fasciculada e reticular a partir do 12º dia de tratamento; diminuição na secreção do cortisol foi detectada dois dias após o início da terapia em cães (HUTCHISON, 2004). Durante o uso do mitotano, pode ocorrer ausência de resposta à administração de ACTH; alteração do padrão do metabolismo de corticóides, com redução da excreção de 17-hidroxycorticosteróides sem diminuição concomitante no cortisol plasmático ou nas taxas de secreção de cortisol (HUTCHISON, 2004) e bloqueio da liberação de hormônios pelo tumor, com redução dos efeitos dos excessos hormonais em cerca de 75 % dos pacientes (LUTON *et al.*, 1990; BONACCI *et al.*, 1998; BAUDIN *et al.*, 2001).

Apesar da dificuldade em se relacionar doses de mitotano com respostas clínicas sem verificação e acompanhamento das concentrações plasmáticas, WAJCHENBERG *et al.* (2000) relataram que, em doses de até 3 g/dia, o mitotano suprime a secreção adrenal de esteróides e, em doses superiores a 3 g/dia, é observado um efeito citotóxico. Segundo WILLIAMSON *et al.* (2000), a

administração crônica de mitotano, em doses superiores a 3g/dia, causa atrofia adrenal e necrose.

#### 2.3.10 Efeitos terapêuticos do mitotano e respostas clínicas.

Na casuística de LIOU & KAY (2000), 66% dos pacientes adultos e 78 % dos pacientes pediátricos com diagnóstico de CAC possuem estadiamento III e IV. Na experiência relatada por MICHALKIEWICZ *et al.* (2004), apenas 24,4 % de 254 crianças receberam diagnóstico de tumor adrenocortical nos estadios III e IV (60 % destas crianças foram atendidas nos Serviço de Onco-Hemato-Pediatria do HC-UFPR e Centro Infantil Boldrini de Campinas).

Com o objetivo de prover, aos portadores de CAC em estadio avançado, tratamentos mais efetivos e seguros, iniciaram-se as pesquisas em busca de terapias adjuvantes. Mitotano tem sido extensivamente usado em adultos, mas sua ação terapêutica em crianças ainda não foi sistematicamente avaliada.

A resposta inicial ao mitotano depende do tempo de uso regular e da concentração alcançada no plasma e nos tecidos. Na maioria dos casos ocorre algum benefício clínico (caracterizado por manutenção da condição clínica, do tamanho da massa tumoral primária ou diminuição do crescimento das lesões metastáticas) em cerca de três meses de tratamento. Dez por cento dos pacientes apresentam resposta mensurável em mais de três meses de terapia nas doses máximas toleradas (HUTCHISON, 2004).

Os relatos da literatura sobre a eficácia e a utilidade do mitotano são controversos e de difícil comparação entre si. Vários fatores contribuem com esta situação, sendo os mais importantes:

- 1) Existência de poucos estudos controlados, randomizados, com número significativo de pacientes, avaliando o emprego do mitotano. Isto ocorre porque o CAC é raro e extremamente agressivo. A maior parte das publicações sobre CAC é brasileira.

- 2) Diversidade de esquemas posológicos para mitotano utilizados em adultos (relatados na tabela 1) e ausência de consenso de posologia para crianças; variação no tempo de uso do mitotano e na dose total acumulada; dose necessária à saturação dos tecidos para cada paciente.



3) Variações nas características clínicas dos pacientes, sendo as principais: diferenças entre adulto e criança, estadios do CAC, cirurgias para ressecção de massa tumoral primária ou metástases, manifestações hormonais distintas.

4) Deve-se destacar que vários dos estudos que falharam em demonstrar resposta tumoral objetiva ao mitotano não verificaram se as concentrações plasmáticas estavam na faixa considerada terapêutica (14 a 20 µg/mL). Além disso, não está determinada a relação existente entre a dose de mitotano e a sua concentração no sangue.

Em 1959, BERGENSTAL *et al.* demonstraram regressão objetiva do tumor e supressão significativa da secreção de esteróides em 7 de 18 pacientes com CAC, mediante o uso de 8-10 g de mitotano por dia, por 4 a 8 semanas ou mais.

Ainda em 1960, a *Clinical Branch, Collaborative Research* do *National Institute of Cancer* patrocinou a produção e a distribuição do mitotano a pesquisadores individuais. Os resultados obtidos com o emprego do mitotano no tratamento de CAC constam na tabela 10. Para avaliação das respostas terapêuticas, foram definidos os seguintes critérios:

1) Resposta de esteróides: diminuição de mais de 30 % na excreção de esteróides na urina em relação aos níveis aumentados no pré-tratamento.

2) Resposta clínica: melhora geral no bem-estar do paciente, incluindo alívio sintomático, aumento na deambulação ou redução dos efeitos físicos decorrentes de produção hormonal excessiva.

3) Resposta da doença ou regressão tumoral: regressão definida na doença mensurável, avaliada por palpação da massa ou por raio-X.

TABELA 10 - RESPOSTAS OBJETIVAS E SUBJETIVAS ALCANÇADAS NO TRATAMENTO COM LISODREN (MITOTANO) DE 253 PACIENTES COM CAC.

AUTORES	NÚMERO DE PACIENTES	RESPOSTA CLÍNICA	REGRESSÃO TUMORAL	RESPOSTA DE ESTERÓIDES
HUTTER & KAYHOE, 1966	138	35%	34%	72%
LUBITZ <i>et al.</i> , 1973	115	54%	61%	85%

LUBITZ *et al.* (1973) observaram, no grupo estudado, uma sobrevida média de 8,4 meses. Em 1975, OSTUNI *et al.* (1975) relataram um caso de cura de CAC metastático em uma paciente de 17 anos, que foi a óbito nove anos mais tarde por

outra causa. Na autópsia, não foram encontradas evidências de CAC nem de tecido adrenal.

BOVEN *et al.* (1984) relataram a remissão completa do CAC por 3 ½ anos, em um paciente de 45 anos com CAC estadio IV, que utilizou mitotano por dois anos após a retirada cirúrgica do tumor primário, dos linfonodos acometidos e dos focos de metástases. O tratamento foi iniciado com pequenas doses, progressivamente aumentadas para 6g/dia, até que foram atingidas concentrações plasmáticas entre 15 e 20 µg/mL.

Em 1984, VAN SLOOTEN *et al.* sugeriram que níveis plasmáticos superiores a 10µg/mL seriam cruciais para a eficácia terapêutica do fármaco. Foi detectado aumento da sobrevida ou regressão tumoral em 57 % dos pacientes com concentrações plasmáticas superiores a 14 µg/mL, tendo sido um caso de remissão completa. Este achado foi confirmado por HAAK *et al.* (1994), em um estudo que incluiu 96 pacientes, dos quais 62 foram tratados com mitotano. Atingindo-se concentrações plasmáticas de mitotano acima de 14 µg/mL, HAAK *et al.* (1994) obtiveram taxas de resposta ao mitotano (com redução do volume tumoral) de 56 %, demonstrando que há uma relação dose-resposta entre a concentração plasmática de mitotano e a sobrevida, quando as concentrações séricas são mantidas nos níveis considerados terapêuticos.

No estudo conduzido por ICARD *et al.* (1992), que contemplou 156 pacientes (dentre os quais 94 receberam mitotano), houve aumento de sobrevida apenas para os indivíduos com metástases e que receberam mitotano após a ressecção, quando comparado a pacientes que passaram pelo processo cirúrgico e não receberam mitotano.

Em 1992, FLYNN *et al.* demonstraram, em 11 casos de CAC, expressão de altos níveis de P-glicoproteína (Pgp), similar ao córtex adrenal normal. A Pgp é uma bomba de efluxo, dependente de energia, capaz de retirar do meio intracelular uma variedade de agentes antineoplásicos não relacionados estruturalmente, causando resistência a múltiplos medicamentos. Esse mecanismo poderia explicar a resistência do CAC aos antineoplásicos. Testes *in vitro* demonstraram que o mitotano pode modular a resistência do CAC a antineoplásicos não relacionados estruturalmente, revertendo-a (FELLER *et al.*, 1997). Entretanto, os agentes que

modulam a resistência ligando-se a Pgp, parecem ser menos eficientes na clínica do que em células de cultivo (FRIDBORG *et al.*, 1994).

No estudo conduzido por VASSILOPOULOU-SELLIN *et al.* (1992), não foram observados benefícios ao se administrar mitotano a pacientes com CAC localizado ou regional (estádios I, II ou III) após a ressecção cirúrgica.

A revisão de literatura realizada por WOOTEN *et al.* (1993) apontou 64 relatos (551 pacientes) sobre o uso de mitotano em CAC, excluindo os casos que utilizaram esse fármaco como adjuvante à cirurgia ou à radioterapia. Apenas 1/3 (194) dos pacientes apresentaram, pelo menos, resposta parcial ao mitotano. Entretanto, os autores reforçam que a definição de “resposta clínica” foi heterogênea e variada. Vários estudos falharam na tentativa de demonstrar aumentos significativos na sobrevida de pacientes que responderam ao mitotano, apesar de relatos de casos esporádicos mostrando remissão prolongada ou completa.

Em 1994, KORNELY & SCHLAGHECKE (1994) relataram o caso de uma paciente com CAC estadio IV, que inicialmente utilizou mitotano por 35 meses depois da retirada cirúrgica do tumor primário e das metástases hepáticas. As doses iniciais de mitotano de 12 g/dia foram posteriormente reduzidas para 1,5 a 3 g/dia. A paciente permaneceu sem evidências da doença por quatro anos.

Em um estudo em que 26 pacientes foram submetidos à cirurgia, imediatamente após receberam mitotano e foram acompanhados por 20 anos, independentemente do estadio, 12/26 pacientes tiveram prolongamento da sobrevida. Do grupo tratado apenas com cirurgia, 2/7 pacientes sobreviveram. Reduções nas doses de mitotano ou interrupção no tratamento resultaram em recidivas imediatas. KASPERLIK-ZALUSKA *et al.* (1995) demonstraram que a administração de mitotano logo após a cirurgia, como adjuvante, foi mais eficiente em prolongar a sobrevida (remissão em 37,5 % dos pacientes) do que para o grupo de pacientes que iniciou a terapia 3 a 5 meses após a cirurgia (KASPERLIK-ZALUSKA *et al.*, 1995).

Em 1998, BERRUTI *et al.* recrutaram 28 pacientes de 16 instituições italianas, os quais foram tratados com a associação de mitotano, etoposídeo, doxorrubicina e cisplatina. Esta combinação se mostrou eficiente para 50 % dos pacientes, com respostas durando cerca de dois anos. A adição de mitotano ao

esquema aumentou significativamente a incidência e a severidade dos efeitos adversos.

KHORRAN-MANESH *et al.* (1998) utilizaram mitotano no tratamento de 20 pacientes (associado ou não a outros antineoplásicos) acompanhado de verificação das concentrações plasmáticas com o objetivo de encontrar doses efetivas e não tóxicas. Cinquenta e oito por cento dos pacientes apresentaram sobrevida de 5 anos. Os autores afirmaram que, devido ao número limitado de pacientes, não é possível avaliar os efeitos da terapêutica com mitotano como medicamento potencialmente profilático ou como agente antineoplásico.

Em 2000, WILLIAMSOM *et al.* trataram 45 pacientes com a associação de mitotano, cisplatina e etoposídeo; respostas objetivas foram observadas em 13 % dos casos; o tempo de sobrevida médio foi de 10 meses.

KHAN *et al.* (2000) utilizaram mitotano e estreptozocina no tratamento adjuvante do CAC em 40 pacientes e relataram efeitos significativos no intervalo livre de doença e no tempo de sobrevida nos tratamentos adjuvantes (respostas completas ou parciais foram obtidas em 36,4 % dos pacientes com doença mensurável), quando comparado a pacientes que não receberam outras terapias após ressecção completa do tumor com intenção curativa.

Em 2000, KASPERLIK-ZALUSKA analisou o impacto do uso de mitotano no tratamento de 76 casos de CAC. Houve 18 (56 %) sobreviventes no grupo de pacientes tratados com mitotano imediatamente após a cirurgia. Do grupo de pacientes que receberam mitotano com alguma demora após a cirurgia, 22 % estavam vivos no momento de tabular os dados do estudo. Esta pesquisadora afirma que a administração de mitotano imediatamente após a cirurgia é o método de escolha para o tratamento de todos os casos de CAC, independente do estadió. Isto porque, se houver micrometástases residuais, estas podem se replicar após a remoção cirúrgica do tumor, devido a um fenótipo angiogênico, em resposta à diminuição da concentração plasmática de angiostatina. Se administrado logo após a cirurgia, o mitotano poderia prevenir a angiogênese das micrometástases e a disseminação do carcinoma. Entretanto, a autora lembra que o mitotano não é uniformemente eficiente em todos os casos de CAC e que quando há metástases, a associação de mitotano a outros agentes antineoplásicos parece ser mais efetiva.

ILIAS *et al.* (2001) relataram os casos de duas pacientes com CAC estadio IV que receberam mitotano por 14 e 16 anos, respectivamente. A primeira paciente recebeu mitotano como monoterapia após recidiva, em doses de 3 a 6 g/dia no início, e 1 g/dia por 13 anos. A segunda paciente utilizou mitotano depois de retirada cirúrgica da adrenal, em doses iniciais de 2,5 g/dia, que foram gradualmente reduzidas, ao longo de oito anos, para 1 g/dia, sem interrupções do tratamento. Ambas apresentaram hipercolesterolemia, resultante do bloqueio que o mitotano exerce sobre a síntese de esteróides, ao passo que a segunda paciente apresentou menopausa prematura.

VASSILOPOULOU-SELLIN *et al.* (2001) observaram que a sobrevida foi modestamente maior para pacientes responsivos ao mitotano, quando comparado com pacientes que tiveram progressão de doença durante a terapia com mitotano.

BAUDIN *et al.* (2001) utilizaram mitotano no tratamento de 24 pacientes, obtendo redução do tamanho do tumor em 31 % dos casos, sendo um caso de resposta completa. Contudo, todos os pacientes apresentaram recorrência após alguns meses.

ABRAHAM *et al.* (2002) associaram mitotano a doxorrubicina, vincristina e etoposídeo no tratamento de 36 pacientes com CAC. Respostas objetivas foram detectadas em 22 % dos pacientes, sendo um caso de resposta completa, 4 respostas parciais e 3 respostas menores. A superioridade deste esquema terapêutico, quando comparado a mitotano como agente único, não está clara.

Nesta busca bibliográfica, foram encontrados apenas quatro artigos científicos elaborados com base no uso de mitotano no tratamento de CAC em pacientes pediátricos, que trazem a experiência de TEINTURIER *et al.* (1996 e 1999) e o relato de dois casos (GODIL *et al.*, 2000; DE LÉON *et al.*, 2002).

TEINTURIER *et al.* (1996 e 1999), numa revisão de 54 crianças com CAC, das quais 24 utilizaram mitotano 5-12 g/m<sup>2</sup> SC, observaram que: (1) mediante o emprego apenas de mitotano, a ressecção completa do tumor foi possível em 6 de 9 pacientes; (2) 6 dos 20 pacientes que receberam mitotano, associado ou não a outros antineoplásicos (cisplatina, doxorrubicina e fluorouracila, ou apenas os dois primeiros), tiveram mais de 25 % de atrofia do tumor. Um destes 20 pacientes teve remissão completa do CAC.

GODIL *et al.* (2000) descreveram um caso de CAC congênito com metástase pulmonar, em remissão por 3 ½ anos após cirurgia, para retirada do tumor primário e metástases, seguida de mitotano. A terapia com mitotano (8 g/m<sup>2</sup> SC/dia) foi iniciada no segundo mês após o nascimento da criança e mantida por um ano, na ausência de nódulos pulmonares e de recorrência do tumor abdominal.

Em 2002, DE LÉON *et al.* relataram um caso de remissão completa após ressecção cirúrgica, seguida de mitotano. O paciente teve um diagnóstico de carcinoma de supra-renal aos dois meses de idade. O tumor foi removido cirurgicamente; durante o ato, foi verificada invasão da veia adrenal e da veia cava. Após a ressecção cirúrgica, o paciente recebeu mitotano 2 g/dia. Seis meses mais tarde, foi diagnosticada metástase pulmonar; a dose de mitotano passou a 2,5 g/dia (concentrações plasmáticas entre 10 e 15 µg/mL) e a metástase foi removida cirurgicamente. Estando normais os marcadores tumorais, o tratamento com mitotano foi descontinuado em dezoito meses. Em 2002, este paciente completou quinze anos de idade, livre da doença. Grande parte dos efeitos adversos ao mitotano foi revertida com a interrupção do tratamento, exceto a dificuldade de aprendizado. Os autores enfatizam que a cura, neste caso clínico, pode estar relacionada ao comportamento não tão agressivo do tumor e à ressecção das metástases pulmonares.

