

Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer

Programa de Qualidade em Radioterapia



1^o *Seminário em Radioterapia*
Angra dos Reis - Rio de Janeiro

MINISTÉRIO DA SAÚDE

José Serra

SECRETARIA DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE

Renilson Rehem de Souza

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Jacob Kligerman

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE INSTITUIÇÕES

FILANTRÓPICAS DE COMBATE AO CÂNCER

Marcos Moraes

PROGRAMA DE QUALIDADE EM RADIOTERAPIA

Carlos Eduardo de Almeida

PROJETO GRÁFICO

Wilson Domingues de Souza

COORDENAÇÃO, EDITORAÇÃO, IMPRESSÃO E DISTRIBUIÇÃO

Instituto Nacional de Câncer - INCA

Programa de Qualidade em Radioterapia - PQRT

Rua do Rezende 128, 3º andar - Centro

CEP: 20231-092

Tel.: (0XX21) 242-1122 R: 2301

Coordenação de Ensino e Divulgação Científica

Rua do Rezende 128 - Centro

CEP: 20231-092

Tel.: (0XX21) 242-1122 R.: 2400

TIRAGEM

100 exemplares

ã 2001, Ministério da Saúde

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

1^o *Seminário em Radioterapia*
Angra dos Reis - Rio de Janeiro

Apoio:


Colégio Brasileiro de Radiologia - CBR

European Society for Therapeutic Radiology and Oncology - ESTRO

International Atomic Energy Agency - IAEA

Laboratório de Ciências Radiológicas - LCR/UERJ

Co-patrocínio:

 Associação Brasileira de Instituições
Filantrópicas de Combate ao Câncer

Programa de Qualidade em Radioterapia

COMISSÃO EXECUTIVA

Aristides Maltez Filho – Médico
Hospital Aristides Maltez - BA
Associação Brasileira de Instituições
Filantrópicas de Combate ao Câncer

Carlos Eduardo de Almeida – Físico - Coordenador
Instituto Nacional de Câncer
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Heloisa A. Carvalho – Médico
Hospital das Clínicas - USP
Colégio Brasileiro de Radiologia

Luiz Henrique J. Pinto – Médico
Instituto Nacional de Câncer

Miguel A. Gonçalves – Médico
Fundação Pio XII - SP
Colégio Brasileiro de Radiologia

Paulo Eduardo P. S. Novaes – Médico
Hospital A. C. Camargo - SP
Colégio Brasileiro de Radiologia

COMISSÃO CIENTÍFICA

Adelino José Pereira - Físico
Hospital A. C. Camargo - SP

Carlos Manoel M. de Araújo - Médico
Instituto Nacional de Câncer

Eugenio Del Vigna Filho - Físico
Santa Casa de Belo Horizonte - MG

Ivaldo Ferreira - Físico
Estro - European Society of Therapeutic Radiology and Oncology - França

João Luis Fernandes da Silva - Médico
Hospital Sírio Libanês - SP

José Carlos da Cruz - Físico
Hospital Albert Einstein - SP

Marcos Davi L. de Mello - Médico
Santa Casa de Maceió

Miguel A. Mizziara Filho - Médico
Instituto Arnaldo Viera de Carvalho - SP

Miguel F. Guizzardi - Médico
Instituto Nacional de Câncer

Sérgio Lannes Vieira - Médico
Hospital São Vicente de Paulo - RJ

AUTORES E COORDENADORES

Adelino José Pereira - Físico
Hospital A.C. Camargo - SP

Antônio Celso Lima Costa Pinto - Médico
Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte -
MG

Carlos Eduardo de Almeida - Físico
Instituto Nacional de Câncer
Laboratório de Ciências Radiológicas - UERJ

Célia Maria Paes Viégas - Médica
Clínica São Vicente - RJ

Cláudio H. Sibata - Físico
Case Western Reserve University – Cleveland -
EUA

Eugênio del Vigna Filho - Físico
Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte -
MG

Fermin Roland Schramm - Médico
Instituto Nacional de Câncer - RJ

Heloisa A. Carvalho - Médica
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo - SP

João Victor Salvajoli - Médico
Hospital A.C. Camargo - SP

Joel F. Gonçalves - Físico
Instituto Nacional de Câncer - RJ

José Carlos da Cruz - Físico
Hospital Albert Einstein - SP

Luis Souhami - Médico
Departamento de Oncologia, Divisão de
Radioncologia
McGill University - Montreal - CAN

Marcos Davi Lemos de Mello - Médico
Santa Casa de Misericórdia de Maceió - AL

Maria Armanda Pinto Abrantes - Física
Hospital Mário Kroeff - RJ

Maria Izabel Pinel - Médica
Instituto Nacional de Câncer - RJ

Maria Lúcia Ferreira - Física
Instituto Nacional de Câncer - RJ

Miguel A. Mizziara Filho - Médico
Instituto Arnaldo Vieira de Carvalho - SP

Neiro Waechter da Motta - Médico
Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - RS

Omar M. Salazar - Médico
Louisiana State University Medical Center –
New Orleans – Louisiana - EUA

Paulo César Ventura Canary- Médico
Instituto Nacional de Câncer – RJ

Paulo Eduardo R. S. Novaes - Médico
Hospital A. C. Camargo - SP

Salim Aisem - Médico
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo - SP

Valdir C. Colussi - Físico
Case Western Reserve University – Cleveland -EUA

APRESENTAÇÃO

O Programa de Qualidade em Radioterapia-PQRT busca com este documento, disponibilizar o registro do 1º Seminário em Radioterapia que buscou estabelecer, como resultado de uma semana de discussões e estudos, o primeiro nível de uniformidade de conhecimentos entre os médicos, físicos e técnicos em radioterapia.

As contribuições individuais cuidadosamente preparadas pelos autores representaram um esforço no sentido de organizar as bases técnicas-científicas no âmbito do PQRT.

Esperamos também que o seu conteúdo possa servir de referência para aqueles que não participam do PQRT e que poderão ter acesso a este documento.

As bases da discussão sobre as condutas em radioterapia, dosimetria e controle da qualidade ficam lançadas por este documento e pelas decisões amadurecidas que virão para a sua definição.

Dr. Jacob Kligerman
INCA/Ministério da Saúde

Dr. Marcos Moraes
ABIFCC

CONTEÚDO

INTRODUÇÃO, 11

Bioética e Trabalho em Equipe Multiprofissional: Problemas e Desafios, 13
Fermin Roland Schramm

Novas Tendências da Teleterapia e Braquiterapia, 19
João Victor Salvajoli

Planejamento de Protocolos Clínicos, 27
Luis Souhami

CAPÍTULO 1 - Câncer do Colo Uterino, 39

Epidemiologia, Etiopatogenia, Diagnóstico e Estadiamento Clínico, 41
Paulo Eduardo R. S. Novaes
Coordenador: *Salim Aisem*

Planejamento Computadorizado, 51
Maria Armanda Pinto Abrantes
Coordenador: *Carlos E. de Almeida*

Anatomia topográfica x planos de tratamento, 61
Célia Maria Pais Viégas
Coordenador: *Paulo Cesar Ventura Canary*

CAPÍTULO 2 - Câncer de Mama, 79

Epidemiologia, Etiopatogenia, Diagnóstico e Estadiamento Clínico, 81
Miguel A. Mizziara Filho
Coordenador: *Antônio Celso Costa Pinto*

Planejamento Computadorizado, 91
Cláudio H. Sibata e Valdir C. Colussi
Coordenador: *José Carlos da Cruz*

Anatomia topográfica x planos de tratamento, 101
Célia Maria Paes Viégas
Coordenador: *Paulo Cesar Canary*

CAPÍTULO 3 – Tumores Avançados, 117

Epidemiologia, Etiopatogenia, Diagnóstico e Estadiamento Clínico, 119
Omar M. Salazar
Coordenador: *Neiro Waechter da Motta*

Planejamento Computadorizado, 133
José Carlos Cruz
Coordenador: *Adelino J. Pereira*

Anatomia topográfica x planos de tratamento, 139
Heloisa A. Carvalho
Coordenador: *Neiro Watcher da Mota*

CAPÍTULO 4 - Câncer de Pulmão, 147

Epidemiologia, Etiopatogenia, Diagnóstico e Estadiamento Clínico, 149
Heloisa A. Carvalho
Coordenador: *Maria Izabel Pinel*

Planejamento Computadorizado, 157
Joel F. Gonçalves
Coordenador: *Carlos E. de Almeida*

Anatomia topográfica x planos de tratamento, 167
Marcos Davi Lemos de Mello
Coordenador: *Maria Izabel Pinel*

CAPÍTULO 5 – Temas Físicos, 177

Protocolo de Calibração IAEA TRS #277, 179
Eugenio del Vigna Filho
Coordenador: *Adelino J. Pereira*

Protocolo de Controle da Qualidade, 221
Maria Lúcia Ferreira
Coordenador: *Carlos E. de Almeida*

Introdução

Bioética e Trabalho em Equipe Multiprofissional: Problemas e Desafios

Fermin Roland Schramm

Novas Tendências da Teleterapia e Braquiterapia

João Victor Salvajoli

Planejamento de Protocolos Clínicos

Luis Souhami

Bioética e Trabalho em Equipe Multiprofissional: Problemas e Desafios

Fermin Roland Schramm

INTRODUÇÃO

A prática profissional e a filosofia moral contemporânea devem enfrentar, a ambas, um duplo desafio.

A prática profissional, a exigência da especialização, requerida pelos avanços científicos e técnicos - que implicam na crescente incorporação destes em seu universo de referência, por um lado, e o imaginário de uma competência “holística”, consistente na capacidade de não perder de vista o conjunto - exigência requerida a viva voz pela própria sociedade, por outro.

A filosofia moral, a transformação do campo de suas referências axiológicas, tradicionalmente consideradas como referências firmes e absolutas para orientar a conduta e, atualmente, consideradas como conjunto de valores historicamente determinados e só válidos *prima facie*, isto é, não válidos sempre mas tão somente em situações específicas.

É este duplo desafio que pretendo enfrentar em minha apresentação sobre as relações entre bioética e trabalho multiprofissional.

A ESPECIALIZAÇÃO PROFISSIONAL E SUAS IMPLICAÇÕES SOCIAIS

A prática profissional contemporânea enfrenta um paradoxo: para dar conta de sua dupla função social e transformadora do real, o profissional deve inexoravelmente especializar-se incorporando, cada vez mais, as novas ferramentas, teóricas e práticas, propiciadas pela ciência e a técnica. Mas, assim fazendo, seu campo de competência parece tornar-se, também inexoravelmente, parcial.

Tudo se passaria portanto como se a especialização implicasse a “redução” do campo de aplicação da prática, razão pela qual o especialista, que não quisesse perder a visão do conjunto, precisasse de outras competências, possuídas somente por outros profissionais. É por isso que surge a necessidade do trabalho em equipe, ou multiprofissional.

Talvez exista uma razão para isso, sintetizada pelo lingüista Ferdinand de Saussure, quando afirmara que *é o ponto de vista que cria o objeto*.

Agora, parece haver, nas sociedades tecnocientificamente avançadas, também uma desconfiança crescente do público frente aos “especialistas”, como bem mostra o interesse crescente para os assim chamados enfoques “holístico” e “complexo”, os quais pretendem resgatar – cada um em sua especificidade - a unidade perdida tanto do pensar como do agir, sem, entretanto, perder a necessária competência especializada.

É neste contexto – acredito – que devam ser pensados os desafios que enfrenta o trabalho qualificado das equipes multiprofissionais, inclusive o das equipes oncológicas.

Em outros termos, o trabalho profissional no campo biomédico, apesar da – ou devido à – sua especialização crescente nos âmbitos das práticas preventivas e terapêuticas (no seu duplo aspecto de cura e dos cuidados), vem se configurando cada vez mais como uma rede densa e interligada de pontos de vista parciais.

Assim sendo, os especialistas - para dar conta da complexidade dos problemas enfrentados - devem relacionar-se com outros pontos de vista, igualmente parciais, sem contudo perder de vista o conjunto, ou seja, ao mesmo tempo, dar conta da complexidade dos problemas e das características estudadas pela abordagem da especialização competente, em vista de resolver as novas situações de conflito relativas às modalidades do nascer, viver e morrer. Caso contrário, o profissional encontrar-se-ia na situação do tolo, descrita pelo ditado chinês, segundo o qual “quando o dedo indica a lua, o tolo olha para o dedo”.