Devido à impossibilidade de se prever a habilidade de cada paciente (ou de cada tumor) em responder ao mitotano, a maioria dos pesquisadores ainda recomenda seu uso apenas nos casos de CAC não passíveis de ressecção, em terapias prolongadas e para os pacientes com respostas clínicas claras (AHLMAN *et al.*, 2001).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Acompanhar e otimizar o uso de mitotano pelos pacientes pediátricos acometidos por CAC, atendidos no Hospital Erasto Gaertner – Liga Paranaense de Combate ao Câncer e no Instituto Nacional do Câncer-RJ.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Orientar na manutenção de concentrações plasmáticas de mitotano consideradas terapêuticas (14-20  $\mu\text{g/mL}$ ), minimizando efeitos adversos.
2. Identificar as doses que promovem concentrações plasmáticas entre 14 e 20  $\mu\text{g/mL}$  para cada paciente.
3. Auxiliar os oncologistas no ajuste das doses de mitotano, em função da concentração plasmática.
4. Facilitar a ingestão de mitotano pelos pacientes pediátricos, contribuindo com a adesão ao tratamento.
5. Verificar a relação entre o tempo necessário para que o mitotano atinja a faixa de concentração plasmática terapêutica e o índice de massa corpórea de cada paciente.
6. Investigar as concentrações plasmáticas do mitotano responsáveis pelos efeitos anti-esteroidogênicos.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 SELEÇÃO DO VEÍCULO ADEQUADO PARA ADMINISTRAÇÃO DE MITOTANO POR VIA ORAL OU POR Sonda NASOGÁSTRICA.

A administração oral de medicamentos pouco solúveis em água geralmente resulta em absorção incompleta. Assim, esse trabalho propõe a utilização da dieta enteral Trigliceril CM<sup>®</sup> (TCM) na administração de mitotano, com o objetivo de otimizar a absorção, reduzir a intolerância gastro-intestinal e facilitar a adesão do paciente ao tratamento. Esta formulação traz benefícios ao estado nutricional do paciente, é inodora, insípida, incolor, rica em gorduras, e é adequada para ingestão oral ou para administração por sonda nasogástrica. Pode ser adicionada a sopas, purês, vitaminas, mamadeiras ou outras preparações, imediatamente antes de servir, de acordo com a necessidade de cada paciente e sob orientação do nutricionista ou do médico. Não foram encontrados na literatura relatos de deslipidemias causadas pelo TCM nas quantidades utilizadas neste estudo. O TCM é produzido pelo grupo Royal Numico, distribuído, no Brasil, pela Support Produtos Nutricionais e está disponível em hospitais públicos e privados; sua constituição está descrita na tabela 11.

TABELA 11 - COMPOSIÇÃO E CALORIAS DO TRIGLICERIL CM<sup>®</sup>

CONSTITUIÇÃO	ANÁLISE APROXIMADA EM 100mL
Triglicerídeos de cadeia média, sendo:	100%
▪ Ácido cáprico	68%
▪ Ácido caprílico	28%
▪ Ácido capróico	3%
▪ Ácido lávrico	1%
Vitamina E	189mg
Calorias totais	850 Kcal

FONTE: TRIGLICERIL CM: triglicerídeos de cadeia média. São Paulo: Support Produtos Nutricionais, 2003. Rótulo.



## 4.2 PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO.

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Hospital Erasto Gaertner, Liga Paranaense de Combate ao Câncer (HEG-LPCC) e do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Os pacientes e/ou seus responsáveis receberam todos os esclarecimentos pertinentes ao estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, de acordo com o preconizado pela Resolução 196/96 de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Ministério da Saúde.

É importante relatar que as instituições participantes atendem, na grande maioria, pacientes do Sistema Único de Saúde. O HEG-LPCC é uma instituição filantrópica e o INCA é um hospital público, ambos especializados no atendimento de pacientes com câncer.

De junho de 2003 a novembro de 2004, 14 pacientes com CAC estadios III e IV com menos de 15 anos no momento do diagnóstico, foram tratados com mitotano e incluídos neste estudo. Sete dos 14 pacientes foram a óbito durante o estudo. Onze dos 14 pacientes completaram o estudo.

## 4.3 PROTOCOLO DE USO DO MITOTANO.

### 4.3.1 Critério de inclusão dos pacientes.

O critério de inclusão dos pacientes foi:

- Pacientes com até 15 anos com diagnóstico de CAC em estadios III ou IV, em uso de mitotano.

### 4.3.2 Critérios de exclusão dos pacientes.

Os critérios de exclusão empregados foram:

- Recusa em participar por parte do paciente ou seu responsável.
- Cessaçãõ do tratamento com mitotano.

#### 4.3.3 Amostras consideradas satisfatórias para análise.

Foi arbitrariamente considerado aceitável para análise o grupo de amostras em que a concentração plasmática de mitotano atingiu, pelo menos, 10 µg/mL.

#### 4.3.4 Posologia e modo de administração do mitotano.

Mitotano (Lisodren, Bristol-Myers Squibb Co, comprimidos contendo 500mg) foi administrado em doses diárias iniciais de 0,5 a 1 g/dia, até um máximo de 4 g/m<sup>2</sup> SC/dia, divididas em 3 tomadas (8/8 horas). A administração do medicamento foi realizada por via oral ou através de sonda nasogástrica (SNG). Quando o mitotano alcançou a faixa de concentração plasmática de 14 a 20 µg/mL, considerada terapêutica por VAN SLOOTEN *et al.* (1984), as doses foram individualmente ajustadas.

Neste estudo, foi recomendada a utilização do TCM como veículo do mitotano previamente triturado, na proporção de 1 g de mitotano em 2 mL de TCM. A mistura deveria ser preparada imediatamente antes da administração, para garantir a estabilidade físico-química, e acrescida a alimentos da dieta rotineira do paciente, preferentemente gordurosos, como leite, chocolate, mingau, mamadeira, iogurte.

Dez dos pacientes utilizaram o mitotano continuamente, associado a outros antineoplásicos (cisplatino, etoposídeo e/ou doxorubicina), administrados em ciclos com intervalos de 3 a 4 semanas. Durante alguns ciclos de quimioterapia, a dose de mitotano foi reduzida ou o uso foi interrompido, para prevenir a toxicidade, os distúrbios metabólicos e os riscos de insuficiência adrenocortical pela sobrecarga de estresse.

#### 4.3.5 Acompanhamento clínico e laboratorial dos pacientes.

Todos os pacientes passaram por seguimento regular, incluindo exames laboratoriais bioquímicos e endócrinos (concentração plasmática de ACTH, androstenediona, 17-hidroxiprogesterona, sulfato de deidroepiandrosterona, testosterona e cortisol) e exame físico. Todos os pacientes receberam suplementação oral de esteróides para prevenir quadros de insuficiência de adrenal,

com 9 $\alpha$ -fluorocortisol e prednisona, prednisolona ou metil-prednisolona. Antes de cada ciclo de quimioterapia, os pacientes foram submetidos a exame físico e a hemograma, com contagem de eritrócitos, plaquetas e diferencial de leucócitos 12 a 15 dias após o primeiro dia do ciclo de quimioterapia.

#### 4.3.6 Coleta de amostras.

As amostras de sangue foram obtidas através de punção periférica ou do catéter venoso central, com o anticoagulante heparina, e centrifugadas por 15 minutos. O sobrenadante (plasma) foi congelado a  $-20$  °C até o momento das determinações analíticas. Imediatamente antes da quantificação, as amostras foram descongeladas à temperatura ambiente.

A coleta de sangue para determinação da concentração plasmática de mitotano foi realizada a cada 2 a 4 semanas até que as concentrações terapêuticas (14-20  $\mu\text{g/mL}$ ) fossem atingidas, e mais freqüentemente sempre que houve alteração da posologia, na vigência de reações adversas ou quando a condição clínica do paciente indicasse a necessidade (tabela 12). Alíquotas das amostras foram usadas para quantificação de hormônios. As amostras dos pacientes atendidos no INCA foram congeladas e enviadas para Curitiba em caixas de isopor contendo gelo seco.

TABELA 12 - INTERVALOS PARA MONITORIZAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE MITOTANO DURANTE A REALIZAÇÃO DA PESQUISA.

continua		
FASE DO TRATAMENTO COM MITOTANO	DOSE DE MITOTANO	VERIFICAÇÃO DA CP
1 <sup>o</sup> - 2 <sup>o</sup> mês	Aumentos semanais, de acordo com a tolerância do paciente.	Desnecessária
SATURAÇÃO DE TECIDOS ADIPOSOS	Objetivo: saturação rápida de tecidos adiposos. Ajuste de acordo com a concentração plasmática.	A cada 15-21 dias (se o paciente estava fazendo quimioterapia, foram colhidas amostras para determinação da concentração plasmática de mitotano no início de cada ciclo).
3 <sup>o</sup> - 5 <sup>o</sup> mês		

			conclusão
MANUTENÇÃO DE NÍVEIS TERAPÊUTICOS	3º - 7º mês	Ajuste de acordo com a concentração plasmática.	Sempre que a concentração plasmática estava próxima de 14µg/mL, a verificação foi realizada a cada 7-10 dias, para evitar que ultrapassasse 20µg/mL.
MANUTENÇÃO DE NÍVEIS TERAPÊUTICOS	Durante toda a continuidade do tratamento, após a saturação do tecido adiposo.	Ajuste de acordo com a concentração plasmática.	Após o estabelecimento de uma dose individual capaz de manter a concentração plasmática entre 15-20µg/mL, com minimização de efeitos adversos, a determinação da concentração plasmática foi realizada a cada 30 dias.

NOTA: Além da periodicidade indicada na tabela 12, a determinação da concentração plasmática foi realizada sempre que houve reações adversas possivelmente relacionadas ao mitotano e que exigiram alterações na posologia. Recomenda-se a coleta de uma amostra de sangue antes do início do tratamento com mitotano, para verificação dos níveis hormonais e para observar sua relação com o aumento da concentração plasmática de mitotano. CP – concentração plasmática.

#### 4.4 DETERMINAÇÕES ANALÍTICAS.

##### 4.4.1 Quantificação de mitotano por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

A determinação da concentração plasmática de mitotano foi realizada através de CLAE, a partir de modificações das metodologias desenvolvidas por BAUDIN *et al.*, 2001; ANDERSEN *et al.*, 1995; ANDERSEN *et al.*, 1999.

O padrão puro de mitotano foi obtido da *The United States Pharmacopeial Convention Inc.* A curva de calibração foi construída a partir de amostras de plasma branco, aos quais foram acrescentadas quantidades conhecidas de mitotano; pontos contendo 4, 10, 20, 30 e 50 µg/mL de mitotano foram preparados em 250 µL de plasma branco. A quantificação de mitotano no plasma foi validada para concentrações entre 4 µg/mL e 50 µg/mL. A cada turno de trabalho, o método foi verificado utilizando-se duas amostras de plasma branco, com concentrações conhecidas de mitotano.

As proteínas plasmáticas foram precipitadas utilizando-se acetona (acetona:plasma 325 µL:250 µL). Após agitação em vórtex por 60 segundos e centrifugação por 5 minutos, o sobrenadante foi transferido para frascos de vidro, que foram dispostos no injetor automático e injetado em um sistema de CLAE da marca Varian (bomba quaternária modelo 9012Q, detector ultravioleta fotodiodo modelo 9065, injetor automático modelo AI200). A corrida cromatográfica foi

realizada em uma coluna Nucleosil C-18 (4,6 x 250 mm). A fase móvel, constituída de metanol e água, na proporção de 85% para 15% respectivamente, foi dispensada a uma vazão de 1 mL/minuto. A detecção do mitotano foi realizada a 239 nanômetros (nm) por luz ultravioleta, e a corrida cromatográfica foi de 7 minutos. Utilizando o método de preparo com acetona, descrito acima, para precipitação das proteínas plasmáticas, ANDERSEN *et al.* (1995) obtiveram recuperação de mitotano de 105 a 117 %.

Todas as amostras, da curva de calibração, para verificação do método ou de pacientes, foram analisadas em triplicada. Os resultados foram expressos como média da triplicata, em microgramas de mitotano por mililitro de sangue ( $\mu\text{g/mL}$ ).

#### 4.4.2 Quantificação de testosterona, sulfato de deidroepiandrosterona (DHEA-S) e cortisol.

Com o objetivo de investigar as concentrações plasmáticas de mitotano que possuem efeitos anti-esteroidogênicos, amostras de plasma foram enviadas ao Setor de Hormônios do HC-UFPR para quantificação de testosterona, DHEA-S e cortisol. Esses hormônios foram escolhidos com base nas síndromes hormonais mais freqüentes em CAC (virilização e síndrome de Cushing).

O cortisol foi determinado pelo método de ensaio competitivo, que detecta, em plasma, concentrações de 1-50  $\mu\text{g/dL}$ , com sensibilidade de 0,2  $\mu\text{g/dL}$  (IMMULITE CORTISOL: cortisol. Los Angeles: *Diagnostic Products Corporation*, 2003. Bula). A testosterona foi dosada através de imunoensaio competitivo de fase sólida, de enzimas quimioluminescentes. O teste detecta concentrações entre 20-1600 ng/dL, com sensibilidade analítica de 15 ng/dL (IMMULITE 2000 TOTAL TESTOSTERONA: testosterona. Los Angeles: *Diagnostic Products Corporation*, 2004. Bula). O DHEA-S foi determinado pelo método de quimioluminescência que detecta concentrações entre 15-1000  $\mu\text{g/dL}$ , com sensibilidade de 3  $\mu\text{g/dL}$  (IMMULITE/IMMULITE 1000 DHEA-SO<sub>4</sub>: sulfato de deidroepiandrosterona. Los Angeles: *Diagnostic Products Corporation*, 2003. Bula). As quantificações de cortisol, testosterona e DHEA-S foram realizadas no aparelho *Immulite Analyzer*. Os valores de referência destes hormônios estão listados na tabela 13, de acordo com a faixa etária e o sexo.

TABELA 13 – VALORES DE REFERÊNCIA PARA CORTISOL, TESTOSTERONA E DHEA-S, DE ACORDO COM AS FAIXAS ETÁRIAS E O SEXO.

Idade e sexo	Cortisol (µg/dL)	Testosterona (ng/dL)		DHEA-S (µg/dL)	
		M	F	M	F
1-5 anos	5-25	1,2-2,8	1,8-3,4	3,7-14,5	3-13,8
6-12 anos	5-25	1-13	1,4-15,2	4,4-24,4	7,2-50,4
Início puberdade	5-27	45,7-265,7	10,4-26,4	25,7-87,1	10,4-96,4
Final puberdade	5-27	341-573	17,1-48,1	43,4-166,2	65,7-194,3

FONTE: MENDONÇA *et al.*, 1995; LASHANSKY *et al.*, 1991.

NOTA: M - masculino; F - feminino.

#### 4.4.3 Cálculo da superfície corpórea e do índice de massa corpórea.

Os pesos e as alturas de cada paciente, durante o uso do mitotano, foram obtidos a partir dos prontuários médicos. Os valores da superfície corpórea (SC) de cada paciente foram calculados pelo uso do nomograma proposto por MONTE *et al.* (1998) e os valores para o índice de massa corpórea (IMC) foram obtidos utilizando-se o gráfico proposto por ROLLAND-CACHERA *et al.* (1982).

## 5 RESULTADOS

### 5.1. Características clínicas.

As tabelas 14 A e B resumem as características clínicas dos 11 pacientes incluídos neste estudo.

TABELA 14A – DADOS CLÍNICOS DOS 11 PACIENTES QUE COMPLETARAM O ESTUDO.

Pacientes	Sexo	Idade no diagnóstico	Apresentação clínica	Outros antineoplásicos	Recidiva durante o estudo	Ressecção tumor primário	Ressecção das metástases	Óbito
1	M	9a 4m	V	Sim	Sim	RP	RC	Não
2	F	7a 10m	V	Sim	Sim	RC	RP	Sim
3	M	3a 11m	V	Não	Sim	RC	RC	Sim
4	F	6a 2m	V	Sim	Sim	SR	SR	Não
5*	F	11a 3m	M	Sim	Sim	RP	RC	Sim
6*	F	4a 4m	V	Sim	Não	RC	RC	Sim
7	F	2a	V	Sim	Sim	SR	SR	Não
8	F	5a 6m	V	Sim	Não	RC	SR	Não
9*	F	9a 9m	M	Sim	Sim	RC	RC	Não
10*	M	2a	M	Sim	Sim	RC	SR	Não
11*	F	3a 3m	V	Sim	Não	RC	SR	Sim

NOTAS: Os pacientes destacados com \* já estavam utilizando mitotano há 3 a 10 meses, quando este estudo foi iniciado. Todos os pacientes apresentavam carcinoma estadiado IV. M - masculino; F - feminino; a – anos; m – meses; V – virilização; M - mista (virilização e síndrome de Cushing); RP – ressecção parcial; SR – sem ressecção; RC – ressecção completa.

TABELA 14B – DADOS CLÍNICOS DOS 11 PACIENTES QUE COMPLETARAM O ESTUDO.