Isso é um desafio constante para qualquer profissional em saúde, inclusive para o profissional em oncologia, o qual deve trabalhar em equipe para responder à “totalidade complexa” representada por cada situação enfrentada na prática, mas não pode abrir mão de sua competência específica, sem a qual ficaria “a reboque” do resto da equipe.

O mesmo tipo de problemas é enfrentado pelo especialista em filosofia moral, como o bioeticista.

A BIOÉTICA É MULTI, INTER OU TRANSDISCIPLINAR?

A bioética, ou “ética da qualidade da vida” (conforme sua definição laica prevalente entre especialistas não confessionais), surge nos anos 70 como um campo interdisciplinar de análises e prescrições morais, aplicadas às práticas da

biomedicina, que vinham se transformando profundamente graças aos avanços científicos e tecnológicos, por um lado, e socioculturais, por outro, desde os anos 40.

A bioética tem duas dimensões distintas mas, por tratar-se de uma ética aplicada, indissociáveis: uma *descritiva*, a outra *prescritiva*. Historicamente, a bioética, em sua vertente descritiva, veio confrontar-se e “interagir” com as novas disciplinas preocupadas com a conduta humana, tais como a sociologia moral e a psicologia moral.

Entretanto, isso não quer dizer que ela deva, por assim dizer, “dissolver-se” nas outras disciplinas, tornando-se, por exemplo, uma bioética sociológica ou psicológica pois, além de descrever as condutas, a bioética, enquanto parte da filosofia, deve ocupar-se também do porquê, isto é, das razões de um determinado comportamento, no qual caso sai-se dos esquemas da bioética descritiva e entra-se necessariamente no âmbito prescritivo.

Na sua vertente prescritiva, a bioética parte, inicialmente, da análise racional e imparcial dos argumentos morais (dos porquês) em jogo num conflito moral. Isso quer dizer que, após avaliar a força (ou cogência) de tais argumentos, é possível que o especialista em bioética (o bioeticista) chegue à conclusão de que um determinado argumento é mais cogente que o(s) outro(s) e que, portanto, este mereça ser priorizado com relação aos demais. Tal operação implicará portanto na *prescrição* do argumento “vencedor” (o que não passa de ter uma profunda similitude com a atividade médica, a qual não só diagnostica, mas também prescreve).

Agora, é possível também que não se consiga dirimir um conflito pela escolha do “melhor” argumento, no qual caso enfrenta-se um dilema, isto é, uma situação na qual todos podem, a princípio, ter (ou não ter) razão.

Se isso acontecer (o que é muito comum num mundo multicultural), só sobrar a negociação incerta e problemática entre os assim chamados “estranhos morais” (Engelhardt) em vista de se chegar a um consenso e a uma solução pragmática. Mas isso não é sempre possível, pois o consenso, mesmo de tipo pragmático, pressupõe que os participantes a uma disputa moral concordem em admitir que o consenso seja melhor que a briga e a guerra e que existam regras de linguagem aceitáveis *a priori*.

Seja como for, pode-se dizer que a bioética é o mesmo tempo uma disciplina do campo da filosofia moral e um campo multi, inter e transdisciplinar das ciências humanas e sociais. Enquanto disciplina, ela se inscreve nos programas acadêmicos (como qualquer outra disciplina) e formará portanto especialistas em bioética, a

princípio competentes em analisar racionalmente os vários aspectos dos conflitos, afim de chegar, após ponderação dos argumentos em jogo, a alguma solução razoável.

Enquanto campo multi, inter e transdisciplinar a bioética constitui, por exemplo, a ferramenta dos assim chamados Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) ou dos Conselhos de Bioética (ConBios), os quais só funcionam corretamente se formados por especialistas vindos de várias áreas do conhecimento e de representantes da sociedade civil, cada um com seu ponto de vista claramente definido e explicitado, e se terão em vista sua função social, que é a construção do consenso em vista de dirimir questões moralmente problemáticas.

Vejamos com mais detalhes tais características e porque elas são necessárias (embora talvez não suficientes).

1) Um Conselho de Bioética deve ser *multidisciplinar* porque a complexidade dos problemas enfrentados o requer. Com isso quero dizer duas coisas.

Em primeiro lugar que se os problemas não fossem complexos tais Conselhos seriam perfeitamente inúteis, visto que os procedimentos e as instituições tradicionais seriam perfeitamente suficientes. Afinal, a ética hipocrática conseguiu orientar a prática médica durante mais de dois mil anos, sem maiores problemas.

Agora, no mundo contemporâneo secularizado, multicultural, democrático e pluralista veio justamente a faltar o fundamento único e universalmente válido capaz de dirimir *a priori* os conflitos de interesses e de valores. Em outros termos, no mundo contemporâneo tanto a Verdade quanto o Bem são concebidos como produtos de interpretações, as quais dependem das premissas metodológicas, dos pontos de vista, das modalidades interpretativas e dos contextos socioculturais.

Assim sendo, a multidisciplinaridade é justamente uma maneira de contornar tais problemas, visto que se quisermos chegar a algum tipo de consenso sobre o que fazer devemos ao mesmo tempo evitar o relativismo (que impede a princípio a ação) e o universalismo apriorístico (que impõe um certo tipo de ação), afim de construir algum tipo de consenso que respeite simultaneamente as diferenças de crenças e valores sem perder de vista o objetivo principal, que é de dirimir o conflito.

2) Um Conselho de Bioética deve ser também *interdisciplinar*, porque a multidisciplinaridade sozinha é insuficiente. Isto deve-se ao fato de que a multidisciplinaridade, quer dizer, a pluralidade pontos de vista sobre um assunto, não tem *per se* a capacidade de integrar os vários pontos de vista.

Por isso costuma-se dizer que a multidisciplinaridade pode muito bem ser uma mera justaposição de pontos de vista sem algum denominador em comum, no qual caso teríamos a situação dos “estranhos morais” descrita por Engelhardt, a qual não chega a nenhuma solução, ou então, a uma solução arbitrária imposta.

A preocupação interdisciplinar preocupa-se justamente com este denominador comum, e isso de duas maneiras.

Em primeiro lugar, partindo da constatação de que, para iniciar o debate, este deve ser livre de qualquer preconceito e de qualquer posição moral *a priori*. Por isso afirmo que a bioética, em sua vertente descritiva, consiste na análise imparcial dos argumentos em conflito numa disputa moral. Agora, esta “imparcialidade” não é fácil de ser exercida, e isso por duas razões.

Primeiro, porque não existe olhar que não seja dependente de um ponto de vista e nenhuma avaliação moral independente de algum sistema de referência de tipo axiológico. Neste caso, torna-se necessária a operação consistente na análise crítica do próprio ponto de vista defendido, submetendo-o a toda uma série de provas, em particular considerando que todo ponto de vista, embora seja o meu, é um dos pontos de vista possíveis e que, após ter passado ao crivo da crítica e da discussão, meu ponto de vista pode mudar. Segundo, porque o principal instrumento da crítica – que é a razão - vem sendo submetido ao fogo cruzado da suspeita e desconfiança há mais de meio século, quer dizer, ao próprio método da crítica, e com isso viria a faltar o principal instrumento necessário para dirimir os conflitos, os quais se tornariam praticamente insolúveis. Esta é a posição defendida principalmente pelos assim chamados filósofos pós-modernos.

Sem entrar muito em detalhes, pode-se dizer que o principal argumento contra a razão seria sua pretensão à *universalidade*, supostamente capaz de criar uma instância de segunda ordem, ou metadiscursiva com poder de dirimir conflitos. De fato – afirmam os críticos – esta pretensão à universalidade não seria mais compartilhada nem ao interior da própria cultura ocidental (não podemos esquecer que a crítica pós-moderna nasce ao interior da própria cultura ocidental), na qual existiria de fato, na melhor das hipóteses, uma pluralidade de razões concorrentes, todas igualmente legítimas, e, na pior, a “desrazão”, como indicariam todas as situações aparentemente absurdas vivenciadas em nosso cotidiano.

Assim sendo, a crítica se viria desprovida tanto da racionalidade quanto da imparcialidade que permitiriam a princípio à bioética desenvolver seu papel.

Agora, graças aos avanços da lógica contemporânea, pode-se dizer que a crítica pós-moderna à razão atinge uma concepção de razão que não é aquela principalmente utilizada pela bioética e a ética aplicada. Com efeito, enquanto ética aplicada, a bioética utiliza principalmente não a razão teórica dos lógicos (embora não a dispense em determinados casos de análise metaética), mas sim a *razão prática*, cuja característica principal, desde Aristóteles, é justamente a procura de se atingir uma conclusão razoável sobre o que fazer. Em outros termos, a razão prática preocupa-se preferencialmente com a relação entre objetivos e meios para atingi-los, os quais devem ser razoáveis mas não necessários, visto que o objetivo não é a Verdade mas o Bem. Assim sendo, o esforço interdisciplinar de um Conselho pode muito bem respeitar diferentes concepções de racionalidade, como as várias “racionalidades médicas” pressupostas nas várias abordagens sobre um problema específico e, no entanto, ter um objetivo comum que vise resolver tal problema específico. De fato, a experiência mostra que pessoas com opiniões diferentes sobre um assunto conseguem entender-se, apesar das filosofias ou crenças diferentes, e isso porque quanto mais uma questão é específica tanto mais se reduz o número de respostas possíveis, e portanto a fonte do conflito.

3) Por fim, um Conselho de Bioética deve ainda ser *transdisciplinar*, visto que a multi e a interdisciplinaridade, sozinhas, são ainda insuficientes quando se trata de dar um parecer que permita tomar uma solução.

Com efeito, a multidisciplinaridade, partindo da constatação da parcialidade de cada ponto de vista, permite evitar parcialmente esta parcialidade pelo “somatório” de vários pontos de vista. Por sua vez, a interdisciplinaridade, ao tentar contornar o perigo da mera justaposição implicada pela multidisciplinaridade, e que pode redundar num “diálogo entre surdos”, propõe uma visão integrada entre os vários aspectos do problema, já detectados pela abordagem multidisciplinar.

Mas isso é ainda insuficiente, pois o consenso resultante de um acordo em vista de resolver um conflito implica, muitas vezes, em saber se colocar no lugar do outro, para entender plenamente suas razões. É isso que a transdisciplinaridade torna a princípio possível.

APLICABILIDADE DA BIOÉTICA AO PROBLEMA DA DOR.

As ferramentas da bioética, como a acabamos de descrever falando do Conselho de

Bioética, podem servir para dirimir conflitos entre as próprias equipes oncológicas?

Não estou em boa posição para responder a esta pergunta, que deverá ser respondida pelos próprios profissionais.

Entretanto, retomando a discussão anterior sobre a composição e os métodos de trabalho dos Conselhos de Bioética, pode-se dizer que existe pelo menos uma profunda analogia entre tais Conselhos e as equipes multiprofissionais em oncologia, sobretudo quando se tenha em conta a questão da dor e do sofrimento dos pacientes oncológicos.

Com efeito, dor e sofrimento no paciente oncológico se manifestam de várias maneiras, o que induziu Cecily Saunders a criar nos anos 80 a expressão “dor total”. Este aspecto da doença neoplásica tem implicações práticas na gestão da terapia contra a dor, visto que esta se torna necessariamente multidisciplinar. De fato, envolve o oncologista médico, o anestesista, o cirurgião, o radioterapeuta, o quimioterapeuta, o fisiatra, o psicólogo, o gestor em saúde, dentre outros, cada um com um papel específico na estratégia complexiva do tratamento. Isso é necessário porque somente a integração dessas especialidades permite avaliar as reais exigências terapêuticas e estabelecer o melhor tratamento para um paciente específico. Sem entrar na polêmica da hierarquização entre os vários especialistas que trabalham em equipe, necessariamente ligada a questões equívocas de exercício do poder (que considero pouco produtiva para o assunto que pretende expor), pode-se dizer que os problemas pertinentes para a bioética são também *mutatis mutandis* os mesmos daqueles das equipes oncológicas.