Pacientes	Idade no diagnóstico	Idade ao iniciar o uso do mitotano	IMC inicial Kg/m <sup>2</sup>	Tempo para atingir a maior CP	Dose de mitotano para manter CP terapêutica (g/m <sup>2</sup> )	Maior CP (µg/mL)	Dose de mitotano acumulada (g)	Dose de mitotano acumulada (g/m <sup>2</sup> )
1	9a 4m	12a 11m	20,67	6 m	2,1	23,0	733	381,7
2	7a 10m	7a 10m	16,8	6m	4,0	29,6	720	503,5
3	3a 11m	6a 4m	15,41	5 m	1,0	25,9	306,5	303,4
4	6a 2m	6a 2m	20,74	8 m	2,3	25,9	729,5	729,5
5*	11a 3m	11a 3m	25,24	6 m	Óbito	12,7	325	133,2
6*	4a 4m	4a 4m	16,64	9 m	Óbito	15,9	614	889,8
7	2a	15a 10m	18,9	5 m	Não avaliado	13,8	618	353,1**
8	5a 6m	6a 2m	12,7	9 m	5,3	25,9	1084	1901,7**
9*	9a 9m	11a 5m	14,13	19 m	1,9	25,8	2112,9	1676,6
10*	2a	2a 4m	16,61	14 m	3,3	28,2	1264,5	2634,3**
11*	3a 3m	3a 7m	17,7	9 m	Óbito	18	622	914,7**

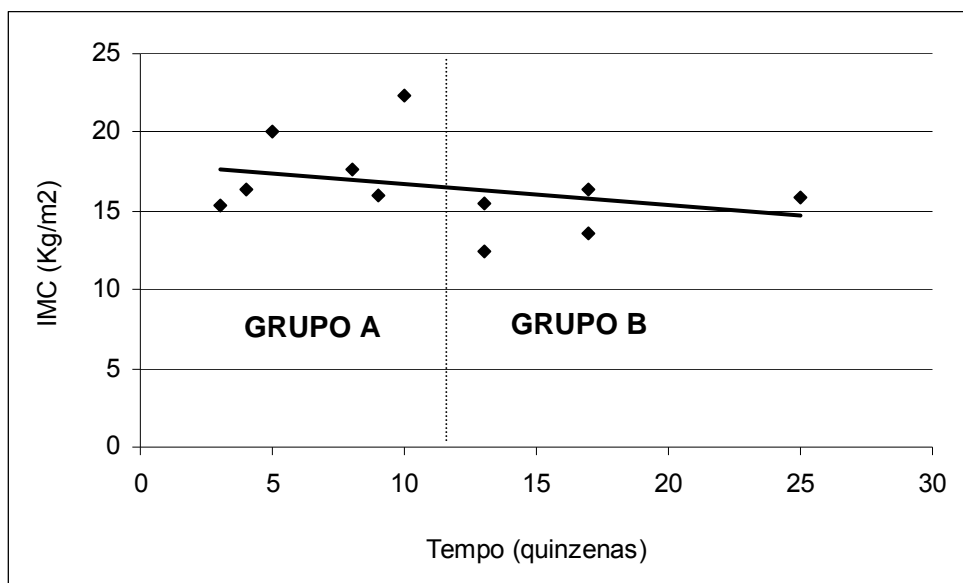
NOTAS: Os pacientes destacados com \* já estavam utilizando mitotano há 3 a 10 meses, quando este estudo foi iniciado. \*\*Estes pacientes podem não ter utilizado toda a dose de mitotano prescrita. Todos os pacientes apresentavam carcinoma estadiado IV. IMC – índice de massa corpórea;; a – anos; m – meses; CP – concentração plasmática de mitotano.

Os 11 pacientes foram acompanhados com verificação das concentrações plasmáticas de mitotano por períodos variando de 5 a 22,5 meses. No início deste estudo, 5/11 pacientes já estavam em tratamento com mitotano há 3; 3,5; 4,5; 6 e 10 meses. Nenhum paciente ou seus responsáveis legais desistiu do estudo.

5.2. Tempo transcorrido para o mitotano atingir a concentração plasmática igual ou superior a 10 µg/mL.

Uma das principais características observadas neste estudo foi o tempo transcorrido para cada paciente atingir pelo menos 10 µg/mL (VAN SLOOTEN *et al.*, 1984). A amostra sendo estudada foi arbitrariamente dividida em dois grupos, A e B, os pacientes que atingiram esta concentração num tempo igual ou abaixo (A) ou acima de 6 meses (B). Seis pacientes (1, 2, 3, 4, 5 e 6) estão no grupo A e no grupo B, os demais (7, 8, 9, 10 e 11). As médias de tempo para atingir 10 µg/mL foram  $3.2 \pm 1,44$  meses (variação 1,5 - 5 meses) e  $8.5 \pm 2,45$  meses (variação 6,5 - 12,5 meses) para os grupos A e B respectivamente. Baseado no fato do mitotano se acumular preferencialmente no tecido gorduroso, avaliou-se a possibilidade de haver interferência da massa gordurosa de cada paciente, usando como parâmetro o IMC. Esta análise poderia ter usado outro parâmetro, como impedância bioelétrica ou medida da prega cutânea. Entretanto, apesar de considerar a impedância bioelétrica mais precisa do que o IMC, devido à viabilidade, optou-se pelo IMC. Assim, os dados dos dois grupos foram apresentados no gráfico 1 que mostra a relação entre IMC e o tempo para se atingir concentração plasmática de mitotano igual ou superior a 10 µg/mL.

GRÁFICO 1 – DIVISÃO DOS 11 PACIENTES EM GRUPOS A E B E RELAÇÃO ENTRE IMC E TEMPO PARA ATINGIR CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE MITOTANO DE 10 µg/mL.





Os gráficos 2 a 7 (pacientes do grupo A) e 8 a 12 (pacientes do grupo B) mostram a relação entre dose de mitotano e as respectivas concentrações plasmáticas, em função do tempo de tratamento com mitotano, expresso em quinzenas. A concentração plasmática de mitotano considerada terapêutica (14-20 µg/mL) está demarcada com linhas horizontais pontilhadas azuis. Considerando que a dose de mitotano inicialmente proposta neste estudo foi de 4 g/m<sup>2</sup> SC, todas as doses foram expressas em percentuais relativos a 4 g/m<sup>2</sup> SC.

GRÁFICO 2 - PACIENTE 1: RELAÇÃO ENTRE DOSE DE MITOTANO E CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA, EM FUNÇÃO DO TEMPO.

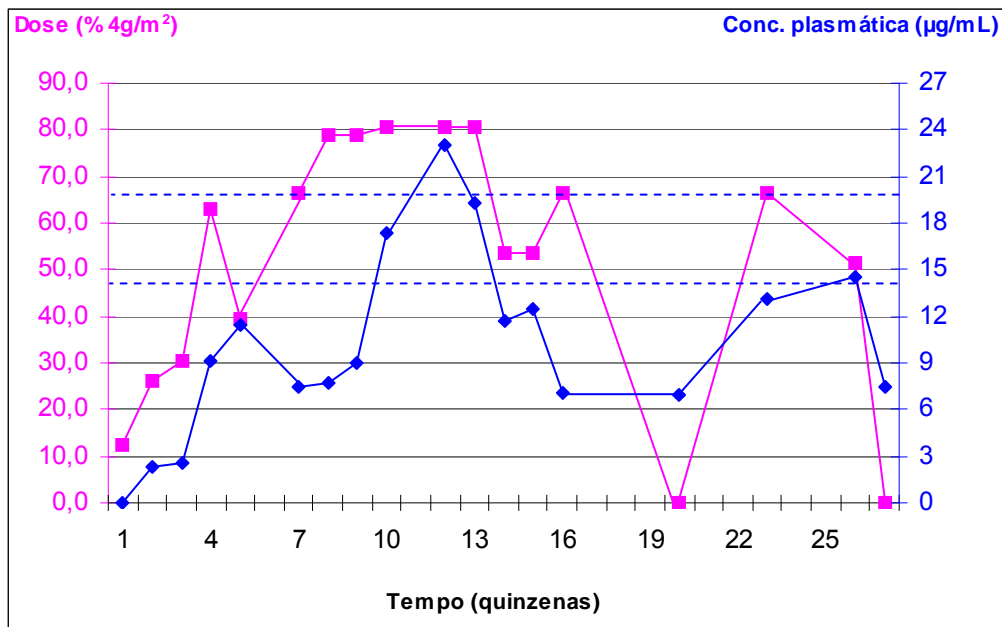


GRÁFICO 3 - PACIENTE 2: RELAÇÃO ENTRE DOSE DE MITOTANO E CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA, EM FUNÇÃO DO TEMPO.

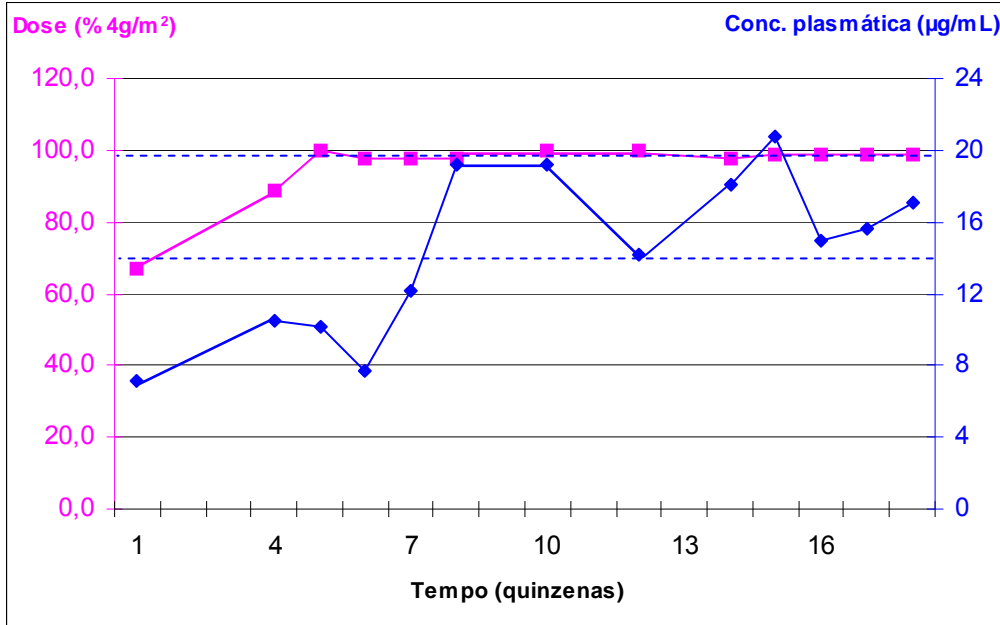


GRÁFICO 4 - PACIENTE 3: RELAÇÃO ENTRE DOSE DE MITOTANO E CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA, EM FUNÇÃO DO TEMPO.

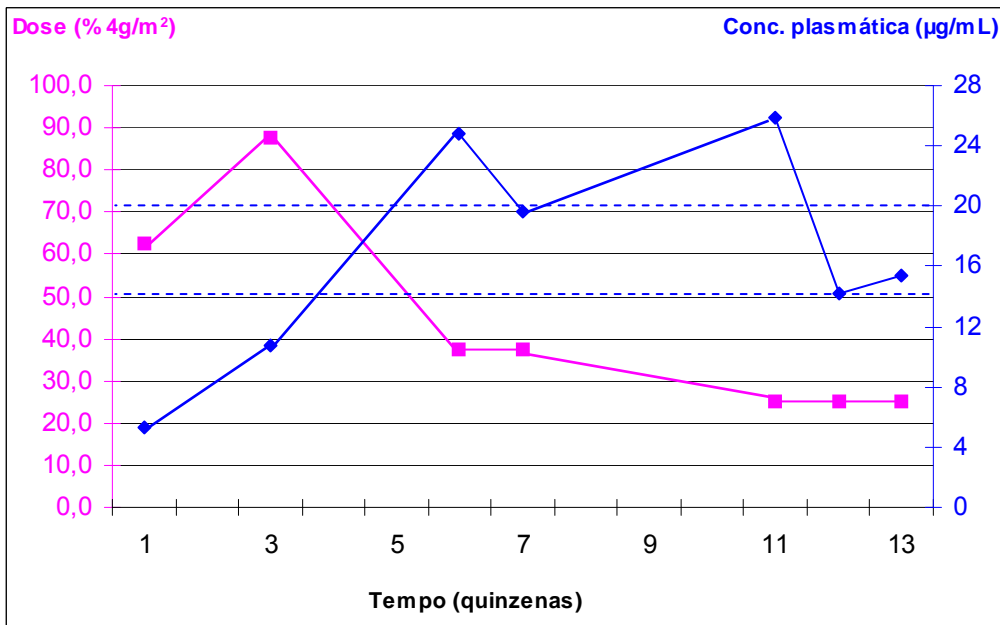


GRÁFICO 5 - PACIENTE 4: RELAÇÃO ENTRE DOSE DE MITOTANO E CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA, EM FUNÇÃO DO TEMPO.

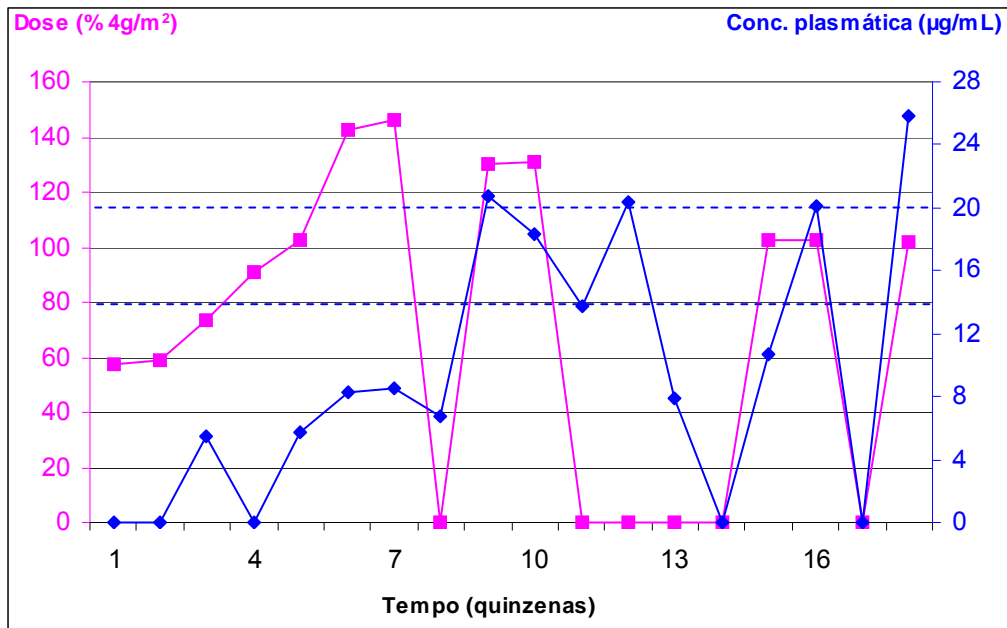


GRÁFICO 6 - PACIENTE 5: RELAÇÃO ENTRE DOSE DE MITOTANO E CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA, EM FUNÇÃO DO TEMPO.

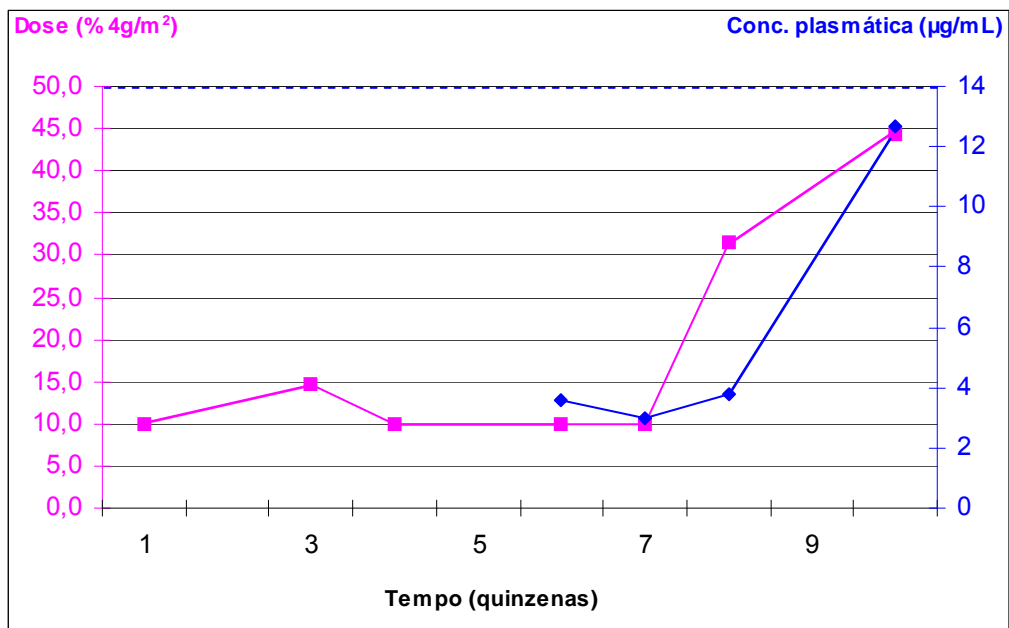


GRÁFICO 7 - PACIENTE 6: RELAÇÃO ENTRE DOSE DE MITOTANO E CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA, EM FUNÇÃO DO TEMPO.