Com efeito, a equipe oncológica, para funcionar, embora deva respeitar a especificidade de cada um de seus profissionais afim de poder enfrentar as várias facetas da dor e do sofrimento de seus pacientes (nisto ela é multiprofissional), deve ainda saber integrar as atividades específicas de seus profissionais, em vista de atingir seus objetivos pela otimização entre meios e fins (nisto ela é interdisciplinar). Por fim, deve fazer com que, cada profissional entenda o sentido (não os detalhes técnicos) do que os outros membros da equipe fazem, seus acertos e erros, afim que não surjam conflitos ao interior da equipe que prejudiquem seu trabalho (nisto ela é transdisciplinar).

Agora, existem dois problemas, relevantes do ponto de vista moral, que toda equipe oncológica deve necessariamente enfrentar e para as quais a bioética pode ajudar os membros da equipe.

O primeiro é o problema – detectado inicialmente pelos teólogos morais – da relação adequada entre meios e fins, ou seja, a questão dos meios ordinários e extraordinários utilizados

na estratégia de combate ao câncer (de fato esta discussão vale para qualquer atividade terapêutica não só para a oncologia), sobretudo tendo em conta as conseqüências de tal estratégia. Este problema torna-se cada vez mais importante quando se considere a finitude/escassez dos recursos disponíveis.

O segundo problema, diretamente relacionado ao primeiro, é o problema da assim chamada obstinação terapêutica (e de suas motivações e justificações), frente ao desejo e vontade do paciente, quer dizer, à sua autonomia decisória no que lhe diz respeito.

Do ponto de vista da bioética, o primeiro problema diz respeito sobretudo à moralidade do ato, o segundo à moralidade do agente, quer dizer, às conseqüências do agir, no primeiro caso, e às motivações pessoais, no segundo. Acredito que sem uma sábia integração entre ambos os aspectos e sem a preocupação de explicitar, para o paciente e a sociedade, o sentido dos procedimentos oncológicos (os porquês, não os detalhes), a desconfiança da sociedade contra os assim chamados abusos da medicina só poderá aumentar, com prejuízos incalculáveis tanto para os profissionais como para a sociedade. O bioeticista pode talvez ser um parceiro para evitar que isso aconteça, mas aqui já entramos no campo da futurologia que, francamente, não me interessa nem me compete.

Novas Tendências da Radioterapia

João Victor Salvajoli

A radioterapia tem progredido extraordinariamente desde a descoberta dos raios-x em Novembro de 1895 por Conrad Roentgen, e da radioatividade por Curie e Becquerel. A Radioterapia pode ser definida como o uso terapêutico das radiações ionizantes e ocupa um lugar de destaque na Oncologia moderna, uma vez que cerca de 60% de todos os pacientes portadores de neoplasias irão utilizá-la em uma das suas diferentes modalidades durante a evolução da sua doença.

Câncer representa a segunda causa mortis em estatísticas americanas e a terceira em estatísticas brasileiras, onde é responsável por 13,30% dos óbitos, superados em nosso meio apenas por doenças do aparelho circulatório (34,10%), e por causas externas (14,60%) (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1997). Não há célula tumoral ou normal que sobreviva indefinidamente à radiação. Portanto, a dificuldade da cura do câncer não está na resistência da célula tumoral à radiação, mas na sensibilidade das células normais ao redor do câncer à radiação.

Devido ao desenvolvimento dos aparelhos nas décadas de 60 e 70, a radioterapia tornou-se capaz de aplicar doses maiores em profundidade, surgindo a radioterapia de megavoltagem produzida por equipamentos que emitem raios X de super e megavoltagem (600 kV a 50 MeV) gerados pelas unidades de Cobalto 60 e pelos aceleradores lineares de partículas.

A radioterapia isolada, ou combinada com cirurgia, ou com quimioterapia, ou com ambas, é uma modalidade curativa efetiva para muitas neoplasias malignas e apresenta taxas de sobrevida altas nos estádios I e II. Porém, ainda compete à radioterapia aperfeiçoar seus resultados nos estádios mais avançados. Muitos ensaios clínicos documentam melhora do controle tumoral loco-regional e maior sobrevida livre de doença e, em

alguns casos, maior sobrevida global com terapia multimodal do que com uma ou duas modalidades terapêuticas (quando duas modalidades são mais efetivas).

A radioterapia interna, de contato ou Braquiterapia surgiu dos experimentos iniciais do casal Curie com as fontes de Radium no final do século passado. Na braquiterapia os elementos radioativos são acondicionados, ou melhor selados, em tubos, agulhas, fios e sementes e são aplicados em contato direto com o tumor. Mais recentemente, com o desenvolvimento dos sistemas robotizados de braquiterapia, as fontes radioativas seladas, inseridas em aplicadores especiais, são empregadas no paciente através de um sistema que carrega previamente o material radioativo e o aplica posteriormente por controle remoto, via computador, com taxas de dose variadas (alta taxa de dose e baixa taxa de dose). O avanço da informática e o estudo das imagens ocorrido na década de 80 permitiram que os tratamentos com radiações ionizantes, tanto na radioterapia externa como na braquiterapia, ganhassem em precisão e exatidão. Hoje, a partir dos dados obtidos por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) pode-se identificar o tumor (volume-alvo) com mais precisão e tratar com exatidão. Surgiram técnicas avançadas no campo da radioterapia externa como a Radioterapia Conformacional e a Radiocirurgia Estereotáxica. A primeira identifica, determina o tumor e aplica um tratamento fracionado preciso, poupando ao máximo os tecidos normais ao redor do tumor. A radiocirurgia estereotáxica aplica uma dose de radiação única a um pequeno tumor intracraniano (de até 5 cm) e evita a aplicação de doses altas de radiação nos tecidos normais vizinhos ao tumor. É utilizada no tratamento das malformações arteriovenosas e nos tumores intracranianos.

O objetivo da radioterapia é aplicar a maior dose possível de radiação para obter o controle tumoral enquanto minimiza os danos aos tecidos normais circunvizinhos. O fenômeno biológico, as interações com vários agentes, e a precisão no planejamento do tratamento e aplicação, influenciam na razão terapêutica. A combinação da radiação com agentes quimioterápicos modifica a razão terapêutica sendo necessário maior precisão no planejamento terapêutico e aplicação.

PLANEJAMENTO TERAPÊUTICO TRIDIMENSIONAL E RADIAÇÃO CONFORMADA 3D

As novas tecnologias melhoraram significativamente a acurácia com a qual a radioterapia é planejada e aplicada. Novas

ferramentas estão sendo desenvolvidas para aplicar doses maiores mais precisamente tais como, o tomógrafo computadorizado simulador (TCS), uma unidade integrada que tem como funções: 1) definição do volume tumoral e da anatomia das estruturas normais críticas; 2) simulação virtual para planejar os feixes de irradiação a fim de aplicar doses de irradiação ideais; 3) planejamento terapêutico 3-D (PRT-3D) para otimizar a distribuição de dose; 4) sistema de laser para delinear portais no paciente, e 5) verificação radiográfica do volume tratado, como é feito com simuladores convencionais.

Os avanços na tecnologia da computação aumentaram a precisão e a rapidez no cálculo e na exibição das distribuições de dose de irradiação 3-D, fornecendo, ainda, histogramas dose-volume. A avaliação do planejamento do tratamento quantitativo é crucial na seleção dos melhores portais e feixes de radiação para aplicar uma dose ótima no tumor de forma a poupar substancialmente os tecidos normais (Figura 1a e 1b).

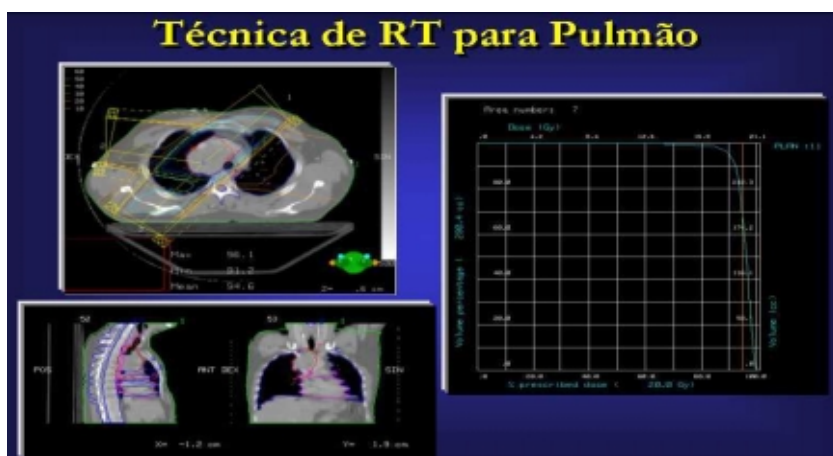


Fig. 1a



Fig. 1b

Figura 1a, 1b : Imagens de planejamento 3D para pulmão com cortes tomográficos mostrando a composição de campos e distribuição de isodoses, dose volume histograma (DVH) e imagens de reconstrução digital (DRR).

A integração auxiliada por computador dos dados gerados pelo PRT-3D com parâmetros usados na máquina de tratamento, incluindo a posição do gantry e da mesa, pode reduzir erros de localização e aumentar a precisão e a eficiência com a qual a irradiação é administrada. Novas abordagens para a aplicação da irradiação, com portais múltiplos e modificadores de feixe dinâmicos (colimador tipo multileaf, filtros e etc.) e modulação da intensidade do feixe se beneficiarão do PRT-3D preciso e da técnica de irradiação conformada.

Uma melhora na capacidade de definição do alvo (3D), resulta em menor perda geográfica e dosimétrica, e a possibilidade de aumentar a taxa de controle loco-regional, além de facilitar a visualização e proteção dos tecidos saudáveis. Este aumento na taxa de controle tumoral pode resultar em incremento na possibilidade de cura do paciente.

Devido às margens muito próximas requeridas pelas técnicas conformadas a fim de aumentar as doses de irradiação, a verificação da

imagem on-line é necessária para assegurar que o tratamento seja aplicado corretamente durante todo o tempo da exposição (Fig. 2).

Estudos cooperativos utilizando regimes de escalonamento de dose encontram-se em andamento em instituições dos Estados Unidos e Europa.

Estudos de custo benefício devem ser promovidos, nos quais o custo real de tratar um paciente que é curado seja computado de acordo com a probabilidade, a longo termo, de controle tumoral, sobrevida e qualidade de vida. Isto deve ser comparado com o custo de um paciente tratado similarmente que desenvolve recorrência loco-regional do tumor ou metástases a distância. O custo de tratar seqüelas clinicamente significativas deve ser incluído. Se o controle tumoral é aumentado e a morbidade diminuída com a terapia 3-D, a análise prospectiva de custo-benefício deve documentar que isto é um investimento que vale a pena em comparação com as técnicas standard correntes.

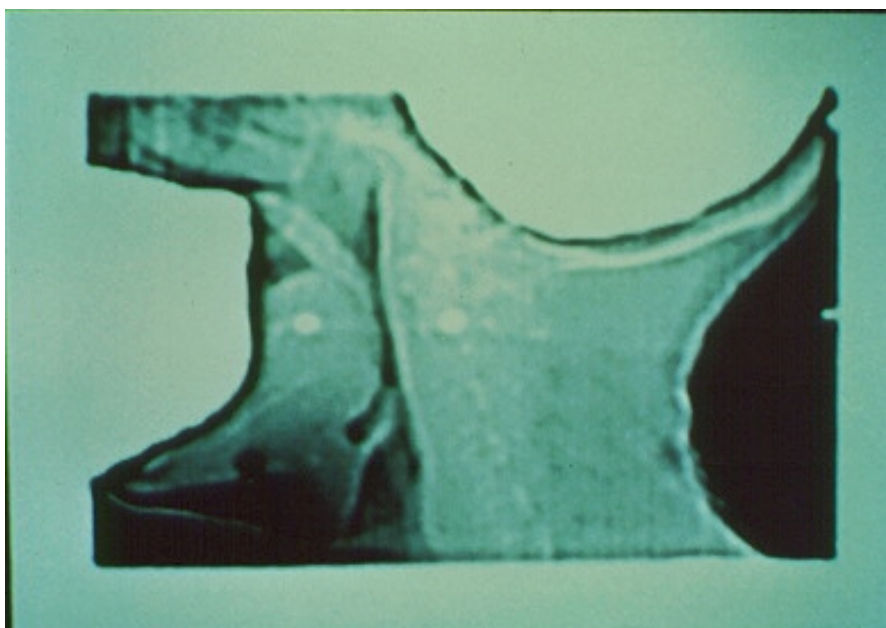


Figura 2 : Exemplo de verificação on line (portal vision) de um campo de irradiação para cabeça e pescoço.