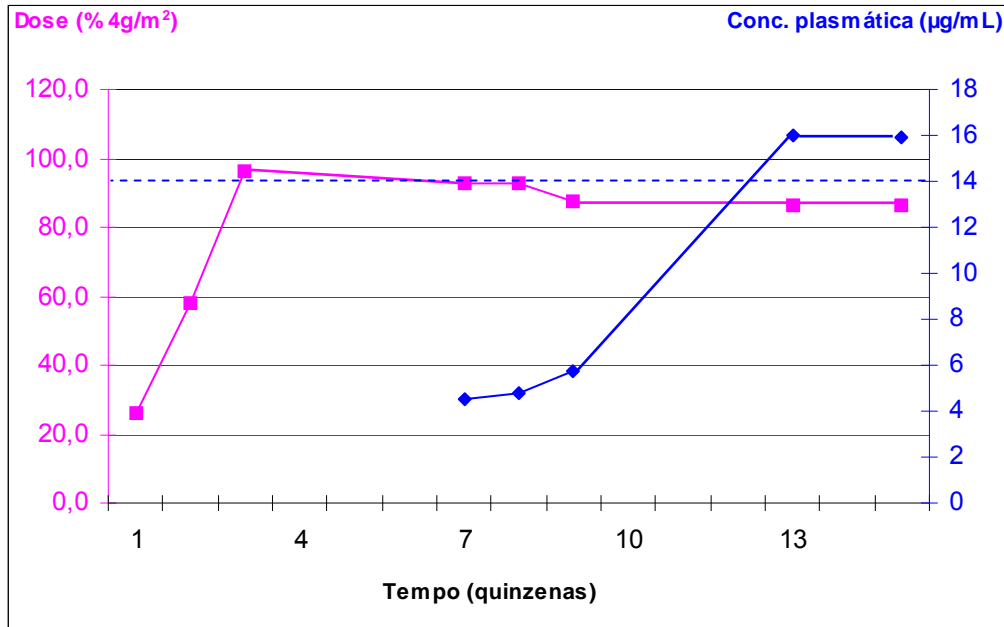


GRÁFICO 8 - PACIENTE 7: RELAÇÃO ENTRE DOSE DE MITOTANO E CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA, EM FUNÇÃO DO TEMPO.

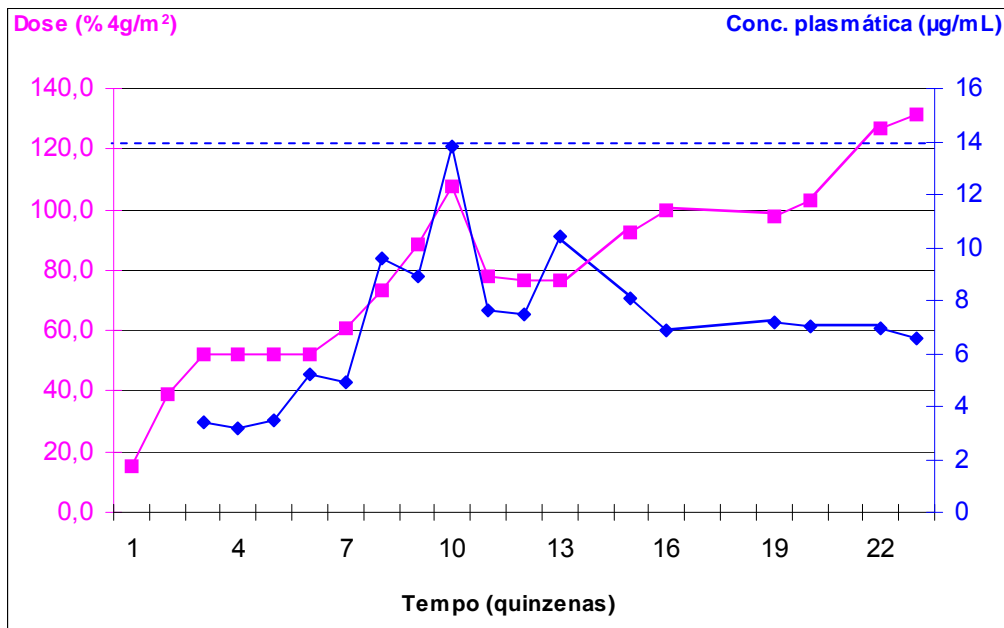


GRÁFICO 9 - PACIENTE 8: RELAÇÃO ENTRE DOSE DE MITOTANO E CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA, EM FUNÇÃO DO TEMPO.

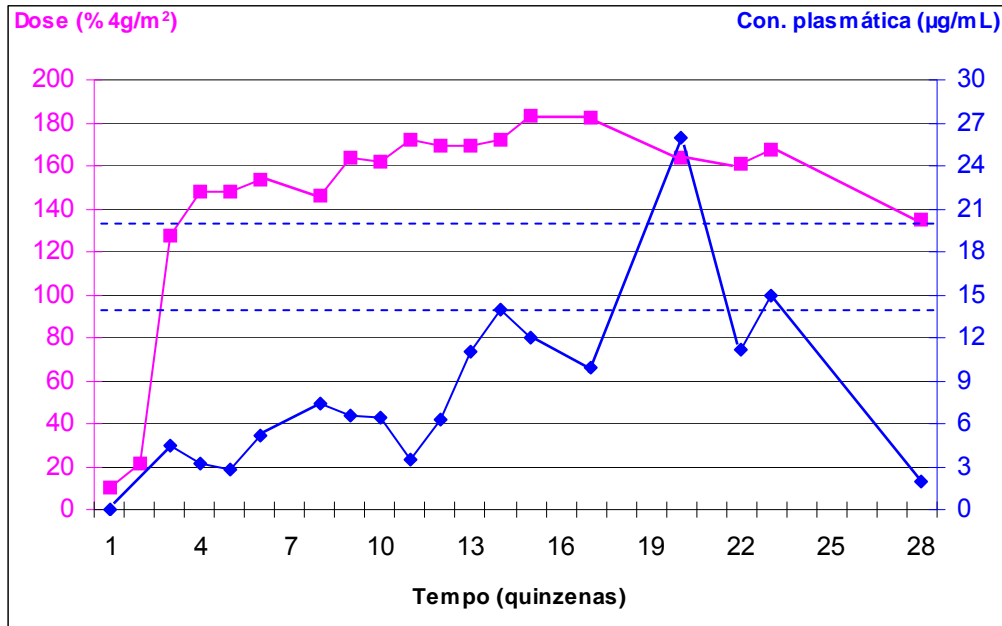


GRÁFICO 10 - PACIENTE 9: RELAÇÃO ENTRE DOSE DE MITOTANO E CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA, EM FUNÇÃO DO TEMPO.

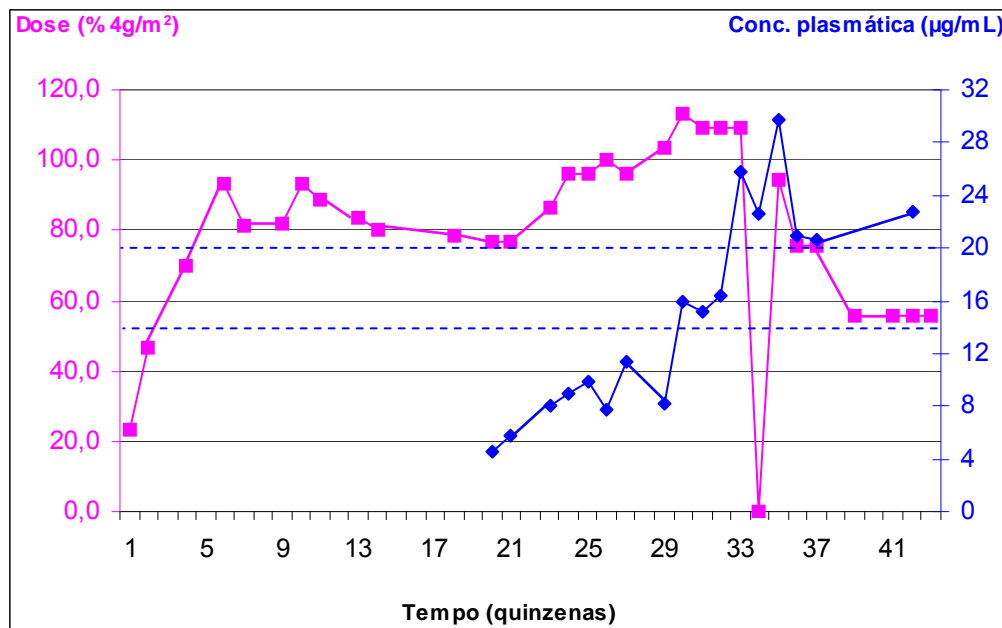


GRÁFICO 11 - PACIENTE 10: RELAÇÃO ENTRE DOSE DE MITOTANO E CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA, EM FUNÇÃO DO TEMPO.

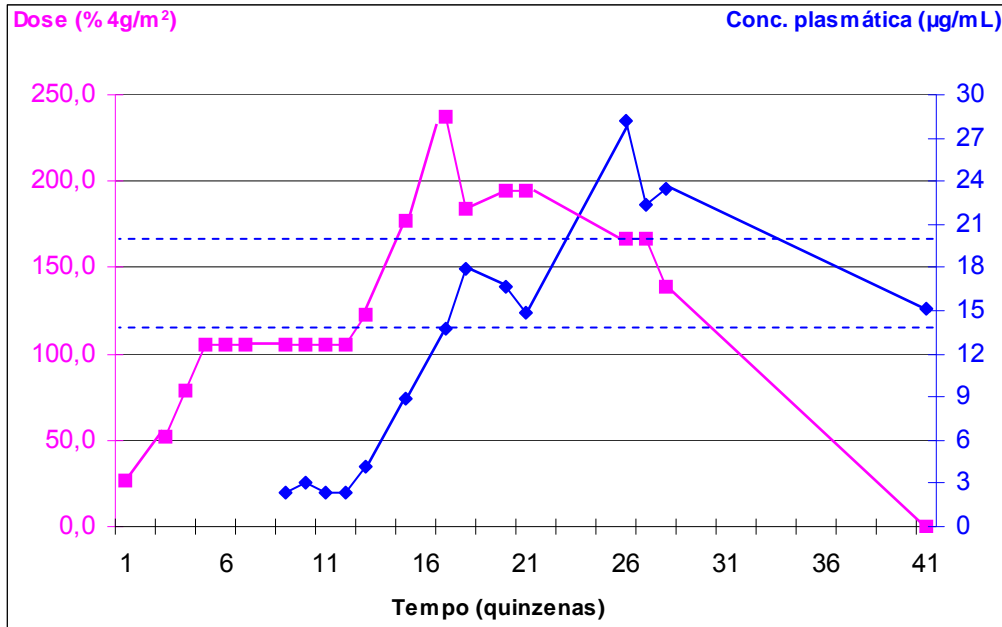
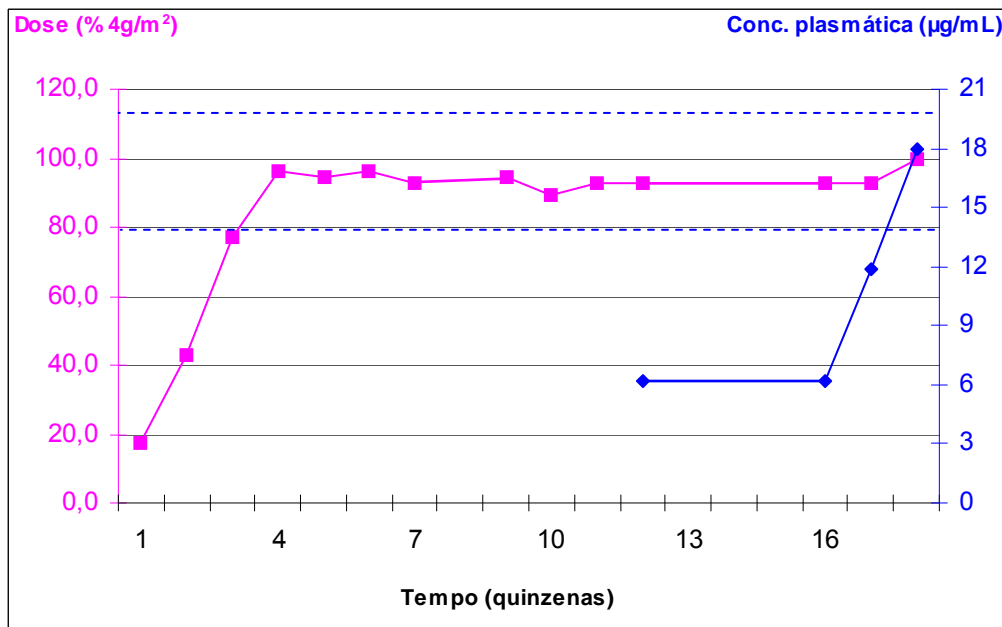


GRÁFICO 12 - PACIENTE 11: RELAÇÃO ENTRE DOSE DE MITOTANO E CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA, EM FUNÇÃO DO TEMPO.



### 5.3. Período de elevação rápida da concentração plasmática.

Observa-se nos gráficos que, em determinado tempo ao longo do tratamento, ocorrem aumentos bruscos na concentração plasmática de mitotano em quase todos os pacientes. Durante este período, o oncologista deve ter atenção redobrada pelo risco da concentração plasmática ultrapassar 20 µg/mL, quando os efeitos adversos são mais freqüentes e mais severos, até mesmo fatais. Assim, procurou-se avaliar a maior velocidade de elevação da concentração, medindo-se a diferença entre a maior concentração plasmática do mitotano e uma determinação anterior, capaz de demonstrar a amplitude da variação da concentração plasmática, num intervalo de 25 a 52 dias.

Foram necessários 3,2 e 8,5 meses para os pacientes dos grupos A e B, respectivamente, atingirem a concentração plasmática de mitotano de 10 µg/mL, mas em 35,7 dias  $\pm$  8,9 dias, durante algum momento do tratamento, todos os pacientes tiveram um aumento médio na concentração plasmática de 10,7 µg/mL  $\pm$  3,4 µg/mL.

### 5.4 Doses de mitotano ao longo do tratamento.

Ao longo do tratamento, as doses de mitotano foram ajustadas em função da concentração plasmática e de reações adversas. A tabela 16 sintetiza essas alterações, mostrando as doses de mitotano utilizadas a partir do segundo mês de tratamento e quando foi alcançada a faixa de concentração plasmática considerada terapêutica (14 a 20 µg/mL).

TABELA 15 – VARIACÕES NAS DOSES DE MITOTANO AO LONGO DO TRATAMENTO.

PACIENTE	DOSES A PARTIR DO SEGUNDO MÊS (g/m <sup>2</sup> SC)	DOSES PARA MANTER CP ENTRE 14-20 µg/mL (g/m <sup>2</sup> SC)	REDUÇÃO NA DOSE APÓS CP 14-20 µg/mL (%)
1	3,2	2,1	34,3
2	4	4	0
3	3	1	67
4	4,2	2,3	45,2
5	1,5	Óbito	Óbito
6	3,7	Óbito	Óbito
7	3,1	Não é possível avaliar*	Não é possível avaliar*
8	6,3	5,3	15,8
9	3,4	1,9	44,1
10	5,0	3,3	34
11	3,7	Óbito	Óbito
Média	3,7	2,8	34,3

NOTA: CP – concentração plasmática; \*paciente 7 não alcançou a faixa terapêutica, não sendo possível avaliar o parâmetro proposto.

Quando as concentrações plasmáticas de mitotano alcançaram a faixa terapêutica (14 a 20 µg/mL), 6/11 pacientes tiveram reduções médias na dose de 34,3 %, variando de 15,8 % a 67 %. Uma paciente não teve redução na dose durante o período citado, enquanto o parâmetro não pôde ser avaliado em 4/11 pacientes (três pacientes foram à óbito e um não atingiu a faixa entre 14 e 20 µg/mL).



### 5.5 Avaliação hormonal.

Os gráficos mostram variações do cortisol (13 a 18), da DHEA-S (19 e 20) e da testosterona (21 a 24) dos pacientes 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, sempre que houve algum resultado diferente dos valores de referência (vide tabela 12) ou variações nas concentrações dos hormônios devido ao uso do mitotano. Destes pacientes, os 5, 6 e 10 já estavam utilizando o mitotano há cerca de 4 meses. O limite superior do valor de referência dos hormônios está indicado nos gráficos por linhas pontilhadas azuis, sempre que possível. No título de cada gráfico, consta o sexo (M – masculino, F – feminino) e a idade (a – anos, m – meses) do paciente ao iniciar o uso de mitotano. De um modo geral, parece haver uma tendência de inibição da síntese de esteróides quando o mitotano ultrapassa 10 µg/mL. Durante o período analisado, as concentrações sanguíneas do cortisol (gráfico 15) e da testosterona (gráfico 23) da paciente 5 pouco se alteraram, enquanto houve redução do DHEA-S (gráfico 20).

Nos gráficos 14, 16, 17 e 18, nota-se que, mesmo quando estava na faixa dos valores de referência, a concentração sanguínea de cortisol foi reduzida (uma ação esperada do mitotano, que justifica a reposição oral de corticóides). Nos demais gráficos, notam-se efeitos mais pronunciados na redução das concentrações dos andrógenos pesquisados (DHEA-S e testosterona).

Todos os casos desta série exibiram tumores produtores de esteróides e todos que tiveram recidiva de doença não tiveram aumentos dos níveis hormonais acima dos valores de referência. Entretanto, o paciente do gráfico 14 é um exemplo de que uma elevação de hormônios, mesmo dentro dos limites de referência, pode indicar recidiva (setas vermelhas).

GRÁFICO 13 – PACIENTE 2 (F, 7a 11m): RELAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE CORTISOL E MITOTANO.

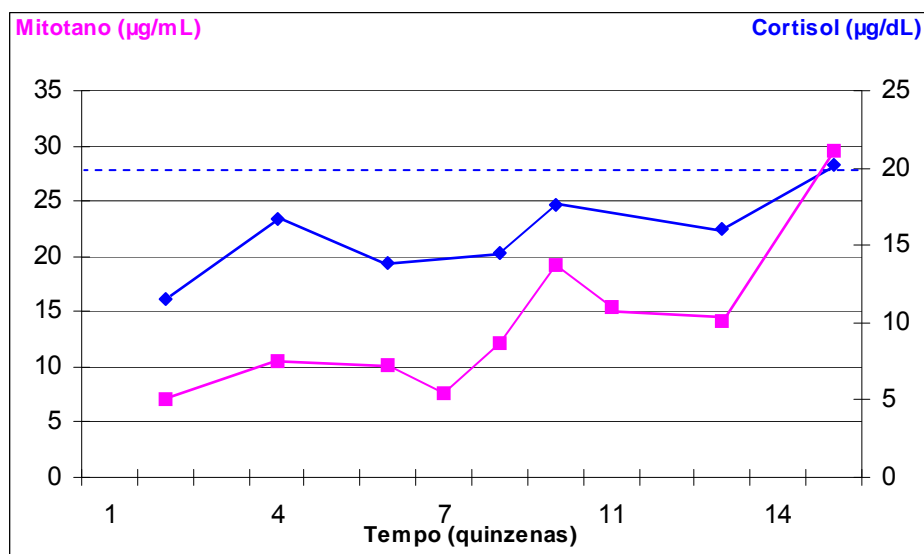
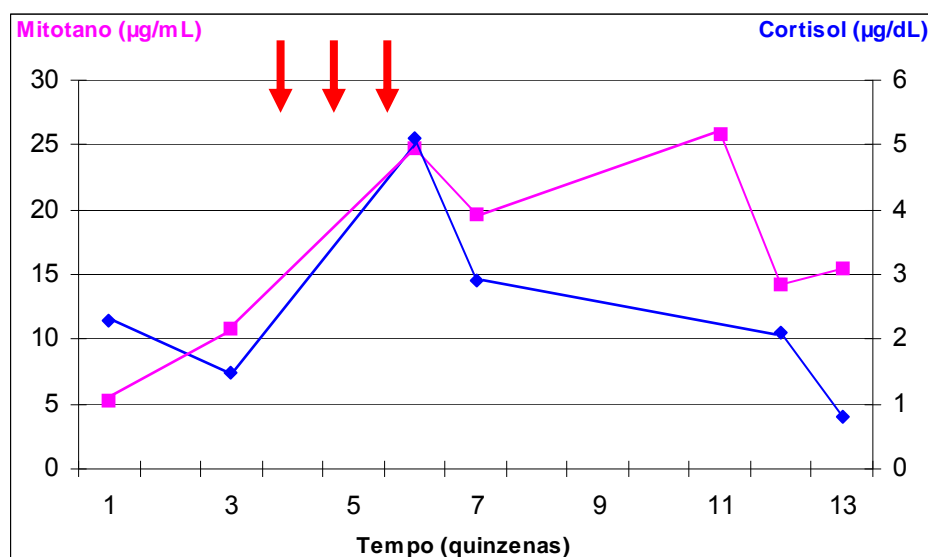


GRÁFICO 14 – PACIENTE 3 (M, 4a 4m): RELAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE CORTISOL E MITOTANO.



NOTA: Setas vermelhas indicam período de recidiva, com ressecção completa realizada na data indicada pela última seta.

GRÁFICO 15 – PACIENTE 5 (F, 11a 4m): RELAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE CORTISOL E MITOTANO.

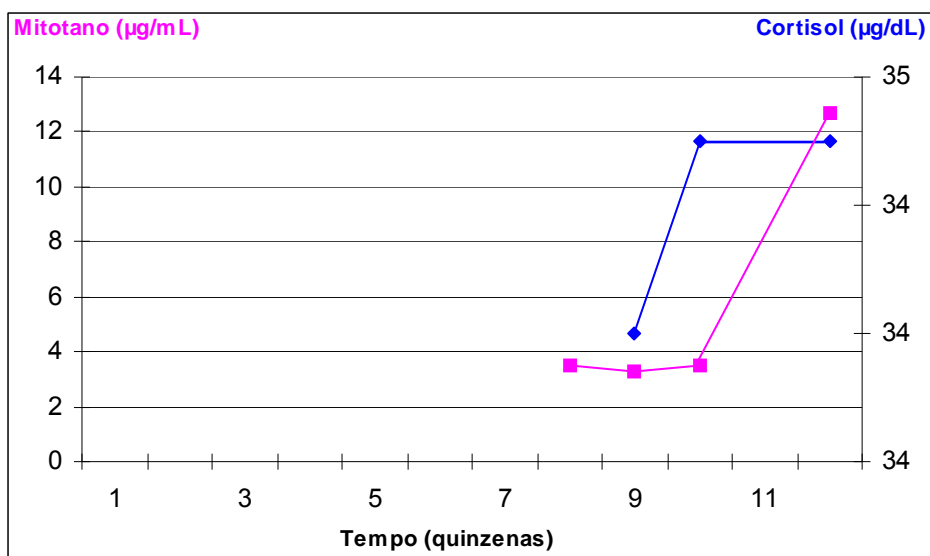


GRÁFICO 16 – PACIENTE 6 (F, 4a 5m): RELAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE CORTISOL E MITOTANO.

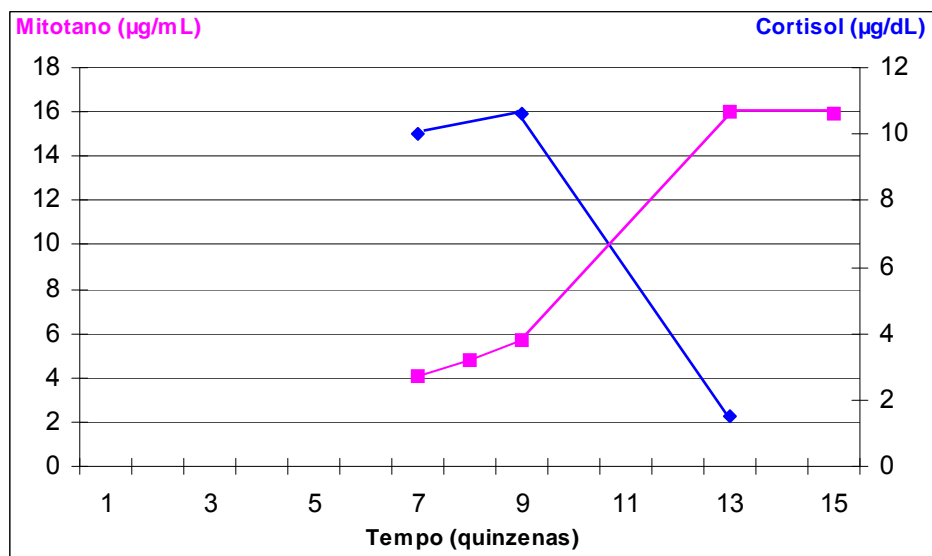


GRÁFICO 17 – PACIENTE 8 (F, 5a 8m): RELAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE CORTISOL E MITOTANO.

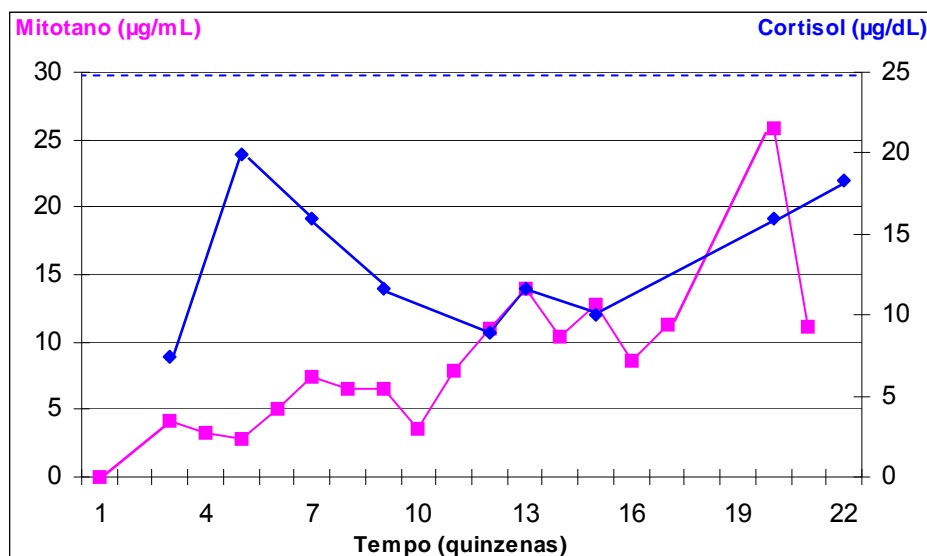


GRÁFICO 18 – PACIENTE 10 (M, 2a 4m): RELAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE CORTISOL E MITOTANO.

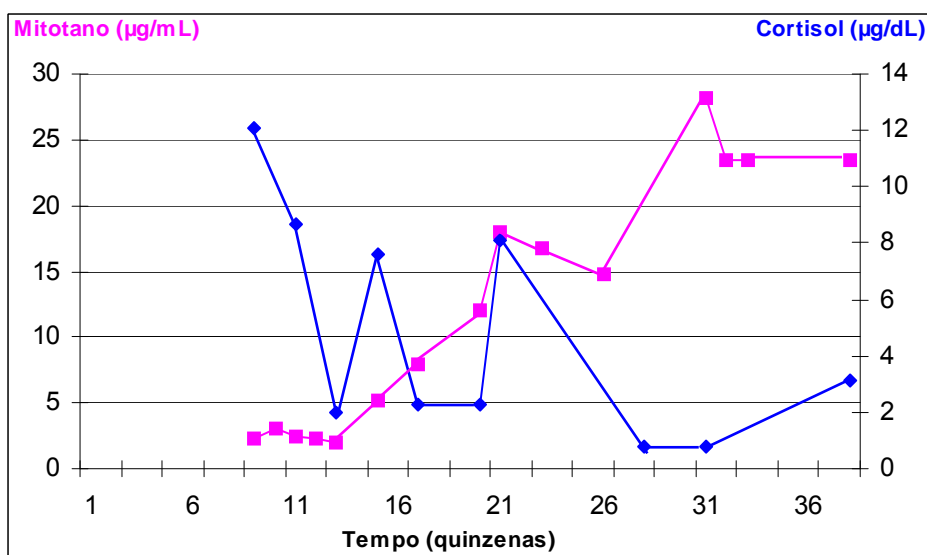


GRÁFICO 19 – PACIENTE 2 (F, 7a 11m): RELAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE DHEA-S E MITOTANO.

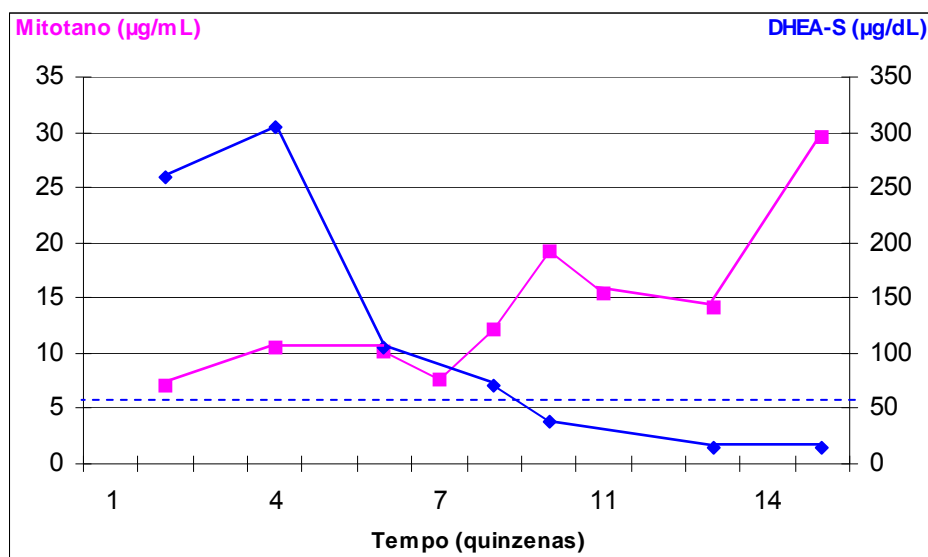


GRÁFICO 20 – PACIENTE 5 (F, 11a 4m): RELAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE DHEA-S E MITOTANO.

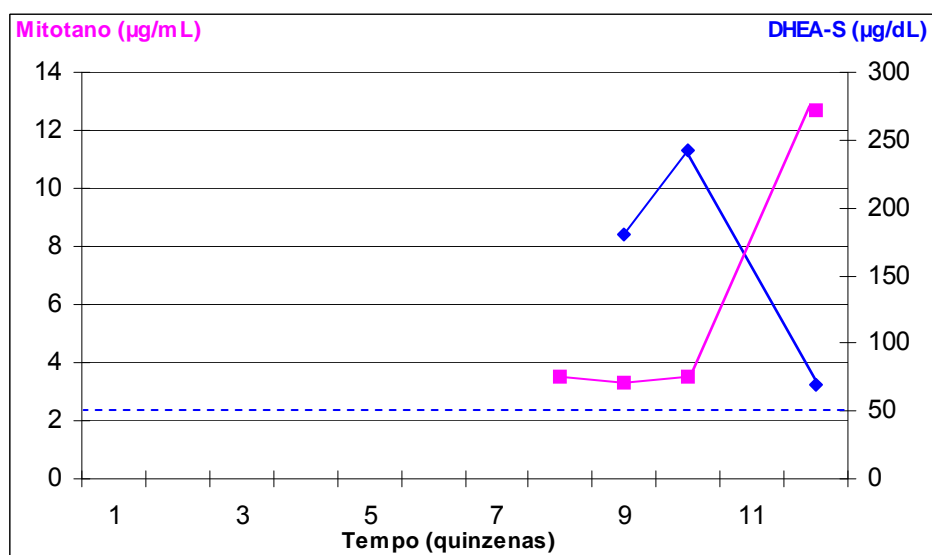


GRÁFICO 21 – PACIENTE 1 (M, 12a 11m): RELAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE TESTOSTERONA E MITOTANO.

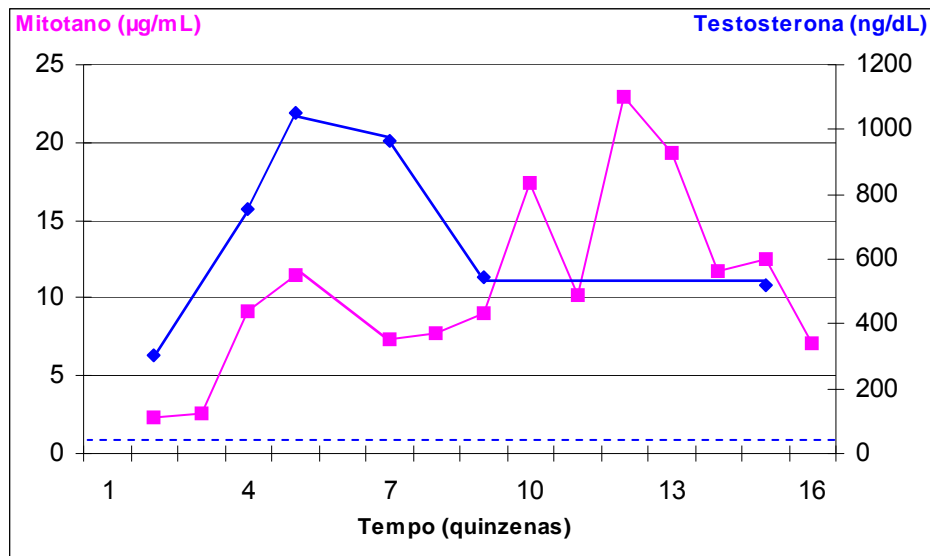


GRÁFICO 22 – PACIENTE 2 (F, 7a 11m): RELAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE TESTOSTERONA E MITOTANO.