Radioterapia Estereotáxica

A radioterapia estereotáxica objetiva aplicar uma dose de radiação clinicamente significativa dentro do volume-alvo estereotaxicamente definido, e evitar a irradiação em doses altas nos tecidos normais circunvizinhos. Pode ser aplicada com raios gama de Co 60 (*gamma knife*), raios X de alta energia de aceleradores lineares (*x-knife*), e prótons ou outros íons produzidos por ciclotrons ou síncrotrons (fig. 3).

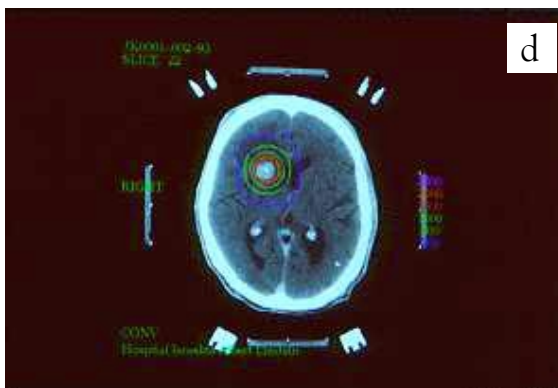
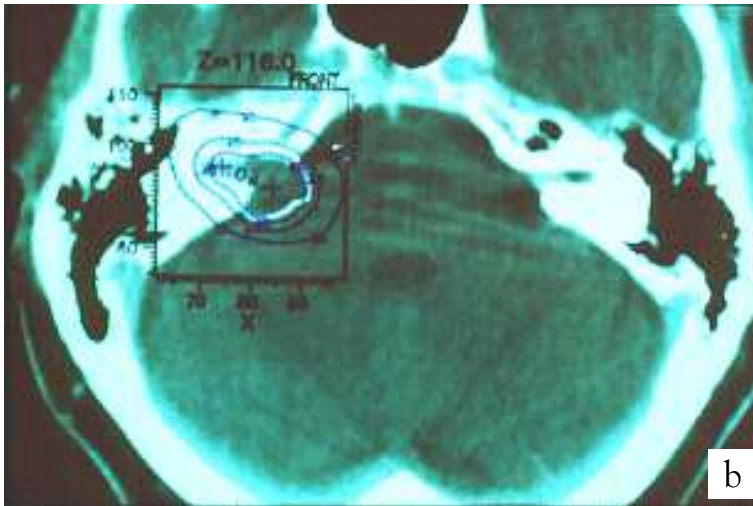


Figura 3: Fotos de uma unidade gamma-knife (a) e de um planejamento para um neurinoma de acústico (b). Arcos rotacionais empregados com ALs (c) e uma isodose de planejamento para um metástase cerebral com x-knife (d).

Este procedimento é realizado através da integração de uma equipe formada por médicos radiologistas, neurocirurgiões, radio-oncologistas, físicos, enfermeiras e técnicos em radiação. Após a imobilização do paciente com um anel estereotáxico realiza-se o delineamento cuidadoso do volume-alvo com o auxílio da TC e da ressonância magnética (RNM) com contraste. Em seguida procede-se à escolha dos colimadores e ao planejamento 3-D, com o cálculo da distribuição de dose e a sua apresentação (*beam's eye view*), e à análise de dose volume-histograma (DVH). Pode ser realizada em uma única seção (dose única), ou em múltiplas frações utilizando para a imobilização um sistema não invasivo de fácil reprodução diária. Com os aceleradores lineares, a mesa e o gantry movem-se simultaneamente, para se atingir a distribuição de dose desejada (Fig. 3).

A radioterapia estereotáxica em dose única (radiocirurgia) foi originalmente empregada para produzir a obliteração das malformações arteriovenosas (MAV) cirurgicamente inabordáveis. Taxas de obliteração angiográfica ao redor de 80- 92% em 2 anos podem ser obtidas, com uma relação inversamente proporcional ao diâmetro da lesão e, com um risco de dano neurológico permanente de 3% a 4%. A irradiação estereotáxica tem sido também utilizada no tratamento dos neurinomas de acústico, meningiomas irrissecáveis ou recidivados, e nos adenomas pituitários com taxas de controle de aproximadamente 85-90%. Recentemente tem sido crescente o interesse pela sua aplicação na abordagem das lesões metastáticas, preferencialmente para as lesões únicas ou em número menor do que 3, pacientes com KS > 70. Estes pacientes selecionados podem obter melhora nas taxas de sobrevida quando comparados à irradiação de cérebro total (RTCT) apenas e resultados similares aos obtidos com a neurocirurgia + RTCT. É crescente o número de pacientes tratados com lesões metastáticas < 3-4 cm de diâmetro, com controle tumoral local de 73% a 98%. Alguns pacientes com pequenos glioblastomas são tratados com irradiação estereotáxica como reforço após uma irradiação externa nas doses convencionais de 60 Gy/6 1/2 semanas. Esta combinação tem sido usada para lesões primárias e recorrentes. Há pesquisas em andamento para aumentar as indicações da radiocirurgia, e grande interesse no grupo pediátrico devido às óbvias vantagens de poder poupar tecidos saudáveis. As figuras 3B e 3D mostram exemplos de planejamentos de radiocirurgia para algumas situações clínicas.

PARTÍCULAS ESPECIAIS

Uma contribuição importante para as técnicas de tratamento é o uso de partículas especiais tais como, prótons e íons pesados, que fornecem distribuições de dose melhores e algumas vantagens biológicas. Distribuições de isodoses mais adequadas permitem a liberação de doses mais elevadas de radiação ao tumor, enquanto promove maior proteção aos tecidos normais circunvizinhos. Radiação com partículas pesadas devido às características da sua penetração de dose, com *stop* abrupto, configura uma distribuição de isodoses superior à obtida com raios-x. Estudos preliminares têm descrito resultados como alta probabilidade de controle tumoral, poupando-se relativamente os tecidos normais.

Até 1996, o MGH em Boston havia tratado cerca de 2330 pacientes com melanoma uveal com prótons. A dose usual é de 70 cGy em 5 frações em um período de 7-9 dias. A sobrevida atuarial em 5 anos é de 80% e o controle local de 96%. A probabilidade de preservação ocular em 5 anos foi de 90% (97% para lesões pequenas; 92,7% para as médias; e 78,3% para as grandes). Catterall et al reportou resultados de tumores de cabeça e pescoço avançado tratados tanto com nêutrons na dose de 15.6 Gy ou com fótons na dose de 48 Gy aplicados em 12 frações até 26 dias. Em 80% dos pacientes houve regressão tumoral rápida, independentemente do tipo histológico. Os efeitos tardios estavam intimamente relacionados com a intensidade e duração de reações agudas e foram frequentes em pacientes tratados com áreas maiores do que 100 cm² e doses maiores do que 15.6 Gy (dose de nêutrons).

Griffin et al. e Laramore et al. reportaram em 32 pacientes com tumor maligno irrissecável da glândula salivar, tratados em um estudo randomizado com nêutrons ou com fótons; 15 pacientes receberam fótons e 17 nêutrons. Em 10 anos, o grupo dos nêutrons apresentou 56% de controle tumoral loco-regional comparado com 17% para os pacientes tratados com fótons ($p=0.009$). Não houve diferença significativa na sobrevida global (15% versus 25%). Embora os pacientes tratados com nêutrons tenham apresentado, de alguma forma, uma maior incidência de morbidade severa, a incidência de complicações importantes (qualidade de vida limitantes) foi similar em ambos os grupos.

Shipley et al, reportaram um estudo fase I/II para câncer de próstata T3-T4 no qual, após a aplicação de 50.5 Gy na pelve através de quatro campos, 103 pacientes foram randomizados para

receber um *reforço* perineal através de um campo de prótons conformado de 25.2 Gray cobalto-equivalente ou em 99 pacientes um *boost* de 16.8 Gy com fótons⁴¹. Seguimento médio foi de 60 meses. A sobrevida livre de falha local em 7 anos foi de 80% para o grupo de prótons e 66% para o grupo de fóton ($p=0.14$). Entretanto, a sobrevida livre de falha local em 7 anos para 58 pacientes com tumores pouco diferenciados foi de 85% com prótons e 37% com fótons ($p=0.001$). Sangramento retal graus 1 e 2 foi maior (32% versus 12%) bem como estreitamento uretral (19% versus 8%) nos pacientes tratados com prótons.

Refinamentos na engenharia devem tornar essas modalidades mais práticas para o uso clínico e menos caras, conseqüentemente aumentando a sua disponibilidade para um maior número de instituições.

FRACIONAMENTO MODIFICADO E POTENCIAL PARA ESCALONAMENTO DE DOSE

A maioria dos tratamentos com radiação em oncologia são fracionados, sem existir entretanto uma uniformidade de opiniões na definição do regime ideal para cada tumor. Conceitualmente, existem infinitas variações no fracionamento. Muitos modelos foram criados para tentar estabelecer relações de isoefeitos entre os diferentes regimes de fracionamento como as curvas de Strandqvist, o NSD (*Nominal Standard Dose*) de Ellis, o TDF (*Time-Dose Factor*) de Orton e Ellis e seu derivativo o CRE (*Cumulative Radiation Effect*), e mais recentemente a razão *alpha/beta*.

Sem base biológica sólida, e com empirismo e conveniência, o fracionamento standard para a radioterapia evoluiu para 5 frações semanais. Vários outros esquemas de fracionamentos foram propostos, com muitas frações diárias ou em regime de split-course, para melhorar o controle tumoral e a sobrevida, enquanto diminuem a morbidade tardia e melhoram a qualidade de vida.

No fracionamento acelerado, são aplicadas muitas frações de radiação diariamente em um período total de tratamento menor. Deve ser introduzida alguma redução na dose total administrada. No hiperfracionamento, um número maior de frações com doses menores que as convencionais são administrados diariamente; a dose total diária é usualmente de 10% a 15% maior do que no fracionamento convencional; o período total para o tratamento não é modificado, e a dose total final administrada é mais elevada. Seu objetivo é

atingir a mesma incidência de efeitos tardios no tecido normal que as produzidas em um regime convencional, enquanto aumenta a probabilidade de controle tumoral.

O hiperfracionamento tem sido usado em estudos fase I/II e ensaios randomizados americanos e europeus. Parsons et al, descreveram maior controle tumoral em 419 pacientes com carcinoma espinocelular avançado de cabeça e pescoço tratado com 74.4 a 81.6 Gy, em 6 a 7 semanas, com frações 2 vezes ao dia de 1.2 Gy, intercaladas por 4 horas. Reações agudas de mucosa foram mais severas com o hiperfracionamento do que com o standard de 1.8 a 2 Gy aplicados uma vez ao dia. Observaram melhores taxas de controle tumoral local com hiperfracionamento para a base da língua, palato mole, laringe supraglótica, glótica, seio piriforme, e lesões da parede faríngea do que com 1 fração por dia.

Wang descreveu melhor controle tumoral em 99 pacientes com carcinoma da orofaringe irradiada com dose de 38.4 Gy em regime (fracionamento acelerado com split) de 2 vezes ao dia (período de 4 horas entre as frações) seguido de 2 semanas de descanso e irradiação adicional para completar 67.2 Gy com 1.8 Gy por dia⁴⁸. A dose da medula espinhal foi limitada a 38.4 Gy.

Cox et al cols. descreveram, em 447 pacientes tratados com irradiação hiperfracionada, com doses de até 81.7 Gy, que quando as duas frações eram intercaladas por um período < 4.5 horas, foi notada uma incidência maior de efeitos tardios grau 4. Toxicidade tardia em 3 anos foi de 15.4% com intervalos < 4.5 horas e 1.7% com períodos mais longos. Controle tumoral loco-regional em 2 anos foi de 25% com dose de 62.7 Gy comparado com 43% a 45% com doses de 72, 76.8 e 81.6 Gy. O intervalo de tempo entre as frações não teve efeito no controle tumoral loco-regional ou na sobrevida.