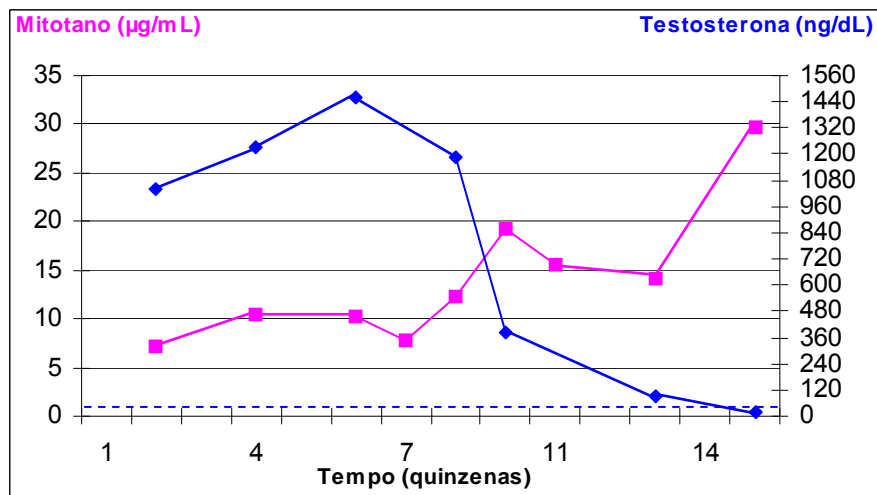


GRÁFICO 23 – PACIENTE 5 (F, 11a 4m): RELAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE TESTOSTERONA E MITOTANO.

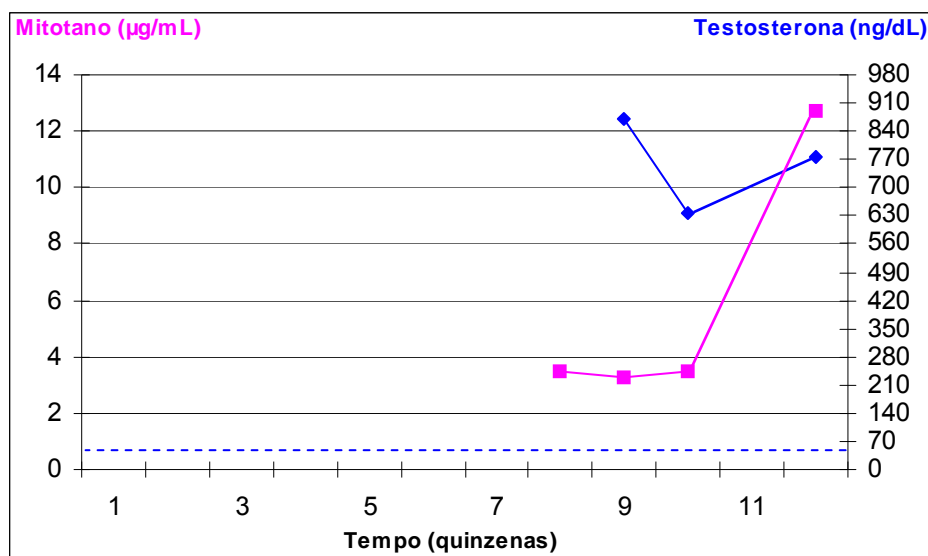
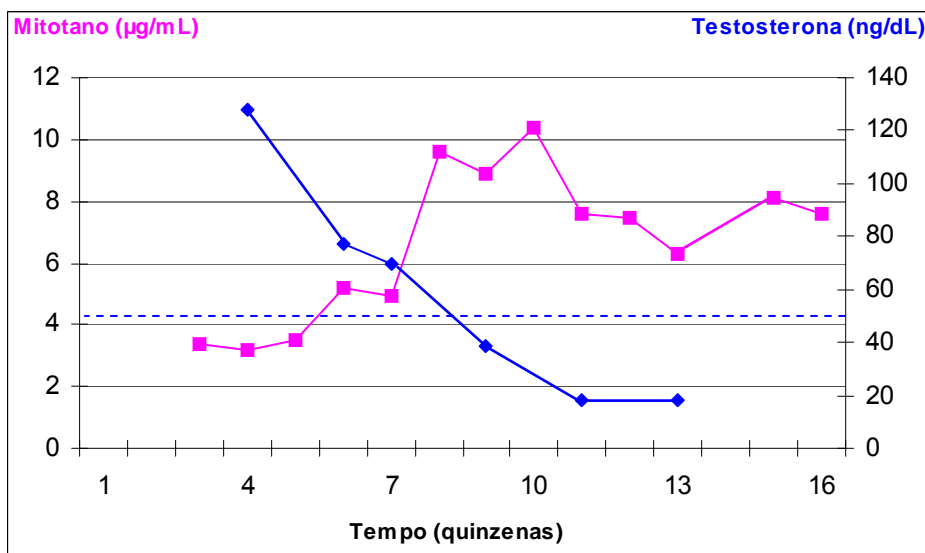


GRÁFICO 24 – PACIENTE 7 (F, 15a 4m): RELAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE TESTOSTERONA E MITOTANO.



## 5.6 Resposta clínica ao mitotano.

Este estudo não avaliou os efeitos de redução de massa tumoral, duração da remissão e prolongamento da sobrevida alcançados com o uso do mitotano. Este parâmetro é objetivo de outra pesquisa que se encontra em elaboração.

## 5.7 Efeitos adversos.

Notou-se que houve maior aceitação na ingestão do mitotano quando este foi triturado e dissolvido com o óleo TCM. Os pacientes se queixaram menos dos efeitos gastro-intestinais, porém a amostragem é pequena, sendo necessárias novas avaliações quanto ao uso do TCM. Todos os efeitos adversos foram revertidos com a interrupção do uso do mitotano.



## 6 DISCUSSÃO

Mitotano, associado a outros antineoplásicos e à ressecção cirúrgica do tumor primário e das metástases, é a primeira escolha no tratamento de CAC no estadio III e IV. Entretanto, apenas cerca de 35 % dos pacientes (adultos ou pediátricos) demonstram respostas tumorais ao mitotano e vários estudos falharam na tentativa de demonstrar aumento na sobrevida (WOOTEN *et al.*, 1993), apesar da existência de alguns relatos de casos de remissões completas por longos períodos (GODIL *et al.*, 2000; ILIAS *et al.*, 2001; DE LEÓN *et al.*, 2002; BOVEN *et al.* 1984). Entre os estudos recentes, BERRUTI *et al.* (1998) relataram as melhores taxas de respostas com redução de volume tumoral (53,5 %), associando mitotano, cisplatina, doxorrubicina e etoposídeo. A discrepância entre os estudos com relação às taxas de resposta e ao prolongamento da sobrevida alcançados com o uso do mitotano pode ser devida à duração do tratamento, às doses utilizadas (KOPF *et al.*, 2001), às concentrações plasmáticas do fármaco (HAAK *et al.*, 1994) e às características biológicas de cada tumor. KASPERLIK-ZAHUSKA *et al.* (1995) observaram que diminuições nas doses de mitotano ou interrupção no tratamento resultaram em recidivas imediatas. Até o momento, não é possível prever quais pacientes terão sucesso na terapêutica com mitotano (WOOTEN *et al.*, 1993).

Neste estudo foram observadas reduções importantes na massa tumoral de alguns pacientes, entretanto, a avaliação deste efeito do mitotano não foi um objetivo, sobretudo porque não houve um grupo de pacientes tratados apenas com esse medicamento. Por outro lado, foi possível avaliar os efeitos inibidores do mitotano sobre a síntese de esteróides (mais adiante).

Em 1984, VAN SLOOTEN *et al.* demonstraram que há uma relação dose-resposta entre as concentrações plasmáticas de mitotano e a sobrevida. No estudo retrospectivo realizado por HAAK *et al.* (1994), as concentrações plasmáticas de mitotano foram apontadas como único fator prognóstico para a obtenção de respostas terapêuticas. Nestas duas pesquisas, o efeito anti-tumoral do mitotano foi observado exclusivamente em pacientes com concentrações plasmáticas superiores a 14 µg/mL. Esta concentração foi arbitrariamente adotada neste estudo como mínima para o efeito anti-tumoral. O limite superior da concentração plasmática foi fixado em 20 µg/mL, com base no relato de reações adversas mais severas acima

deste valor (HAAK *et al.*, 1994; BOLEN & LANSER, 1992; WOOTEN *et al.*, 1993; BAUDIN *et al.*, 2001). Assim, o foco principal do presente estudo foi controlar as doses diárias para manter as concentrações um pouco acima de 14 µg/mL.

A maioria dos estudos não apresenta critérios quanto às doses para o mitotano, como ilustra a tabela 5. Devido à pequena incidência do CAC na população pediátrica nos outros países, são poucos os estudos clínicos envolvendo esse grupo. Foram encontrados apenas quatro trabalhos utilizando o mitotano em crianças, em doses de 5 a 12 g/m<sup>2</sup> SC (TEINTURIER *et al.*, 1996 e 1999; GODIL *et al.*, 2000; DE LÉON *et al.*, 2002). Os demais estudos não adotaram parâmetros de proporção de dose em relação ao peso ou à superfície corpórea.

O presente estudo propôs, inicialmente, a utilização de 4 g/m<sup>2</sup> SC (adaptado de BERRUTI *et al.*, 1998). Dentre os 11 pacientes acompanhados inicialmente, 7 utilizaram cerca de 4 g/m<sup>2</sup> SC, os pacientes 3 e 5 utilizaram aproximadamente 40 % da dose proposta (1,6 g/m<sup>2</sup> SC) e 2 pacientes utilizaram 150-250% da dose proposta (10g/m<sup>2</sup> SC). Portanto, 9/11 pacientes utilizaram doses inferiores às reportadas por TEINTURIER *et al.* (1996 e 1999) (5 a 12 g/m<sup>2</sup> SC). Quando os pacientes atingiram a faixa terapêutica (14 a 20 µg/mL), 6/11 sofreram reduções médias nas doses de mitotano de 34,3 %, variando de 15,8 a 67 %; um paciente não teve redução na dose, enquanto este parâmetro não pôde ser avaliado em 4 dos 11 pacientes. Este dado está de acordo com o relatado por ABRAHAM *et al.* (2002) e TERZOLO *et al.* (2000) e a redução é explicada pelo acúmulo do fármaco em tecidos adiposos. É importante destacar que a adesão ao tratamento com mitotano é prejudicada pelo tamanho e número dos comprimidos diários, pela baixa aceitação do seu paladar e pelos efeitos adversos gastro-intestinais, tendo sido uma variável de difícil avaliação nesta pesquisa. Suspeita-se de adesão inadequada apenas para a paciente 7.

Concentrações plasmáticas de mitotano iguais ou superiores a 14 µg/mL foram observadas em 9/11 pacientes (82 %). Este resultado é superior ao obtido por BAUDIN *et al.* (2001) e por HAAK *et al.* (1994). Dos 24 pacientes seguidos por BAUDIN *et al.* (2001), 14 (58 %) alcançaram concentrações superiores a 14 µg/mL, apesar da utilização de doses relativamente altas (6 a 12 g/dia). HAAK *et al.* (1994) reportaram que 48% (30/62) dos pacientes atingiram a faixa terapêutica. Uma possível explicação para o percentual maior alcançado no presente estudo foi o uso de mitotano triturado e dissolvido no TCM. Este veículo parece ter facilitado a

ingestão do medicamento e auxiliado na redução dos efeitos adversos gastro-intestinais, mas esses parâmetros necessitam de avaliações posteriores. Esta explicação está de acordo com o sugerido por BAUDIN *et al.* (2001), LUTON *et al.* (1990) e MOOLENAR *et al.* (1981), que demonstraram que o emprego de veículos oleosos e alterações na forma farmacêutica do mitotano podem ser responsáveis por otimização na absorção do fármaco. Contudo, TERZOLO *et al.* (2000) seguiram 7 pacientes que receberam baixas doses de mitotano (2 a 3 g/dia) na forma de comprimidos (disponível comercialmente) e todos atingiram a faixa de concentração plasmática terapêutica.

Os 24 pacientes acompanhados por BAUDIN *et al.* (1998) alcançaram a faixa de concentração plasmática terapêutica em 3,7 meses em média, variando de 2 a 11 meses. Para os 7 pacientes seguidos por TERZOLO *et al.* (2000), a faixa proposta foi alcançada em 3 a 5 meses, após o acúmulo de doses totais de mitotano variando entre 283 a 387 g. Na presente pesquisa, foram observados dois comportamentos diferentes quanto ao tempo para atingir a concentração plasmática terapêutica. Notou-se um grupo que atingiu a faixa terapêutica em menos de 6 meses (grupo A) e outro em mais de seis meses de tratamento (grupo B). Desta forma, pode-se dizer que somente o grupo A se comportou como descrito para os estudos acima com adultos. O fator mais crítico ligado a esta variação de tempo parece ser a regularidade no uso do mitotano. Porém, acredita-se que exista um perfil metabólico em cada paciente interferindo no tempo para atingir a concentração terapêutica. Uma ilustração para esta hipótese foi o caso do paciente 3 (gráfico 4), que em apenas 40 dias atingiu 10,8 µg/mL e em menos de 3 meses atingiu 24,8 µg/mL, recebendo doses de mitotano entre 1,5 e 2,0 g/m<sup>2</sup> SC. Contudo, os estudos publicados por BAUDIN *et al.* (1998), TERZOLO *et al.* (2000), LUTON *et al.* (1990) e MOOLENAR *et al.* (1981) foram realizados com pacientes adultos, o que dificulta a comparação com os resultados da presente pesquisa.

Outro fator ressaltado por BAUDIN *et al.* (1998) é que a dose diária de mitotano e a dose total acumulada foram responsáveis por 35 % da variabilidade dos níveis sanguíneos entre os pacientes. TERZOLO *et al.* (2000) encontraram uma correlação linear significativa entre a dose total de mitotano acumulada e as concentrações plasmáticas, o que permitiu prever, para cada paciente e com suficiente acurácia, a dose total necessária para que a faixa terapêutica fosse

alcançada. Este tipo de raciocínio é o mesmo estimado a partir do tempo e da dose diária, ilustrado nos gráficos de 2 a 13.

O gráfico 1 mostra uma tendência para uma relação inversa entre IMC e tempo para aumento da concentração plasmática. Os pacientes com valores maiores de IMC atingiram a concentração terapêutica em períodos inferiores a 6 meses e vice-versa. Entretanto, BAUDIN *et al.* (2001) não encontraram uma correlação entre o IMC e as concentrações plasmáticas. Contudo, como as duas amostragens analisadas foram pequenas, esta questão precisa ser mais bem elucidada. Por outro lado, existe um consenso de que IMC é um parâmetro menos exato do que a impedância bioelétrica, e futuras análises devem verificar esta questão.

Um ponto importante mostrado nos gráficos 2 a 13 e não comentado na literatura científica é o aumento brusco nas concentrações plasmáticas do mitotano. A importância desta observação é alertar os oncologistas quanto à necessidade de redução das doses nesta fase. Por isso, nos casos em que a concentração plasmática está acima de 10 µg/mL, recomenda-se a quantificação do fármaco em intervalos mais curtos, de 7 a 10 dias, minimizando as possibilidades do acontecimento de reações adversas, sobretudo as neurológicas.

O efeito terapêutico mais freqüentemente observado com o mitotano é a inibição da síntese de esteróides adrenais levando ao desaparecimento das manifestações endócrinas em cerca de 75 % dos pacientes (KOPF *et al.*, 2001; BONACCI *et al.*, 1998; LUTON *et al.*, 1990; NEBLETT *et al.*, 1986). Apesar da dificuldade em relacionar dose com resposta sem verificação e acompanhamento das concentrações plasmáticas de mitotano, WAJCHEMBERG *et al.* (2000) afirmaram que doses de mitotano inferiores a 3 g/dia resultam em supressão de secreção de esteróides adrenais, enquanto doses superiores a 3 g/dia teriam efeitos adrenolíticos. Os efeitos anti-esteroidogênicos do mitotano são comumente observados antes da redução do volume tumoral, como no presente estudo, o que sugere que dependam de concentrações plasmáticas do fármaco inferiores a 14 µg/mL. Nenhum artigo científico relaciona a inibição da síntese hormonal com as concentrações plasmáticas do mitotano. Nos pacientes deste estudo, reduções nas concentrações sanguíneas dos hormônios cortisol, testosterona e DHEA-S foram

observadas em concentrações plasmáticas de mitotano entre 5 e 10 µg/mL. Contudo, devido à amostragem reduzida, este parâmetro deve ser reavaliado.

Quando há recidiva ou novos focos de metástase de CAC funcional, pode ocorrer elevação das concentrações plasmáticas dos hormônios esteróides. Todos os casos desta série foram tumores produtores de esteróides, entretanto as recidivas não foram acompanhadas por aumentos hormonais acima dos valores de referência. Acredita-se que o mitotano manteve inibida a síntese hormonal, tanto pela adrenal contra-lateral normal quanto pela massa tumoral, impedindo a elevação dos níveis hormonais além dos valores de referência. Assim, para o paciente 3 foi observado um pequeno aumento de hormônios simultâneo à identificação do foco da recidiva. O gráfico 14 demonstra um pequeno aumento na concentração plasmática do cortisol, ainda dentro dos valores de referência; o mesmo ocorreu com DHEA-s e testosterona (dados não mostrados neste estudo).

A redução dos níveis de esteróides demonstrada nos gráficos 13 a 24 mostra claramente a necessidade da reposição oral de corticóides e um acompanhamento constante dos pacientes através de exames laboratoriais e físico. A insuficiência adrenal e a reposição com doses inferiores ao necessário em situações de estresse foram responsáveis pelo óbito das pacientes 6 e 11. O paciente e seus familiares têm um papel decisivo na prevenção e no tratamento das crises agudas, ao serem orientados a dobrar ou triplicar as doses de corticóides em situações de estresse.

## 7 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização deste projeto de pesquisa permitiu que fossem obtidas as conclusões abaixo relacionadas:

1. Não é necessário verificar as concentrações plasmáticas antes de 2 meses de tratamento com mitotano.
2. As crianças não atingem as concentrações plasmáticas consideradas terapêuticas, e sem maiores riscos de efeitos adversos, com doses fixas de mitotano. É necessário um ajuste individual de dose, em função da concentração plasmática.
3. O IMC parece ter relação com o tempo necessário para se atingir a faixa de concentração plasmática de mitotano considerada terapêutica, porém, o papel da massa gordurosa precisa ser reavaliado por meio de um parâmetro mais específico, como impedância bioelétrica.
4. A maioria dos pacientes teve as doses de mitotano reduzidas (abaixo de  $4\text{g}/\text{m}^2$  SC /dia) para que as concentrações plasmáticas se mantivessem na faixa terapêutica (14-20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ).
5. A obtenção de concentrações terapêuticas de mitotano depende de como ele é utilizado, sendo a adesão ao tratamento uma variável difícil de ser controlada. O veículo TCM parece ter favorecido a adesão e, conseqüentemente, a obtenção de concentrações terapêuticas em 83 % dos pacientes, com menos efeitos adversos.
6. Na amostra analisada, a ação anti-esteroidogênica do mitotano foi observada em concentrações plasmáticas entre 5 e 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .
7. A cromatografia líquida de alta eficiência é uma metodologia adequada para a determinação da concentração plasmática de mitotano, com sensibilidade, reprodutibilidade e custo razoável, a qual foi oferecida gratuitamente para os pacientes pediátricos acometidos por CAC.

## 8 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Durante o Programa de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Paraná, pretende-se explorar a existência de um átomo de carbono quiral na molécula do mitotano (figura 1), para elucidar os questionamentos enumerados abaixo:

1. Determinar a composição enantiomérica do mitotano em comprimidos comerciais.
2. Separar e quantificar os enantiômeros do mitotano no plasma de pacientes.
3. Microencapsular o mitotano e seus enantiômeros.
4. Testar possíveis diferenças na ação farmacológica e nas reações adversas do mitotano e seus enantiômeros puros, livres e microencapsulados, *in vitro* e *in vivo*.

## REFERÊNCIAS

ABRAHAM, F.; BAKKE, S.; RUTT, A. *et al.* A phase II trial of combination chemotherapy and surgical resection for the treatment of metastatic adrenocortical carcinoma. **Cancer**, v.94, n.9, p. 2333-2343, 2002.

AHLMAN, H.; KHORRAM-MANESH, A.; JANSSON, S. *et al.* Cytotoxic treatment of adrenocortical carcinoma. **World J Surg**, v.25, n.7, p.927-933, 2001.

ANDERSEN, A.; KASOERKIK-ZALUSKA, A.A.; WARREN, D.J. Determination of Mitotane (o-p'-DDD) and its Metabolites o-p'-DDA and o-p'-DDE in Plasma by High-Performance Liquid Chromatography. **Ther Drug Monit**, v.21, n.3, p.335-340, 1999.

ANDERSEN, A.; WARREN, D.J.; NOME, O. *et al.* A high-pressure liquid chromatography method for measuring mitotane [1,1-(o-p'-dichlorodiphenyl)-2-2-dichloroethane] and its metabolite 1,1-(o-p1'-Dichlorodiphenyl)-2-2-dichloroethene in plasma. **Ther Drug Monit**, v.17, n.5, p. 526-531, 1995.

BAUDIN, E.; PELLEGRITI, G.; BONNAY, M. *et al.* Impact of Monitoring Plasma 1,1-Dichlorodiphenilcichloroethane (o,p'DDD) Levels on the Treatment of Patients with Adrenocorgical Carcinoma. **Cancer**, v.92, n.6, p.1385-1392, 2001.

BELLANTONE, R.; FERRANTE, A.; BOSCHERINI, M. *et al.* Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma. **Surgery**, v.6, n.122, p.1212-8, 1997.

BERGENSTAL D. M.; LIPSETT M. B.; MOY R.H. *et al.* Regression of adrenal cancer and suppression of adrenal function in man by o,p'DDD. **Trans Assoc Am Physicians**, v.72, p.341-350, 1959.

BERRUTI, A.; TERZOLO, M.; PIA, A. *et al.* Mitotane associated with etoposide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma. Italian Group for the Study of Adrenal Cancer. **Cancer**, v.83, n.10, 2194-2200, 1998.

BOLLEN, E.; LANSER, J.B.K. Reversible mental deterioration and neurological disturbances with o,p'-DDD therapy. **Clin Neurol Neurosurg**, v.94, p.S49-S51, 1992.

BONACCI, R.; GIGLIOTTI, A.; BAUDIN, E. *et al.* Cytotoxic therapy with etoposide and cisplatin in advanced adrenocortical carcinoma. **British Journal of Cancer**, v.4, n.78, p. 546-569, 1998.



BOVEN, E.; VERMORKEN, J. B.; VAN SLOOTEN, H. *et al.* Complete response of metastasized adrenal cortical carcinoma with o,p'DDD. **Cancer**, v.53, n.1, p. 26-29, 1984.

BRICARE, H.; LUTON, J. P. Hypersialorrhea during treatment by a synthetic anticortisol agent (op'DDD). **Nouv Presse Med.**,v.4, n.28, p.2040, 1975.

BUKOWSKI, R.M.; WOLFE, M.; LEVINE, H.S. *et al.* Phase II trial of mitotane and cisplatin in patients with adrenal carcinoma: a Southwest Oncology Group study. **J Clin Oncol**, v.11, n.1, p.161-5,1993.

CAI, W.; COUNSELL, R.E.; DJANEGARA, T. *et al.* Metabolic activation and binding of mitotane in adrenal cortex homogenates. **J Pharm Sciences**, v.84, n.2, p.134-1389, 1995.

CIFTCI, A.O.; SENOCAK, M.E.; TANYEL, F.C. *et al.* Adrenocortical Tumors in Children. **J Pediatr Surg**, v.36, n.4, p.549-554, 2001.

CUDDY, P. G.; LOFTUS, L. S. Influence of mitotane on the hypoprothrombinemic effect of warfarin. **South Med J**, v.79, n.3, p.387-8, 1986.

DE LÉON, D.D.; LANGE, B.J.; WALTERHOUSE, D. *et al.* Long-Term (15 Years) Outcome in an Infant with Metastatic Adrenocortical Carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab**, v.87; n.10, p.4452-4459, 2002.

DICKSTEIN, G.; SHECHNER, C.; ARAD, E.; *et al.* Is there a Role for Low Doses of Mitotane (o,p'-DDD) as Adjuvant Therapy in Adrenocortical Carcinoma? **J Clin Endocrinol Metab**, v.83, n.9, p.3100-3103, 1998.

FANG, V. S. Cytotoxic activity of 1-(o-chlorophenyl)-1-(p-chlorophenyl)-2,2-dichloroethane (mitotane) and its analogs on feminizing adrenal neoplastic cells in culture. **Cancer Res**. v.39, n.1, p.139-45,1979.

FELLER, N.; HOEKMAN, K.; KUIPER, C. M.; *et al.* A patient with adrenocortical carcinoma: characterization of its biological activity and drug resistance profile. **Clin Cancer Res**, v.3, n.3, p.389-94, 1997.

FIGUEIREDO, B. C.; RIBEIRO, R. C.; PIANOVSKI, M. A. D. *et al.* Atualização sobre biologia, tratamento e prognóstico do tumor de córtex adrenal pediátrico. In:

**Tumores de córtex adrenal: fisiologia, clínica, epidemiologia, patologia, genética e tratamento.** São Paulo: Sonopress, 2004. CD room.

FLYNN, S.D.; MURREN, J.R.; KIRBY, W.M. *et al.* P-glycoprotein expression and multidrug resistance in adrenocortical carcinoma. **Surgery**, v.112, n.6, p.981-986, 1992.

FRIDBORG, H.; LARSSON, R.; JUHLIN, C.; *et al.* P-glycoprotein expression and activity of resistance modifying agents in primary cultures of human renal and adrenocortical carcinoma cells. **Anticancer Res**, v.14, n.3A, p.1009-16, 1994.

GODIL, M. A.; ATLAS, M. P.; PARKER, R. I. *et al.* Metastatic congenital adrenocortical carcinoma: a case report with tumor remission at 3 ½ years. **J Clin Endocrinol Metab**, v.85, n.11, p.3964-67, 2000.

GREIG, F.; OBERFIELD, S. E.; LEVINE, L. S. *et al.* Recovery of adrenal function after treatment of adrenocortical carcinoma with o,p'DDD. **Clinical Endocrinol (Oxf)**, n.20, p.389-399, 1984.

HAAK, H. R.; HERMANS, J; VAN DE VELDE, C. J. H. *et al.* Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. **Br J Cancer**, v.69, n.5, p.947-951, 1994.

HAGUE, R. V.; MAY, W.; CULLEN, D. R. Hepatic microsomal enzyme induction and adrenal crisis due to o,p'DDD therapy for metastatic adrenocortical carcinoma. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.31, n.1, p.51-7, 1989.

HEILMANN P. W.; WAGNER, P.; NAWROTH, P. P. *et al.* Therapie des Nebennierenrindenkarzinoms mit Lysodren (o,p'DDD): Erfahrungen mit der Therapiesteuerung durch Monitoring der Serumspiegel von o,p'DDD. **Medizinische Klinik**, v.96, n.7, p.371-7, 2001.

HOGAN, T.F.; CITRIN, D.L.; JOHNSON, B.M. *et al.* o,p'-DDD (mitotane) therapy of adrenal cortical carcinoma: observations on drug dosage, toxicity, and steroid replacement. **Cancer**, v.42, n.5, p.2177-2181, 1978.

HUTCHISON, T. A.; SHAHAN, D. R. DRUGDEX System. Electronic version. **MICROMEDEX**, Colorado, Inc.Greenwood Village, v. 120, 2004. Disponível em [www.portal.ufpr.br](http://www.portal.ufpr.br).

HUTTER, A. M. J. R.; KAYHOE, D. E. Adrenal cortical carcinoma. Results of treatment with o,p'DDD in 138 patients. **Am J Med.**, v.41, n.4, p.581-92, 1966.

ICARD, P.; CHAPUIS, Y.; ANDREASSIAN, B.; *et al.* Adrenocortical carcinoma in surgically treated patients: a retrospective study on 156 cases by the French Association of Endocrine Surgery. **Surgery**, v.6, n.112, p.979-980, 1992.

ILIAS, I.; ALEVIZAKI, M.; PHILIPPOU, G. *et al.* Sustained remission of metastatic adrenal carcinoma during long-term administration of low-dose mitotane. **J Endocrinol Invest**, n.24, p.523-535, 2001.

IMMULITE CORTISOL: cortisol. Los Angeles: Diagnostic Products Corporation, 2003. Bula.

IMMULITE/IMMULITE 1000 DHEA-SO<sub>4</sub>: sulfato de dehidroepiandrosterona. Los Angeles: Diagnostic Products Corporation, 2003. Bula

IMMULITE 2000 TOTAL TESTOSTERONA: testosterona. Los Angeles: Diagnostic Products Corporation, 2004. Bula.

JENSEN, B. L.; CALDWELL, M. W.; FRENCH, L. G.; *et al.* Toxicity, Ultrastructural Effects and Metabolic Studies with 1-(o-chlorophenyl)-1-(p-chlorophenyl)-2-2 dichloroethane (o-p'DDD) and Its Methyl Analog in the Guinea Pig and Rat. **Toxicol Appl Pharmacol**, v.87, p.1-9, 1987.

KASPERLIK-ZALUSKA, A. A. Adrenocortical Carcinoma: a clinical study and treatment results of 52 patients. **Cancer**, v.75, n.15, p.2587-2591, 1995.

KASPERLIK-ZALUSKA, A. A. Clinical Results of the Use of Mitotane for Adrenocortical Carcinoma. **Braz J Med Biol Res**, v.33, p.1191-1196, 2000.

KHAN, T. S.; IMAM, H.; C.; SKOGSEID, B.; *et al.* Streptozocin and o,p'DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: long-term survival in its adjuvant use. **Ann Oncol**, n.11, p.1281-1287, 2000.

KHORRAM-MANESH A.; AHLMAN, A.; JANSSON, S. *et al.* Adrenocortical carcinoma: surgery and mitotane for treatment and steroid profiles for follow-up. **World J Surg**, n.22, p.605-612, 1998.

KOPF, D.; GORETZKI, P. E.; HENDRIK, L. Clinical Management of malignant adrenal tumors. **J Cancer Res Clin Oncol**, n.127, p.143-455, 2001.

KORNELY, E.; SCHLAGHECKE, R. Complete remission of metastasized adrenocortical carcinoma under o,p'DDD. **Exp Clin Endocrinol**, n.102, p.50-53, 1994.

LASHANSKY, G.; SAENGER, P.; FISHMANT, K. *et al.* Normative data for adrenal steroidogenesis in a healthy pediatric population: age- and sex-related changes after adrenocorticotropin stimulation. **J Clin Endocrinol Metab**, v.73, n.3, p.674-686, 1991.

LIM, M. C.; TAN, Y. O.; CHONG, P. Y. *et al.* Treatment of adrenal carcinoma with mitotane: outcome and complications. **Ann Acad Med Singapore**, v.19, n.4, p.540-544, 1990.

LIU, L.S.; KAY, R. Adrenocortical carcinoma in children. **Pediatr Urol Oncol**, v.27, n.3, p.403-421, 2000.

LISODREN: mitotano. Bristol Myers-Squibb, 2003. Bula.

LONGUI, C. A.; LEMOS-MARINI, S. H.; FIGUEIREDO, B.; *et al.* Inhibin alpha-subunit (INH<sub>A</sub>) gene and locus changes in paediatric adrenocortical tumours from TP53 R337H mutation heterozygote carriers. **J Med Genet**, v.41, n.5, p.354-9, 2004.

LUBITZ, J.A.; FREEMAN, L.; OKUN, R. Mitotane use in inoperable adrenal cortical carcinoma. **JAMA**, v.223, n.10, p.1109-1012, 1973.

LUTON, J.P.; CERDAS, S.; BILLAUD, L. *et al.* Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. **N Engl J Med**, v.322, n.17, p.1195-1201, 1990.

MENDONÇA, B. B.; LUCON, A. M.; MENEZES, C. A. V.; *et al.* Clinical, hormonal and pathological findings in a comparative study of adrenocortical neoplasms in childhood and adulthood. **J Urol**, v.154, p.2004-09, 1995.

MEYER, A.; BEHREND, M. Long-term survival over 28 years of a patient with metastatic adrenal cortical carcinoma--case report. **Anticancer Res**, v.24, n.3b, p.1901-4, 2004.

MICHALKIEWICZ, E., SANDRINI, R., FIGUEIREDO, B. *et al.* Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors. An analysis of 254 cases from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. **J Clin Oncol**, v.22, v.5, p.838-845, 2004.

MONTE, O.; LONGUI, C. A.; CALLIARI, L. E. **Endocrinologia para o pediatra**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1998.

MOOLENAR, A.J.; SLOOTEN, H.; VAN SETERS, A. P. *et al.* Blood levels of o,p'DDD following administration in various vehicles after a single dose and during long-term treatment. **Cancer Chemother Pharmacol**, v.7, n.1, p. 51-54, 1981.

NG, L.; LIBERTINO, J. M. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. **J Urol**, v.169, n.1, p.5-11, 2003.

NEBLETT, W. W.; FREXES-STEED, M.; SCOTT, H. W. JR. Experience with adrenocortical neoplasms in childhood. **Am Surg**, v.53, n.3, p.117-25, 1987.

OSTUNI, J.A.; ROGINSKY, M. S. Metastatic adrenal cortical carcinoma. Documented cure with combined chemotherapy. **Arch Intern Med**, v.135, n.9, p.1257-8, 1975.

PARDO, C.; BOIX, E.; LÓPEZ, A. *et al.* Crisis Addisoniana secundaria a tratamiento com mitotane. **Méd Clin (Barc)**, v.118, n.7, p.278, 2002.

POMMIER, R. F.; BRENNAN, M. F. An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. **Surgery**, v.6, n.112, p. 963-71, 1992.

REIF, V.D.; SINSHEIMER, J E.; WARD, J.C. *et al.* Aromatic hydroxylation and alkyl oxidation in metabolism of mitotane (o,p'DDD) in humans. **J Pharm Sciences**, v.63, n.11, p.1730-1736, 1974.