O impacto de esquemas de fracionamento modificado nos efeitos tardios no tecido normal está sendo apurado. Olmi et al, reportaram em 161 pacientes com câncer de cabeça e pescoço avançado tratados com fracionamento acelerado (48 a 52 Gy aplicados em 3 frações diárias de 2 Gy. com um intervalo de 4 horas entre cada sessão durante 11 a 12 dias). A taxa de controle tumoral local, estágio por estágio, foi similar à aquela observada nos controles históricos dos pacientes tratados com fracionamento convencional. Reações agudas da mucosa foram menos pronunciadas com fracionamento convencional 2 semanas após o início do tratamento e recuperação completa após 6 a 10 semanas. O risco atuarial de 5 anos de dano tardio severo com fracionamento acelerado foi de 24%; 16% de pacientes (8 de 53) desenvolveram osteonecrose. A maioria das complicações tardias desenvolvem-se dentro de 2 anos; a incidência foi maior do que no histórico dos pacientes tratados convencionalmente.

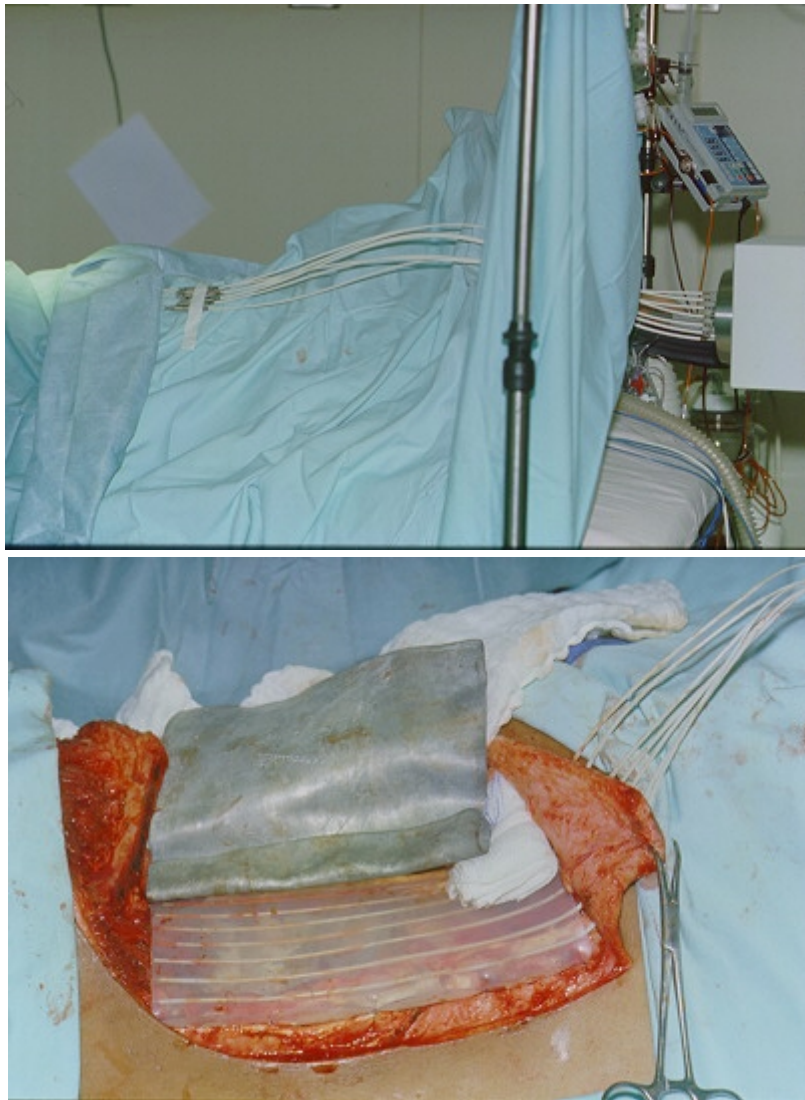


Figura 4 : Foto de uma BIOP (Braquiterapia Intra Operatória) para um sarcoma de partes moles de parede torácica.

OUTROS DESENVOLVIMENTOS

Outras oportunidades para a aplicação do tratamento incluem novos desenvolvimentos em acessórios e técnicas da irradiação intraoperatória, hipertermia, radioimunoconjugados sistêmicos, e terapia fotodinâmica. Em hipertermia, futuros desenvolvimentos da física e da engenharia serão requeridos para melhorar a liberação de calor para tumores maiores e mais profundos a fim de proporcionar maior aplicabilidade dessa modalidade. Na braquiterapia, direções futuras da pesquisa clínica incluirão melhor definição das indicações de alta taxa de dose, otimização de doses totais, fracionamento, e doses por fração, padronização de resultados e objetivos, padronização de controle de qualidade, e estudos de custo-benefício. Para amplificar o uso diagnóstico ou terapêutico dos

radioimunoconjugados, esforços estão em progresso para melhorar a especificidade antitumoral e a radioatividade que melhor aplicará, seletivamente, a dose de irradiação prescrita para o tumor.

ESTUDOS DE QUALIDADE DE VIDA

Publicações sobre qualidade de vida dos pacientes com câncer estão recebendo grande atenção nos Estados Unidos e na Europa. Como mostrado por Aaronson et al, os indivíduos envolvidos neste campo não são médicos, ao invés, são psicólogos, assistentes sociais e enfermeiras. Estudos pertinentes à qualidade de vida em pacientes com câncer são raros, particularmente dos profissionais médicos que, embora interessados, não foram treinados e não têm habilidades para o desenvolvimento e aplicação de ferramentas para

avaliação da qualidade de vida. É extremamente importante que os médicos liderem a avaliação e a melhoria da qualidade de vida no gerenciamento de pacientes com câncer e que esse parâmetro seja considerado do tipo alta prioridade na avaliação do benefício do tratamento.

Kornblith et al, recomendaram uma avaliação clínica de dois estágios de qualidade de vida em pacientes com carcinoma de próstata e suas esposas e tratamento apropriado aconselhado para os familiares angustiados . Litwin et al, concluíram que medidas de qualidade de vida doença-direcionada e saúde-relacionada devem ser incluídas na avaliação dos resultados do atendimento aos pacientes com câncer localizado da próstata. Autores enfatizaram fortemente a importância da avaliação da qualidade de vida e o impacto fisiológico nos pacientes tratados para carcinoma de mama, tumores da cabeça de pescoço, carcinoma de pulmão, e sarcomas de partes.

A RTOG iniciou sete ensaios clínicos multiinstitucionais fase II ou III avaliando qualidade de vida em pacientes que entraram em protocolos de grupos variados. Cada ensaio inclui questionários que examinam periodicamente o status físico, funcional, social e emocional do paciente e mede índices de qualidade de vida específica pertinentes ao diagnóstico do paciente e tratamento. Treinamento especial de indivíduos nas instituições participantes está sendo empreendido para melhorar o surgimento dos dados de qualidade de vida.

A Organização européia para Pesquisa no Tratamento do Câncer (The European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC) também iniciou um programa de pesquisa para desenvolver uma abordagem modular e integrada para avaliar a qualidade de vida nos pacientes que participam nos ensaios clínicos internacionais. Devido às restrições práticas no contexto da pesquisa multicultural, os autores recomendaram, inicialmente, que esses estudos comparativos sejam conduzidos individualmente dentro dos países, adaptados às atitudes e percepções específicas das populações.

Planejamento de Protocolos Clínicos

Luis Souhami

Este curso sôbre a introdução ao planejamento de protocolos clínicos tem como finalidade introduzir ao profissional da área de oncologia noções básicas da estatística médica e familiariza-lo com certos conceitos referentes à estatística médica, à preparação de um estudo clínico e à interpretação de resultados de tais ensaios clínicos. Os princípios matemáticos que regem os cálculos estatísticos não serão discutidos neste capítulo. O leitor interessado poderá achar tais informações nas referências fornecidas no final do texto.

ENSAIO CLÍNICO

Um ensaio clínico é um experimento humano realizado em pacientes ou em indivíduos saudáveis para estabelecer a toxicidade e/ou a eficácia terapêutica de um ou mais métodos de tratamento. O ensaio clínico pode ser de 3 tipos :

Estudo Fase I - Este estudo é pura e simplesmente um estudo que testa a toxicidade de um método terapêutico. A finalidade básica de um estudo fase I é investigar a dose máxima tolerada (DMT) de um regime terapêutico de maneira que ela possa ser usada na busca da eficácia terapêutica numa fase mais tardia. O estudo fase I, geralmente, envolve o aumento gradativo da dose da terapia

que está sendo testada até que a toxicidade máxima tolerada seja atingida. Esta dose, tolerada pela maioria dos pacientes, é então escolhida para ser testada num estudo fase II.

O estudo fase I, na maioria das vezes, envolve um número relativamente pequeno de pacientes por cada nível de dose testada. Geralmente 3 pacientes são utilizados num nível de dose. Se não ocorrer nenhuma toxicidade, a dose é aumentada para o nível seguinte e mais 3 pacientes são testados, e assim sucessivamente. Se ocorrer uma toxicidade considerada além da tolerável em um dos 3 pacientes utilizados (o grau de toxicidade considerado tolerável é previamente definido), 3 novos pacientes são tratados naquele mesmo nível. Se novamente um paciente (ou mais), entre os 3 novos utilizados, desenvolver a toxicidade então a DMT é considerada a do nível anterior e o estudo é interrompido. Se nenhum dos novos 3 pacientes sofrer de toxicidade, então a dose é novamente aumentada, e assim sucessivamente. Portanto, a regra geralmente aceita para determinar o fim de um estudo fase I é quando a incidência da DMT é maior do que 1/3 (33%) da população estudada. A droga em estudo pode então prosseguir para o estudo fase II e a dosagem recomendada é aquela mais alta para a qual a incidência de toxicidade é menor do que 33%.

O estudo fase I é realizado após a droga que está sendo considerada, ter sido testada em animais. A dose máxima tolerada em seres

Parâmetro	Fase I	Fase II	Fase III
Nº de Pacientes	5 – 15+	15 – 50+	50 – 5000+
Duração do Estudo	Semanas	Meses	Anos
Randomizado?	Nunca	Nunca	Sempre
Multicêntrico?	Quase nunca	Algumas vezes	Frequentemente
Doença Específico?	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre

Tabela 1 – Comparação entre os diferentes parâmetros dos estudos fase I, II e III.

Eficácia Terapêutica

Erro de Rejeição (β)	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%
5%	59	29	19	14	11	9	7	6	6	5
10%	45	22	15	11	9	7	6	5	4	4

Tabela 2 : Tabela para cálculo da amostragem (n° de pacientes) requerida para um estudo fase II para um determinado nível de eficácia e rejeição (modificada de Gehan). Esta tabela permite calcular o número de pacientes necessários para estabelecer se um tratamento tem ou não um efeito terapêutico verdadeiro, num dado erro de rejeição. Por exemplo, se um investigador está interessado numa eficácia de 20% e aceitar um erro de rejeição de 10%, uma amostra de 11 pacientes será necessária.

humanos é comparável a de 5 espécies animais (camundongo, rato, cachorro, macaco e ramster), quando esta dose é expressa por unidade de área corporal. Geralmente, em humanos, a dosagem inicial utilizada é 1/3 do dosagem máxima tolerada por estes animais.

O esquema ideal para um estudo fase I não está perfeitamente estabelecido, mas a maioria dos autores utiliza o método descrito acima. A seleção dos pacientes é importante e pacientes em condições gerais ruins (performance Karnofsky = 50) não devem ser considerados para este tipo de estudo. Estes pacientes tem uma tolerância menor ao tratamento o que pode levar a um erro na avaliação da DMT. Geralmente um estudo fase I não necessita mais do que 15 a 20 pacientes (Tabela 1).

Estudo Fase II - O estudo fase II é basicamente um estudo que testa, preliminarmente, a eficácia de um tratamento. Esta fase do estudo decide se uma terapia nova merece ser testada num estudo fase III. Um agente (ou método de terapia) desperta interesse em seu uso se: a) ele é potencialmente melhor que o melhor tratamento existente; b) tem a mesma eficácia, mas é menos tóxico; c) tem a mesma eficácia, mas é mais barato.

Um ponto crucial num estudo fase II é determinar o número de pacientes adequado para estabelecer corretamente a eficácia do novo tratamento. Um erro grave num estudo fase II é rejeitar, para futuras investigações, uma droga eficaz como sendo ineficaz devido uma amostragem pequena. A ocorrência de um erro falso negativo pode significar que uma droga de valor potencial é descartada para sempre (erro de

rejeição - "rejection error"). A ocorrência deste erro pode ser minimizada utilizando-se tabelas apropriadas que permitam, ao final do estudo, concluir que a nova terapia pode ser eficaz num determinado percentual de pacientes (x % ou mais) ou que a nova terapia provavelmente não será eficaz num determinado percentual de pacientes (x % ou mais).

A amostragem ideal para um estudo fase II pode ser satisfeita usando-se tabelas como a 2, estabelecida por Gehan.

Estudo fase III – Gehan e Schneiderman definem um estudo fase III como sendo um ensaio clínico comparativo, em seres humanos, envolvendo dois ou mais tratamentos, quando o objetivo primário é determinar os méritos relativos dos tratamentos. Portanto, é um estudo randomizado entre um novo tratamento versus o tratamento considerado convencional com o objetivo de estabelecer uma diferença em sobrevida ou tempo de progressão da doença. Ele pode ser também usado para comparar a eficácia de um novo regime terapêutico contra o regime standard ou com um outro novo método de tratamento.

Um estudo fase III requer um planejamento detalhado e cuidadoso, pois este tipo de estudo, geralmente, necessita um número volumoso de pacientes (ver Tabela 1) e a sua duração é de vários anos. Um estudo fase III é, por definição, randomizado e específico para uma doença ou sítio, em particular. Antes de iniciar um estudo fase III, o(s) investigador(es) devem ter uma noção precisa dos seguintes parâmetros:

-
- Título com nome e telefone do(s) investigador(es) principal(ais)
 - Introdução e racionalidade científica
 - Objetivos do estudo
 - Esquema terapêutico do estudo (com diagrama)
 - Seleção dos pacientes
 - Avaliação pré-tratamento (laboratório, raio X, etc)
 - Programas terapêuticos (cirurgia, radioterapia, quimioterapia, etc)
 - Critérios para avaliar resultados
 - Definição de falha terapêutica (progressão da doença)
 - Guia para tratamento de segunda linha (se necessário)
 - Registro dos pacientes e procedimentos de randomização
 - Considerações estatísticas
 - Guia para o relato de efeitos colaterais
 - Considerações éticas (consentimento)
 - Normas para a publicação dos resultados
 - Referências
 - Apêndices (formas, tabela de toxicidade, etc)
-

Tabela 3: Tópicos recomendados para serem incluídos no índice de um protocolo.

- Qual população será estudada?
- Quais métodos de tratamentos estão sendo investigados?
- Quais serão os métodos de randomização a serem empregados?
- Como será definido e medido o critério de sucesso do novo tratamento e para qual grandeza de melhora no resultado (sucesso) vale a pena realizar o estudo?
- Qual nível de significância estatística será usado quando da análise dos resultados?
- Considerando o número de pacientes disponíveis para o estudo, qual será a duração do estudo?

Os parâmetros acima descritos são de vital importância para estabelecer a viabilidade do estudo e devem ser avaliados com cuidado antes da elaboração de qualquer ensaio clínico fase III. A tabela 3 mostra uma série de seções que descrevem os pontos fundamentais de um estudo fase III e que devem fazer parte de cada protocolo. Estes parâmetros devem ser também cuidadosamente revistos, pois eles vão compor o corpo do protocolo e servirão de guia para todos os investigadores durante a duração do estudo. Os critérios estabelecidos para cada seção devem ser discutidos por todos os participantes, antes de iniciar o estudo, para ter-se certeza que nenhum omissão importante tenha ocorrido.

Um bom estudo tem uma questão clínica importante. Portanto, jamais realizar um estudo fase III se os tratamentos propostos ainda estiverem em avaliação. Lembrar sempre que a literatura tem uma tendência a publicar resultados positivos somente (viés da literatura – “*literature bias*”) e que o simples fato de realizar o estudo pode

melhorar os resultados devido aos cuidados mais intensivos que os pacientes recebem quando participam de um ensaio terapêutico.

Torna-se crucial num estudo fase III que os pacientes tratados nos diferentes grupos, ou braços do protocolo, tenham características clínicas prognósticas semelhantes. Portanto, a comparabilidade dos grupos é fundamental e todo cuidado deve ser exercitado para que este objetivo seja alcançado. O processo de randomização deve ser tal que evite a possibilidade de uma “escolha” do médico ou do paciente para um determinado braço do estudo. Os critérios de estadiamento, bem como os de exclusão, devem ser bem especificados, facilitando a homogeneidade dos grupos. Às vezes, mesmo com uma randomização apropriada, um certo braço do protocolo pode ter um grupo de pacientes com fatores prognósticos mais favoráveis, o que poderia levar a uma diferença de resultados puramente devido a esta diferença e não necessariamente devido a um efeito terapêutico do tratamento em questão. O processo usado para evitar-se este problema chama-se estratificação. A estratificação permite que os grupos estudados sejam comparáveis e evita que um grupo, em particular, tenha um certo número de pacientes com características mais favoráveis. É importante limitar o número de estratificações para somente as variáveis que são de valor prognóstico definitivo. A estratificação é particularmente importante para os estudos fase III com número relativamente pequeno de pacientes.

O estudo fase III pode ser dividido em: a) *estudo aberto* – quando todos os participantes sabem qual o tratamento que está sendo aplicado; b) *estudo cego* – quando apenas o paciente não sabe o

FAVOR

- 1 Alocação dos pacientes pelos tratamentos realizados sem viés (« bias »).
 - 2 Pacientes comparáveis em cada braço do estudo (na média).
 - 3 Avaliação dos efeitos terapêuticos sem viés.
 - 4 Fatores prognósticos não são conhecidos.
 - 5 Os estudos preliminares sugerem uma diferença de pequena magnitude entre os tratamentos.
 - 6 O objetivo final da análise (« *end-point* ») levará um grande tempo para ser observado (por exemplo, nas doenças com uma sobrevida mediana longa).
-

CONTRA

- 1 Todo conhecimento é histórico.
 - 2 O objetivo do estudo é avaliar efeito (estudo fase I ou II).
 - 3 Os resultados preliminares sugerem que o tratamento A é muito mais efetivo que o tratamento B.
 - 4 Número de pacientes pequeno (doença rara).
 - 5 A terapia proposta pode ser comparada ao tratamento standard obtido recentemente de um estudo randomizado.
 - 6 Mono versus politerapia, especialmente no uso da quimioterapia
-

Tabela 4: Argumentos a favor e contra a randomização

tratamento que está sendo lhe dado; c) *estudo duplo cego* – quando ambos o paciente e o médico não sabem qual o tratamento que está sendo dado para o paciente; d) *estudo triplo cego* – quando o paciente, o médico e o bioestatístico não sabem qual tratamento está sendo dado para o paciente. Dos quatro, o estudo aberto é o mais comumente empregado. O estudo duplo cego é usado quando uma interpretação subjetiva dos resultados é necessária (contrôle da dor, por exemplo) e procura-se evitar que tanto o paciente quanto o médico sejam influenciados pelo tratamento (efeito placebo). Num estudo duplo cego nenhum dos dois sabe exatamente qual a medicação que o paciente está recebendo (medicação vs placebo).

A alternativa para o estudo fase III é o estudo de um só braço com a comparação dos resultados sendo feita com o controle histórico (pacientes com a patologia em questão e tratados previamente na instituição). Neste caso, os pacientes do controle histórico são ajustados para os fatores prognósticos importantes, possibilitando manter a comparação entre os grupos da melhor forma possível. Obviamente que, por mais detalhada esta seleção do controle histórico possa ser, existe sempre a influência da seleção de pacientes, alteração dos métodos diagnósticos (radiológicos ou laboratoriais), mudanças socio-

econômicas, etc, que tornam esta análise de valor científico questionável. Uma comparação com um grupo histórico é importante para gerar hipóteses, mas somente o estudo randomizado, propriamente conduzido, responderá com precisão a uma questão de eficácia terapêutica. Possíveis considerações para utilizar um grupo de controle histórico incluem: a) todo conhecimento é histórico; b) definições de resposta ou toxicidade são quantitativas; c) os grupos são comparáveis; d) a doença estudada é relativamente rara e, portanto, o recrutamento de pacientes para um estudo fase III é difícil; o estudo de um braço só economiza tempo e requer menos pacientes. A Tabela 4 mostra alguns dos argumentos contra um estudo randomizado.

CÁLCULO DA AMOSTRAGEM E VALOR (“POWER”) ESTATÍSTICO

A medida do sucesso de uma terapia pode ser a sobrevida, o tempo de recidiva tumoral, uma medida de resposta tumoral, uma análise econômica dos custos entre diferentes tratamentos, ou uma análise da qualidade de vida dos pacientes

pós-terapia, etc. Independente de qual parâmetro será usado para medir o sucesso do estudo, o cálculo correto do número de pacientes necessários no estudo para validar estatisticamente o resultado do sucesso é de extrema importância. Este número correto de pacientes é que caracteriza o poder estatístico do estudo em detectar diferenças entre os tratamentos.

O cálculo da amostragem de um estudo clínico é baseado, de uma maneira geral, nos riscos a (falso positivo, ou tipo I) e b (falso negativo, ou tipo II) e também no tamanho da diferença entre o critério da medida do sucesso entre os grupos de tratamentos. Quanto maior a diferença esperada entre os tratamentos, menor o número de pacientes necessários por braço do estudo e vice-versa. Portanto, grandes diferenças entre tratamentos são mais fáceis de serem detectadas, requerendo uma amostragem menor de pacientes. Uma diferença é dita estatisticamente significativa quando esta diferença, entre os tratamentos, seja causada pelo fator chance em 5% ou menos ($p = 0.05$). Por exemplo, vamos assumir que, após uma análise estatística, o tratamento A foi melhor que o tratamento B ($p = 0.05$). Qual seria a probabilidade que este resultado tivesse sido obtido puramente pelo fator chance e sem nenhuma contribuição do tratamento A? Se o valor de $p < 0.05$, então a probabilidade que este resultado tivesse ocorrido pelo fator chance seria menor do que 1 em 20. Portanto, se fôssemos aceitar o tratamento A no lugar do tratamento B, o faríamos sabendo que existe menos de 5% de probabilidade que estamos errados. A probabilidade de 5% é o limite superior do risco que aceitamos de que estamos errados quando escolhemos o tratamento A sobre o tratamento B. Este risco é conhecido como risco a

e é usado para rejeitar a hipótese nula (“*null hypothesis*”), ou seja, tratamento A é igual tratamento B, quando a hipótese nula é verdadeira e, portanto, cometendo o erro tipo I (falso positivo). Em outras palavras, o valor p é menor do que 0.05, mas os resultados são iguais. O erro tipo II, conhecido como risco b, é usado para aceitar a hipótese nula quando a mesma é falsa (falso negativo). O valor p é maior do que 0.05 mas os tratamentos são diferentes.

Gehan e Schneiderman (1982), enfatizam que a frase “*sem diferença estatisticamente significativa*” não deve ser necessariamente associada com “*sem importância*” ou “*sem diferença*”. Somente grandes diferenças em resultados vão ocasionar um valor estatisticamente significativo quando o número de pacientes estudados é pequeno. Por exemplo, suponhamos que 25 pacientes entraram num estudo e receberam o tratamento A ou B e 20% responderam ao tratamento A e 40% ao tratamento B. Um teste estatístico não vai revelar uma diferença estatisticamente significativa (ao nível de 5%). No entanto, para que possamos demonstrar uma diferença significativa entre 20 e 40%, no nível de 5% e com um poder de 80%, precisaríamos ter 63 pacientes em cada braço.