REIF, V.D.; SINSHEIMER, J.E. Metabolism of 1-(o-chlorophenyl)-1-(p-chlorophenyl)-2,2-dichloroethane (o,p'DDD) in rats. **Drug Metab Dispos**, v.3, n.1, p.15-25, 1975.

RIBEIRO, R. C.; MICHALKIEWICZ, E. L.; FIGUEIREDO, B. C. *et al.* Adrenocortical tumors in children. **Braz J Med Biol Res**, v.33, n.10, p.1225-34, 2000.

RIBEIRO, R.C.; FIGUEIREDO, B.C. Childhood adrenocortical tumours. **Eur J Cancer**, v.40, n.8, p.1117-26, 2004.

ROBINSON, B. G.; HALLES, I. B.; HENNIKER, A. J. *et al.* The effect of o,p'-DDD on adrenal steroid replacement therapy requirements. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.27, v.4, p.437-44, 1987.

ROLLAND-CACHERA, M. F.; SEMPÉ, M.; GUILLOUDE-BATAILLE, M. *et al.* **Adiposity indices in children.** Am J Clin Nutr, v.36, p.178-184, 1982.

SANDRINI, R.; RIBEIRO, R. C.; DELACERDA, L. Childhood adrenocortical tumors. **J Clin Endocrinol Metab**, v.82, n.7, p.2027-3, 1997.

SCHTEINGART, D.E. Conventional and novel strategies in the treatment of adrenocortical cancer. **Braz J Med Biol Res**, v.10, n.33, p.1197-1200, 2000.

SCHTEINGART, D.E.; TSAO, H. S.; TAYLOR, C.I. Sustained remission of Cushing's disease with mitotane and pituitary irradiation. **Ann Intern Med**, n. 92, p 613-619, 1980.

SCHULICK, R. D.; BRENNAN, M. F. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. **Ann Surg Oncol**, n.6, v.8, 719-726, 1999.

TEINTURIER, C.; BRUGIÈRES, L.; LEMERLE, J. *et al.* Corticosurrénales de l'enfant: analyse rétrospective de 54 cas. **Arch Pédiatr**, v.3, p.235-240, 1996.

TEINTURIER, C.; PAUCHARD, M. S.; BRUGIÈRES, L. *et al.* Clinical and prognostic aspects of adrenocortical neoplasms in childhood. **Medic Pediatr Oncol**, n.32, v.2, p.106-111, 1999.

TRIGLICERIL CM: triglicérides de cadeia média. São Paulo: Support Produtos Nutricionais, 2003. Rótulo.

TERZOLO, M; PIA, A.; BERRUTI, A. *et al.* Low-Dose Monitored Mitotane Treatment Achieves the Therapeutic Range With Managable Side Effects in Patientes with Adrenocortical Cancer. **J Clin Endocrinol Metab**, v.85, n.6, p.2234-2238, 2000.

VAN SETER, A. P.; MOOLENAR, A. J. Mitotane increases the blood levels of hormone-binding proteins. **Acta Endocrinol (Copenh)**, v.124, n.5, p.526-33, 1991.

VAN SLOOTEN, H.; VAN OOSTEROM, A.T. CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) regimen in adrenal cortical carcinoma. **Cancer Treat Rep**, v.67, n.4, p. 377-9, 1983.

VAN SLOOTEN, H.; MOOLENAR, A. J; VAN SETERS, A. P. *et al.* The Treatment of Adrenocortical Carcinoma with o,p'DDD: Prognostic Implications of Serum Level Monitoring. **Eur J Clin Oncol**, v.20; n.1, p.47-53, 1984.

VASSILOPOULOU-SELLIN, R.; GUINEE, V.F.; KLEIN, M.J. *et al.* Impact of Adjuvant Mitotane on the Clinical Course of Patients with Adrenocortical Cancer. **Cancer**, v.15, n.71, p.3119-23, 1993.

VASSILOPOULOU-SELLIN R., SCHULTZ P.N. Adrenocortical carcinoma: Clinical outcome at the end of the 20th century. **Cancer** , v.92, n.5, p.1113-1121, 2001.

WAJCHENBERG, B.L.; PEREIRA, M.A.A.; MEDONCA, B.B. *et al.* Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. **Cancer**, v.88, n.4, p.711-736, 2000.

WILLIAMSON, S.K.; DANIKA, L.; MILLER, G.J.; *et al.* Phase II evaluation of cisplatin and etoposide followed by mitotane at disease progression in patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma (a southwest oncology group study). **Cancer**, v.98, n.5, p.1159-65, 2000.

WOOTEN, M. D.; KING, D. K. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. **Cancer**, v. 72, n.11, p.3145-55, 1993.

WORTSMAN, J.; SOLER, N. G. Mitotane. Spironolactone antagonism in Cushing's syndrome. **JAMA**, v.238, n.23, p.2527, 1977.

XIAO, S. R.; YE, L. Y.; SHI, L. X. *et al.* Diagnosis and treatment of adrenal tumours: a review of 35 years experience. **Br J Urol**, v.82, n.2,199-205, 1998.

## ANEXOS

ANEXO 1	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	77
ANEXO 2	CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO HOSPITAL ERASTO GAERTNER .....	80



**ANEXO 1**

ANEXO 1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ..... 77

## **TERMO DE CONSENTIMENTO ESCLARECIDO**

### **OTIMIZAÇÃO DO USO DE MITOTANO NO TRATAMENTO DE TUMOR DE CÓRTEX ADRENAL EM CRIANÇAS**

Sua criança tem ou teve um tumor de córtex adrenal, uma glândula localizada acima dos rins. Este é um tumor muito raro na maior parte do mundo, mas é encontrado com grande frequência na região sul. Mitotano é um medicamento utilizado para o tratamento desta doença. Os pesquisadores do Centro de Genética Molecular e Pesquisa do Câncer em Crianças (CEGEMPAC) de Curitiba, Paraná, sob a coordenação do Dr. Bonald Cavalcante Figueiredo, e do Hospital Erasto Gaertner e do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, sob coordenação da Dra. Mara Pianovski, precisam avaliar a quantidade diária de mitotano necessária para tratar o tumor de córtex adrenal. Para isso, precisamos medir as concentrações de mitotano no sangue e encontrar a preparação ideal para administração desse medicamento. Você e seu filho estão sendo convidados a participar deste estudo. Para tanto, precisaremos colher amostras de sangue do seu filho. Os resultados deste estudo podem nos ajudar a desenvolver um tratamento mais eficaz para crianças com tumor adrenocortical.

Solicitamos a você que permita que sua criança participe desta pesquisa. Este termo de consentimento lhe dá informações sobre o estudo. Assim que você entender este estudo e concordar em participar, você será solicitado a assinar este termo de consentimento e receberá uma cópia.

Antes de compreender este estudo, é importante que você saiba o seguinte:

- Fica inteiramente a seu critério decidir se sua criança participa ou não deste estudo. A participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar participar, retirar seu consentimento a qualquer momento.
- Caso você decida não permitir que sua criança participe deste estudo, ou que venha mais tarde a desistir de continuar neste estudo, isto não implicará na interrupção do seu atendimento, que está assegurado.

#### **Por que este estudo está sendo realizado?**

Nós estamos tentando entender melhor o tratamento desta doença. O objetivo deste estudo é descobrir quanto do mitotano que é dado a sua criança realmente é aproveitado pelo organismo, além de encontrar a preparação mais aceitável para ajudar seu filho a tomar o mitotano.

#### **Quantos pacientes participarão deste estudo?**

Não há limite para o número de pacientes que podem participar; pretendemos incluir pelo menos 20 pacientes.

#### **O que deverá ser feito durante esse estudo?**

Caso você e seu filho concordem em participar desse estudo, será necessário colher 1 a 2 amostras de sangue por dia durante os dias que seu filho estiver internado para fazer os ciclos de quimioterapia.

#### **Quanto tempo a criança permanecerá neste estudo?**

Durante todo o tempo que seu filho estiver sendo tratado com mitotano. A identidade da criança e o lugar onde ela está sendo tratada não serão revelados. Depois de concluídas as análises você será avisado sobre as conclusões da pesquisa. As amostras de plasma extraídas do sangue do seu filho serão armazenadas no CEGEMPAC durante o tempo que seu filho permanecer nesse estudo.

**Quais são as conseqüências da desistência de continuar neste estudo?**

Você poderá desistir de permitir que sua criança continue neste estudo a qualquer momento. Independentemente de qual seja a sua escolha, os melhores cuidados disponíveis no serviço serão oferecidos para sua criança.

**Quais são os riscos deste estudo?**

O estudo não oferece riscos adicionais a sua criança.

**Quais são os benefícios deste estudo?**

Sua criança poderá não receber qualquer benefício deste estudo. Entretanto, as informações obtidas poderão ajudar os pesquisadores a encontrar maneiras melhores de tratar o tumor de córtex adrenal e modos mais eficientes de administrar mitotano.

**Que outras opções existem?**

Você poderá escolher não participar deste estudo. Sua criança poderá sair do mesmo em qualquer momento. Mesmo que ela saia, terá a mesma cobertura nos cuidados médicos que, normalmente, teria fora deste estudo.

**Como obter informação nova?**

O médico da sua criança será informado sobre qualquer informação nova obtida durante o curso desta pesquisa. Você também tem o direito de saber sobre os resultados deste estudo e será notificado quando necessário. Poderá receber informações e respostas para suas perguntas em qualquer fase deste trabalho ou mesmo na conclusão. Se desejar saber mais sobre quando e como obter os resultados desta pesquisa você poderá contatar Dra Mara Pianovski pelo tel. 41-361-5250 e/ou Dr. Bonald C. Figueiredo pelo tel. 41-3029-3204.

**O que dizer sobre confidencialidade?**

O termo de consentimento esclarecido ficará com o médico da sua criança, uma segunda cópia, com você e uma terceira será mantida no CEGEMPAC.

Os prontuários com todos os dados clínicos das crianças são protegidos de acordo com determinações das leis brasileiras, através do Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP – Brasília). Informações obtidas deste estudo poderão ser usadas em relatórios, apresentações e publicações, mas o nome da sua criança não será incluído.

**O que dizer sobre custos e pagamentos?**

Não haverá custos para sua criança participar deste estudo. Nem você ou o médico da sua criança serão pagos para fornecer amostras de sangue.

**O que dizer sobre compensação por doença ou injúria?**

É pouco provável que sua criança esteja correndo qualquer forma de risco como ficar doente ou ser lesado em decorrência deste estudo. Mesmo sendo bastante remota a possibilidade de ocorrer algum prejuízo moral ou financeiro, dano físico ou comprometimento da saúde de seu filho, entendemos que você poderá apresentar sua queixa ou qualquer pergunta sobre esta pesquisa à Dra Mara Pianovski e/ou ao Dr. Bonald C. Figueiredo em Curitiba, PR (tel: 41-361-5250 ou 41-3029-3204). Se você tiver qualquer dúvida sobre os direitos da sua criança, você como indivíduo que participa da pesquisa, poderá entrar em contato com o responsável pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (tel.41-360-1896).

## DECLARAÇÃO DE ENTENDIMENTO

1. Eu li o texto acima e aceito de livre e espontânea vontade que minha criança tome parte neste estudo.
2. Tive a oportunidade de conversar tanto quanto eu quis com o farmacêutico, enfermeiro e/ou médico \_\_\_\_\_, que está cuidando da minha criança, sobre as razões deste estudo e sobre seus riscos.
3. Eu fui informado(a) que não haverá custos adicionais para que minha criança participe desta pesquisa.
4. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico.
5. Fui informado(a) que é norma do Hospital de Clínicas, do Hospital Erasto Gaertner, ambos sediados em Curitiba, e do Instituto Nacional do Câncer, sediado no Rio de Janeiro, não pagar para qualquer um que participe de estudos como esse, nem por tratamentos recebidos pelos participantes, nem por produtos ou valores obtidos deste estudo.
6. Fui informado(a) que poderei apresentar queixa caso aconteça algo com minha criança por participar deste estudo. Fui informado(a) também que a Dra Mara Pianovski e/ou os investigadores do CEGEMPAC tratarão de dar o suporte necessário, caso ocorra qualquer injúria decorrente de algum ato ligado à participação de minha criança nesta pesquisa. Estou ciente de que isso será feito dentro das possibilidades do Hospital de Clínicas e do Hospital Erasto Gaertner, usando suas equipes e sua infra-estrutura.
7. Fui informado que os dados clínicos da minha criança e os resultados das pesquisas não serão disponibilizados para qualquer pessoa fora deste hospital sem minha permissão. Fui informado também que quando surgir outra pesquisa pelo mesmo grupo, eu serei consultado para decidir se permitirei ou não o uso das amostras de sangue na nova pesquisa.
8. Estou ciente de que quando eu precisar esclarecer mais dúvidas a respeito deste estudo ou sobre qualquer injúria ocorrida por causa da participação de minha criança neste projeto poderei telefonar para Dra Mara Pianovski e/ou para Dr. Bonald C. Figueiredo em Curitiba (tel 41-361-5250 ou 41-3029-3204).
9. Sei que poderei obter mais informações sobre os meus direitos como participante deste estudo através do escritório do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Curitiba (tel. 41-360-1896).
10. Receberei uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido.

**DECLARAÇÃO DO PAI/MÃE OU GUARDIÃO  
PARA ESTUDOS COM AMOSTRAS DE SANGUE**

Eu li (ou alguém leu para mim) o conteúdo deste formulário de consentimento e fui incentivado a fazer perguntas. Eu recebi respostas para todas as minhas perguntas. Eu dou permissão para minha criança participar desta pesquisa.

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Pai/Mãe

\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Hora

\_\_\_\_\_  
Guardião

\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Hora

**DECLARAÇÃO DO PACIENTE (COM OU ACIMA DE 14 ANOS DE IDADE)**

Meu/minha médico(a) ou pessoa designada por ele/ela me explicou as razões desta pesquisa, do tratamento, dos riscos, e benefícios. Fui incentivado a fazer perguntas. Recebi respostas para todas as minhas perguntas. Eu concordo em participar desta pesquisa.

Nome do paciente:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Pai/Mãe

\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Hora

**DECLARAÇÃO DO MÉDICO/PESQUISADOR OU DE PESSOA DESIGNADA PELO MÉDICO  
RESPONSÁVEL**

Eu, abaixo assinado, certifico que discuti o projeto de pesquisa com o(s) pai(s) e com a criança participante. Expliquei todas as informações apresentadas neste termo de consentimento, incluindo quaisquer riscos que possam ocorrer. Ainda declaro que o pai/a mãe ou guardião e o próprio paciente foram incentivados a fazer perguntas sobre esse estudo.

Médico/Investigador/Designado:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Hora

**DECLARAÇÃO DA TESTEMUNHA**

Eu acompanhei o processo de consentimento informado e certifico que a pesquisa, riscos e benefícios foram apresentados ao paciente/pai(s)/guardião.

Testemunha:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Hora

Em caso de perguntas ou emergências com referência a esse protocolo, por favor contatar diretamente: Dra Mara Pianovski, Dr. Bonald C. Figueiredo ou Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Curitiba

**DECLARAÇÃO DO PAI/MÃE OU GUARDIÃO  
PARA ESTUDOS COM AMOSTRAS DE SANGUE**

Eu li (ou alguém leu para mim) o conteúdo deste formulário de consentimento e fui incentivado a fazer perguntas. Eu recebi respostas para todas as minhas perguntas. Eu dou permissão para minha criança participar desta pesquisa.

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_ Hora \_\_\_\_\_

Guardião \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_ Hora \_\_\_\_\_

**DECLARAÇÃO DO PACIENTE (COM OU ACIMA DE 14 ANOS DE IDADE)**

Meu/minha médico(a) ou pessoa designada por ele/ela me explicou as razões desta pesquisa, do tratamento, dos riscos, e benefícios. Fui incentivado a fazer perguntas. Recebi respostas para todas as minhas perguntas. Eu concordo em participar desta pesquisa.

Nome do paciente:

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_ Hora \_\_\_\_\_

**DECLARAÇÃO DO MÉDICO/PESQUISADOR OU DE PESSOA DESIGNADA PELO MÉDICO  
RESPONSÁVEL**

Eu, abaixo assinado, certifico que discuti o projeto de pesquisa com o(s) pai(s) e com a criança participante. Expliquei todas as informações apresentadas neste termo de consentimento, incluindo quaisquer riscos que possam ocorrer. Ainda declaro que o pai/a mãe ou guardião e o próprio paciente foram incentivados a fazer perguntas sobre esse estudo.

Médico/Investigador/Designado:

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_ Hora \_\_\_\_\_

**DECLARAÇÃO DA TESTEMUNHA**

Eu acompanhei o processo de consentimento informado e certifico que a pesquisa, riscos e benefícios foram apresentados ao paciente/pai(s)/guardião.

Testemunha:

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_ Hora \_\_\_\_\_

---

Em caso de perguntas ou emergências com referência a esse protocolo, por favor contatar  
diretamente: Dra Mara Pianovski, Dr. Bonald C. Figueiredo ou Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de  
Clínicas de Curitiba

**ANEXO 2**

ANEXO 2 CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO HOSPITAL ERASTO GAERTNER .....	83
---	----