Kay (1998), define o valor (power) estatístico como sendo a probabilidade de obter um resultado estatisticamente significativo quando uma diferença real existe. O poder (“power”) estatístico mínimo aceito para um ensaio clínico é 80%, sendo que num estudo fase III o ideal seria 95%. Quanto maior o poder estatístico, maior o número de pacientes necessários. Pequenas diferenças, de interesse clínico reduzido, podem ser estatisticamente significativas com amostras

Análise Uni-Variada				
	Estádio I	Estádio II	Idade <50 anos	Idade >50 anos
Sobrevida	70%	30%	70%	30%
Análise Multi-Variada				
	Estádio I		Estádio II	
Sobrevida	70%		30%	
	<50 anos	>50 anos	<50 anos	>50 anos
Sobrevida	53%	47%	53%	43%

Tabela 5: Exemplo de uma análise uni-variada e multi-variada. Na análise uni-variada, ambos estágio e idade eram de valor prognóstico. Na análise multi-variada, somente estágio permaneceu como sendo de valor prognóstico. Quando as diferentes idades são distribuídas pelos estádios, a diferença em sobrevida desaparece para o fator idade, mas permanece para a variável estágio.

grandes, enquanto que diferenças clínicas importantes podem ser não significativas simplesmente porque o número de pacientes estudados é pequeno.

Várias tabelas existem para facilitar o cálculo da amostragem necessária. A tabela 6 é uma tabela desenvolvida para o cálculo do número de pacientes de estudos fase III (teste bilateral – “two-sided test”).

Exclusão do Estudo

Este é um outro aspecto importante de um estudo e que não pode ser negligenciado. Os resultados de um estudo podem ficar completamente distorcidos se um número elevado de pacientes é excluído da análise devido a morte prematura, violações do protocolo, recusa do paciente em receber a terapia, etc. De uma maneira geral, este grupo de pacientes tem um

Taxa de Sucesso Menor	Taxa de Sucesso Maior Menos a Menor									
	0.05	0.10	0.15	0.20	0.25	0.30	0.35	0.40	0.45	0.50
0.05	620* 473°	206 159	113 88	74 58	54 43	42 33	33 27	27 22	23 18	19 16
0.10	956 724	285 218	146 112	92 71	64 50	48 38	38 30	30 24	25 20	21 17
0.15	1250 944	354 269	174 133	106 82	73 57	53 42	41 32	33 26	26 21	22 18
0.20	1502 1132	411 313	197 151	118 91	79 62	57 45	44 34	34 27	27 22	22 18
0.25	1712 1289	459 348	216 165	127 98	84 65	60 47	45 36	35 28	28 22	23 18
0.30	1880 1414	495 375	230 175	134 103	88 68	62 48	46 36	36 28	28 22	22 18
0.35	1006 1509	522 395	239 182	138 106	89 69	63 49	46 36	35 28	27 22	22 18
0.40	2090 1571	537 407	244 186	139 107	89 69	62 48	45 36	34 27	26 21	21 17
0.45	2132 1603	543 411	244 186	138 106	88 68	60 47	44 34	33 26	25 20	19 16
0.50	2132 1603	537 407	239 182	134 103	84 65	57 45	41 32	30 24	23 18	17 14

* Dígito Superior : nível de significância 0.05, poder (« power ») 0.90

° Dígito Inferior : nível de significância 0.05, poder 0.80

Tabela 6: Número de pacientes necessários em cada braço em um estudo randomizado de dois grupos (teste dos 2 lados – « two-sided test »). Esta tabela dá o número de pacientes requeridos num braço controle e um braço experimental para uma probabilidade estipulada de se obter um resultado significativo. Por exemplo, se o tratamento convencional nos dá uma taxa de sobrevida de 30% e nos conduzimos um estudo para saber se um novo tratamento nos dará uma taxa de sobrevida de 50%, num nível de significância de 5% (0.05), o número necessário de pacientes por braço será de 134, para um poder de 90% (0.90), ou de 103, para um poder de 80% (0.80). Algumas tabelas fornecem o valor para um poder de 90%. Quanto maior o poder, mais acurado o resultado e maior o número de pacientes.

prognóstico pior do que os não excluídos e a sua exclusão pode alterar o resultado de uma maneira significativa. Num estudo randomizado, um braço pode terminar o estudo com um número de exclusões bem maior do que o outro braço e isto pode acarretar sérios problemas na interpretação dos resultados.

Um percentual arbitrário de 15% tem sido usado como o máximo aceito para pacientes inelegíveis dentro de um protocolo. Estes percentual aplica-se também para os pacientes perdidos do seguimento. Devemos lembrar que este percentual é completamente arbitrário e todo estudo deve ser lançado com o gol de excluir o menor percentual possível de pacientes. Qualquer percentual mais elevado do que 15% coloca em risco a credibilidade e validade do estudo e indica uma seleção inadequada dos critérios de elegibilidade dos pacientes. Se por exemplo, a diferença esperada entre os 2 braços de tratamento é de 15% e o número de exclusões de um braço é também 15%, ou mais, os resultados não serão confiáveis, sob o ponto de vista estatístico

Intervalo de Confiança

Além do problema do valor p levar a resultados falso positivos ou negativos, em algumas ocasiões, existe um outro problema. O valor p, na verdade, não estabelece a magnitude do efeito alcançado. O intervalo de confiança permite avaliar a magnitude das diferenças que são sugeridas pela análise dos resultados. Por exemplo, num estudo no qual um grupo de pacientes tratado com radioterapia obteve um alívio mais rápido da

dor comparado com um grupo que recebeu narcóticos, a população de pacientes terá um tempo mediano de alívio da dor igual a m_1 no grupo da radioterapia e m_2 no grupo do narcótico. A diferença entre estes tempos medianos, $m_2 - m_1$, corresponde ao verdadeiro efeito terapêutico do tratamento. O intervalo de confiança de 95% pode ser calculado para este efeito terapêutico verdadeiro. Se, por exemplo, a dor for controlada num tempo mediano de 30 dias nos pacientes recebendo a radioterapia e de 50 dias no grupo tratado com narcóticos, o intervalo de confiança será de 8 – 32 (8,32). Estes intervalos tem a propriedade que eles conterão o valor verdadeiro do efeito em 95% das vezes. Portanto, pode-se concluir que, com um grau razoável de certeza, que o efeito verdadeiro está dentro desta variação e esta magnitude nos permitirá uma melhor interpretação clínica dos resultados

Medidas do Sucesso

Antes do início de qualquer estudo, os critérios que vão definir o sucesso do tratamento devem ser claramente estabelecidos. É muito importante que estas variáveis e seus métodos de medida estejam perfeitamente definidos. Isto é ainda mais crucial quando estudos multicêntricos são realizados e cuidados especiais devem ser tomados antes do início do estudo para que os parâmetros de definição estejam perfeitamente claros e possam ser reproduzíveis de instituição para instituição. A tabela 6 mostra alguns critérios usados para definir e medir o sucesso de um estudo.

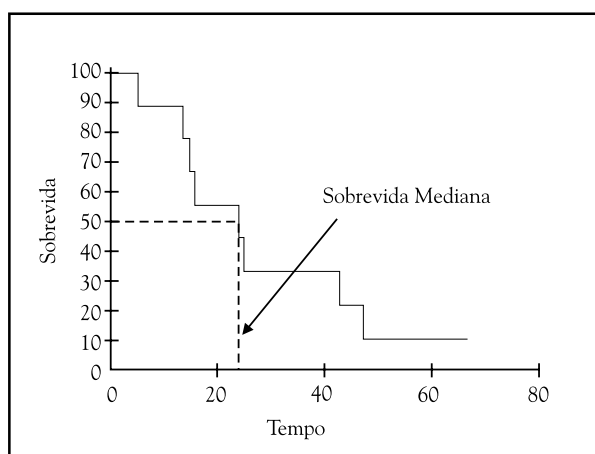


Fig.1: Curva de sobrevivência atuarial (método de Kaplan-Meier). O eixo vertical representa o percentual da sobrevivência. Na grande maioria das vezes, este número é dado como a probabilidade da sobrevivência (expresso em valores como 0.20, 0.50, 0.75, 1.0, etc). O eixo horizontal representa o tempo da análise e pode ser expresso em qualquer unidade (dia, semana, meses, anos). A linha pontilhada é a representação gráfica da sobrevivência mediana. Neste exemplo, a sobrevivência mediana é de 24 (semanas, ou meses, etc).

Sobrevida

É uma das medidas de sucesso de qualquer estudo. A sobrevida é, na verdade, a medida mais objetiva de sucesso, particularmente num estudo fase III testando o valor de uma terapia comparada à outra. A curva de sobrevida é a representação gráfica de uma sobrevivência para uma população definida. Ela mostra a probabilidade de sobreviver além de um tempo especificado, com o eixo horizontal da representação gráfica da curva mostrando o valor tempo. A curva de sobrevida pode ser calculada pelo método real (“crude”) ou atuarial. O método real, ou análise histórica direta, avalia no ano 1999, por exemplo, a taxa de sobrevida em 5 anos para um grupo de pacientes tratados entre 1990 e 1994. Desta maneira, todos os pacientes terão um seguimento mínimo de 5 anos. Na sobrevida real, todas as mortes são incluídas, independente da causa. Uma sobrevida real corrigida pode ser calculada usando apenas as mortes relacionadas à doença em questão. Este tipo de análise só tem valor se a curva sem correção é também apresentada. Neste tipo de curva, os intervalos de confiança para qualquer ponto na curva são aproximadamente os mesmos porque o número de pacientes em risco é constante.

O método atuarial (life-table) expressa a taxa de mortalidade experimentada por uma população específica durante um tempo específico.

Por exemplo, suponhamos que em 1999 desejamos estabelecer a taxa de sobrevida em 5 anos para um grupo de pacientes tratados entre 1994 e 1998. Mesmo que um número de pacientes não tenham sobrevivido ainda 5 anos pós-terapia é possível fazer um cálculo atuarial de probabilidade de sobrevida e todos os pacientes, independente do tempo de seguimento, contribuem para a taxa de sobrevida em 5 anos. Este tipo de análise nos permite realizar uma avaliação dos resultados sem a necessidade de esperarmos por um seguimento completo por parte de todos os pacientes do estudo. Existem dois métodos satisfatórios para estimar-se a sobrevida atuarial. O método de Berkson e Gage ou Cutler and Ederer que são apropriados para um número grande de pacientes e o método do produto-limite de Kaplan e Meier (Figura 1) que é apropriado para qualquer número de pacientes

A sobrevida global representa uma sobrevida com todos os pacientes incluídos, sem exceção. A sobrevida corrigida exclui, por exemplo, os pacientes falecidos de outras causas. A sobrevida livre de doença considera como morto todo paciente no qual a doença recidiva ou metastatiza, mesmo que o paciente esteja vivo na época da análise. A sobrevida mediana, medida em unidade de tempo e não em percentual, indica que 50% dos pacientes estão vivos além daquele

tempo e que 50% já morreram, até aquele tempo. Ela é obtida traçando-se uma linha pelo nível de 50% da sobrevida (eixo vertical) até esta linha encontrar a curva de sobrevida. Neste ponto, determina-se o tempo no eixo horizontal. Este tempo é a medida da sobrevida mediana (Figura 1).

Análise Uni-Variada e Multi-Variada

Numa análise uni-variada, vários fatores de possível valor prognósticos são analisados e correlacionados com os resultados. Por exemplo, num tratamento de pacientes com a Doença de Hodgkin com uma nova terapia, uma análise uni-variada pode tentar estabelecer se o estágio, a idade, o sexo, o tamanho da lesão, os sintomas constitucionais, etc, vão apresentar uma maior resposta a esta nova terapia. A análise pode determinar, por exemplo, que os pacientes mais jovens de 50 anos e com doença no estágio I vão apresentar uma resposta mais elevada ao tratamento que os pacientes mais idosos e com doença em estágio II.

A análise multi-variada avalia todos estas possíveis variações aleatórias dos vários fatores, estudados simultaneamente. Ou seja, não individualiza o estágio ou a idade, por exemplo, mas analisa os dois conjuntamente e no contexto da doença, do tratamento e do resultado. A Tabela 5 exemplifica este tipo de análise.

ANÁLISE CRÍTICA DE UMA PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA

Existe uma proliferação de revistas científicas e a qualidade das publicações, obviamente, cai em qualidade. Todo o trabalho publicado é uma fonte de uma informação. O investigador deve, no entanto, discernir entre uma publicação de boa contra uma de má qualidade. Portanto, a primeira pergunta a ser feita é: devo ler este trabalho? Em caso afirmativo, a pergunta que se segue é: devo acreditar nos resultados?

A literatura, de uma maneira geral, apresenta um viés de publicação. É certamente muito mais numeroso na literatura os trabalhos que apresentam resultados positivos, em comparação aos com resultados negativos. Isto tem que ser levado sempre em consideração. Para este resultado positivo (principalmente em estudos retrospectivos ou em estudos fase II) quantos outros trabalhos semelhantes, mas com resultados negativos, não foram publicados? A abundância de estudos fase II com resultados positivos

raramente altera o tratamento convencional e mais raramente ainda leva a um avanço terapêutico. Isto se deve ao fato de que somente alguns dos estudos fase II positivos são levados para um estudo fase III definitivo. Devemos tomar também muito cuidado com os estudos que apresentam múltiplos testes de “significância” ou análises incontáveis de sub-grupos. Eventualmente um valor estatístico é alcançado, mas sem nenhum valor científico.

Alguns parâmetros que devem ser levados em consideração quando da análise crítica de um estudo, incluem:

- Número de pacientes – estudos com número pequeno de pacientes, principalmente fase III, podem levar a conclusões errôneas e devem ser avaliados com reservas.
- Seleção de pacientes – observar e analisar os métodos empregados para a seleção dos pacientes. Analisar possíveis fatores prognósticos de cada grupo tratado.
- Exclusão de pacientes – determinar motivo e percentual do número de exclusões.
- Idade – avaliar a distribuição da idade e o valor mediano. Em algumas patologias a idade é de extremo valor prognóstico.
- Histologia – semelhante à idade. Verificar a distribuição dos pacientes pelos diferentes tipos histológicos. Analisar grau de diferenciação histopatológica.
- Estadiamento – como foi feito? Quais métodos usados?
- Duração do seguimento – os pacientes foram seguidos por um tempo adequado?
- Resultados – verificar se as medidas do sucesso estão bem analisadas e explícitas. Qual foi o critério para medir o sucesso? Sobrevida, resposta local? Como foi avaliada a resposta?
- Toxicidade – avaliar o relato das toxicidades.

ALGUMAS DEFINIÇÕES

Risco Relativo - É a razão entre o risco de uma população irradiada (por exemplo) e o risco de uma população não irradiada, geralmente expressa como múltipla do risco natural.

Média - É a soma das observações dividida pelo número de observações.

Mediana - Se as observações são arrumadas numa ordem crescente, ou decrescente, a mediana é a observação do meio.

Cura - Cura de uma doença é considerada quando, num tempo, permanece um grupo de sobreviventes livre de doença e cuja taxa de mortalidade annual, de todas as causas possíveis, é semelhante àquela de uma população dita normal de mesma idade e sexo (Easson e Russel).

Taxa de Mortalidade - Número total de mortes ocorrendo num ano divididas pela população total estimada da região no meio do ano (geralmente expressa em 1000 ou 1000 000 da população).

Incidência (taxa) - O número de eventos (doenças) começando com um período de tempo especificado, relacionado com a média das pessoas expostas ao risco durante àquele período.

Meta-Análise É um método utilizado para avaliar, de uma forma quantitativa, vários ensaios terapêuticos numa área específica. Por exemplo, o valor da irradiação profilática do cérebro em pacientes com carcinoma de pequenas células do pulmão. De uma maneira geral, todos os estudos randomizados (RT vs não RT) são agrupados e os resultados avaliados conjuntamente. Devido ao maior número de pacientes obtido (quando comparado com cada estudo individual), o poder estatístico aumenta e um resultado que talvez não fosse estatisticamente significativo com os estudos individuais torna-se significativo com a adição de vários estudos.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

A Companion to Bioethics. Oxford, UK, Blackwell Publ. pp.xv + 512.

AARONSON NK, AHMEDZAI S, BERGMAN B et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85: 365-376

AARONSON NK, BECKMANN, BEMHEIM JL, ZITTOUN R, eds. *The Quality of Life of Cancer Patients*. New York: Raven Press, 1987.

ANDERSON JR, CROWLEY JJ, PROPERT KJ. Interpretation of survival data in clinical trials. *Oncology* 5:104-114, 1991.

BAAR J, TANNOCK IF. Analyzing the same data in two ways: a demonstration model to illustrate the reporting and misreporting of clinical trials. *J Clin Oncol* 7:969-978, 1989.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer – Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1997. Rio de Janeiro, Pro-Onco, 1997.

BROWMAN GP, LEVINE MN, HODSON DI et al. The Head and Neck Radiotherapy Questionnaire: A morbidity/quality of life instrument for clinical trials of radiation

- therapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 863-872
- CASTRO JR, COLLIER JM, PETTI PL et al. Charged particle radiotherapy for lesions encircling the brain stem or spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 77-484
- CATTERALL M. Neutron therapy at Hammersmith Hospital 1970 to 1985: a re-examination of results. *Strahienther Onkol* 1989;165: 298-301
- COATES A, GEBSKI V, STAT M et al. Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. *N Engl J Med* 1987;317: 1490-1495
- COX JD, AZARNIA N, BYHARDT RW et al. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total dose of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with >69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma: Report of Radiation Therapy Oncology Group 83-1 1. *J Clin Oncol* 1990;8: 1543-1555
- COX JD, PAJAK TF, MARCIAL VA et al. ASTRO Plenary: Interfraction interval is a major determinant of late effects, with hyperfractionated radiation therapy of carcinomas of upper respiratory and digestive tracts: results from Radiation Therapy Oncology Group protocol 8313 *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20: 1191-1195
- CUTLER SJ, EDERER F. Maximum utilization of the life table method in analyzing survival. *J Chron Dis* 8:699-712, 1958.
- DALE RG. The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. *Br J Radiol* 1985;58: 515-528
- DRANE, James F. 1999. El cuidado del enfermo terminal. Ética clínica y recomendaciones prácticas para instituciones de salud y servicios de cuidados domiciliarios. Washington, D.C. OPS, pp. xvi + 172
- ELKIND MM, SUTTON H. Radiation response of mammalian cells grown in culture. I. repair of x-ray damage in surviving Chinese hamster cells. *Radiat Res* 1960; 13: 556-593
- EMAMI B, MYERSON RJ, SCOTT C et al. Phase I/II study combination of radiotherapy and hyperthermia in patients with deep-seated malignant tumors: report of a pilot study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20: 73-79
- ENGELHARTDT, H. Tristram, Jr .1998. Fundamentos da bioética. São Paulo, Ed. Loyola, pp.518.
- FOWLER JF: Fractionation and therapeutic gain. In: Steel GE, Adams GE, Peckham MT, eds. *Biological Basis of Radiotherapy*. Amsterdam, Elsevier Science, 1983: 181-194
- FOWLER JF: Rationale for high linear energy transfer radiotherapy. In: Steel G, Adams GE, Peckham JM, eds. *Biological Basis of Radiotherapy*. Amsterdam, Elsevier Science, 1983: 261-268
- GEHAN EA, SCHNEIDERMAN MA. Experimental Design of Clinical Trials. *Cancer Medicine*. Holland JF & Frei III, E (eds), pg 531-553, 1982.
- GREEN SB. Randomized clinical trials: design and analysis. *Sem Oncol* 8:417-423, 1981.
- GRIFFIN TW, PAJAK TF, LARAMORE GE et al. Neutron vs. photon irradiation of inoperable salivary gland tumors: results of an RTOG-MRC cooperative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 1085-1090
- GRIFFIN TW, PAJAK TF, MAOR MH et al. Mixed neutron/photon irradiation of unresectable squamous cell carcinomas of the head and neck: the final report of a randomized cooperative trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17: 959-965
- HADDAD CMK, AISEN S, CARVALHO HA. Braquiterapia. Em: SALVAJOLI JV, SOUHAMI L, FARIA SL. *Radioterapia em Oncologia*, Editora Medsi, 1999: 161-218
- HALL EJ. Molecular biology in radiation therapy: the potential impact of recombinant technology on clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30: 1019-1028
- HENDERSON BW, DOUGHERTY TJ. Photodynamic Therapy: Basic Principles and Clinical Applications. New York: Marcel Dekker, 1992. 36. HERSKOVIC A, MARTZ K, AI-SARRAF M et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326: 1593-1598
- HOLLSTEIN M, SIDRANSKY D, VOGELSTEIN B, HARRIS CC. p53 mutations in human cancers. *Science* 1991;253: 49-53

- HORIOT JC, LEFUR R, SCHRAUB S et al. Status of the experience of the EORTC Cooperative Group of radiotherapy with hyperfractionated and accelerated radiotherapy regimes. *Semin Radiat Oncol* 1992;2:34-37
- JONES A. End-points in cancer therapy. *Clin Radiol* 31:121-135,1980.
- KALLMAN RF. The phenomenon of reoxygenation and its implications for fractionated radiotherapy. *Radiology* 1972;105: 135-142
- KAPLAN EI, MEIER P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457-481,1958.
- Kay R. Statistical principles for clinical trials. *J Inter Med Res* 26:57-65,1998.
- KOMBLITH AB, HERR HW, OFMAN US et al. Quality of life of patients with prostate cancer and their spouses. *Cancer* 1994;73: 2791-2802
- KOTTOW, Miguel H. 1995. *Introducción a la bioética*. Santiago, CHILE. Editorial Universitária. pp. 172
- LARAMORE GE, KRALL JM, GRIFFIN TW et al. Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: final report
- LEE JY. A statistical note. Selection of an endpoint. *Cancer Clin Trials* 4:261-265,1981.
- LEE YJ, WESLEY RA. Statistical contribution to phase II trials in cancer: interpretation, analysis and design. *Semin Oncol* 8:403-416,1981
- LITWIN MS, HAYS RD, FINK A et al. Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer. *JAMA* 1995;273:129-135
- MALKIN D, LI FP, STRONG LC et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast
- MOON TE. Statistical design of adjuvant trials. *Adjuvant therapy of cancer II*. Jones SE, Salmon SE (eds). pg 87, 1979.
- OLMI P, CELLAI E, CHIAVACCI A, FALLAI C. Accelerated fractionation in advanced head and neck cancer: results and analysis of late sequelae. *Radiother Oncol* 1990; 17: 199-207
- ORDER SE: Radioimmunoglobulins in cancer therapy. In: PEREZ CA, BRADY LW, eds. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, ed 2. Philadelphia: JB Lippincott, 1992: 447-454
- PAIK S, HAZAN R, FISHER ER et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: prognostic significance of erbB-2 protein overexpression in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1990;8: 103-112
- PARSONS JT. Hyperfractionation for head and neck cancer. *Int J Radiat Biol Phys* 1988; 14:649-658.
- PATROCÍNIO HJ, PARKER WA, LIU MCC, SOUHAMI L. *Radioterapia Conformacional Em: SALVAJOLI JV, SOUHAMI L, FARIA SL. Radioterapia em Oncologia*, Editora Medsi, 1999: 127-160
- Radiat Oncol Biol Phys 1993;27: 235-240
- SARTWELL PE. Retrospective studies. A review for the clinician. *Ann Intern Med* 81:381-386,1974.
- SCHRAMM, F Roland. 1999. Aspectos cognitivos, metodológicos e morais do trabalho dos CEPs. In: CARNEIRO, Fernanda (org.). *A moralidade dos atos científicos. Questões emergentes da experiência dos Comitês de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos*. Rio de Janeiro, Ed. Fundação Oswaldo Cruz, p. 53-59.
- SIMON R. Clinical trial in cancer. *Cancer: Principles & Practice of Oncology* 5th Ed. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). pg 513, 1997.
- SIMON R. Confidence intervals for reporting results from clinical trials. *Ann Intern Med* 105:429-435,1986.
- SIMON R. Meta-analyses and cancer clinical trials. *Princ Pract Oncol Update*. 6:1-10,1991.
- TANNOCK IF. False-positive results in clinical trials: multiple significance and the problem of unreported comparisons. *J Nat Cancer Inst* 88:206-207,1996.
- TANNOCK IF. Some problems related to the design and analysis of clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22:881-885,1992.
- ZELEN M. Guidelines for publishing papers on cancer clinical trials: responsibilities of editors and authors. *J Clin Oncol* 1:164-169,1983.

