

FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA  
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA  
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA  
CURSO DE MEDICINA

**ALEXANDRE HENRIQUE DE AZEVEDO DIAS  
HUGO OLIVEIRA MANTESSO  
LIJAMAR DE SOUZA BASTOS  
RENAN FERREIRA FIGUEIREDO BARBOSA**

**IMPACTO DO DESABASTECIMENTO DE BLEOMICINA EM PACIENTES  
PORTADORES DE LINFOMA DE HODGKIN EM UM ESTUDO RETROSPECTIVO NA  
REGIÃO SUL FLUMINENSE**

**VOLTA REDONDA  
2022**

FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA  
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA  
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA  
CURSO DE MEDICINA

**IMPACTO DO DESABASTECIMENTO DE BLEOMICINA EM PACIENTES  
PORTADORES DE LINFOMA DE HODGKIN EM UM ESTUDO RETROSPECTIVO NA  
REGIÃO SUL FLUMINENSE**

Pesquisa de Campo apresentada ao  
Curso de Medicina do UniFOA como  
requisito parcial para a conclusão do  
módulo 8.

Aluno:

Alexandre Henrique de Azevedo Dias

Aluno:

Hugo Oliveira Mantesso

Aluna:

Lijamar de Souza Bastos

Aluno:

Renan Ferreira Figueiredo Barbosa

Orientadora:

Prof<sup>a</sup>.: Dr<sup>a</sup>. Sabrina Guimarães Silva

**VOLTA REDONDA**

**2022**

## DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho, primeiramente a Deus, que nos deu forças nos momentos mais difíceis. Aos profissionais de saúde atuantes no Oncobarra que se dedicam todos os dias a ajudar o pacientes diagnosticados com câncer. À nossa orientadora Dr<sup>a</sup>. Sabrina Guimarães Silva, que contribuiu para realização deste projeto. Além disso aos nossos familiares que sempre nos apoiaram.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos à orientadora Dr<sup>a</sup>. Sabrina Guimarães Silva pelo encorajamento na realização do projeto e auxílio pedagógico para efetivação da pesquisa realizada. Agradecemos à Dr<sup>a</sup>. Juliana Orcini Matias por ter proporcionado o início do projeto e também a entrada no serviço de saúde oncobarra para investigação científica. Também agradecemos a Deus por tornar nosso caminho possível na nossa jornada até aqui.

## EPÍGRAFE

“A natureza parece quase incapaz de criar doenças que não sejam curtas. Mas a medicina encarrega-se da arte de prolonga-las.”

Marcel Proust

## RESUMO

O Linfoma de Hodgkin (LH) é uma doença neoplásica maligna primária do tecido linfóide que afeta, principalmente, os gânglios cervicais e o mediastino. O presente estudo apresenta as respostas ao tratamento do LH com a terapia preconizada pelo Ministério da Saúde, sob a forma do esquema completo ABVD (Doxorrubicina/Adriamicina + Bleomicina + Vimblastina + Dacarbazina) em comparação à forma incompleta AVD (Doxorrubicina/Adriamicina + Vimblastina + Dacarbazina). Tem como objetivo investigar e analisar o impacto do desabastecimento de bleomicina sobre o tratamento oncológico nos pacientes com Linfoma de Hodgkin tratados no serviço do oncobarra no Sul Fluminense. A metodologia utilizada foi o estudo clínico observacional retrospectivo da série histórica de 2016 a 2021. A presente pesquisa analisou um total de 42 participantes, com predominância na faixa etária entre 36-40 anos e discreta predileção pelo sexo feminino, o estadiamento mais encontrado foi IV B, com uma maior constância na prescrição do protocolo AVD em relação ao ABVD. O estudo atual é corroborado por pesquisas campo e revisões bibliográficas feitas por diferentes autores de diversos países incluindo o Brasil. O resultado deste estudo mostrou que o esquema AVD foi inferior ao ABVD no desfecho de remissão e também tornou os pacientes mais refratários aos tratamento. Concluímos que o protocolo AVD afetou negativamente no prognóstico clínico dos pacientes com Linfoma de Hodgkin.

**Palavras-chave:** Linfoma de Hodgkin; tratamento farmacológico; Bleomicina.

## ABSTRACT

Hodgkin's Lymphoma (HL) is a primary malignant neoplastic disease of the lymphoid tissue that mainly affects the cervical nodes and the mediastinum. The present study presents the responses to HL treatment with the therapy recommended by the Ministry of Health, in the form of the complete ABVD scheme (Doxorubicin/Adriamycin + Bleomycin + Vinblastin + Dacarbazine) compared to the incomplete form AVD (Doxorubicin/Adriamycin + Vinblastin + Dacarbazine). It aims to investigate and analyze the impact of the shortage of bleomycin on cancer treatment in patients with Hodgkin's Lymphoma treated in the oncobarra service in Sul Fluminense. The methodology used was the retrospective observational clinical study of the historical series from 2016 to 2021. The present research analyzed a total of 42 participants, with a predominance in the age group between 36-40 years and a slight predilection for females, the most frequent staging being IV B, with greater consistency in the prescription of the AVD protocol in relation to the ABVD. The current study is supported by field research and bibliographic reviews carried out by different authors from different countries including Brazil. The result of this study showed that the AVD regimen was inferior to the ABVD in the outcome of remission and also made patients more refractory to treatment. We conclude that the ADL protocol negatively affected the clinical prognosis of patients with Hodgkin's Lymphoma.

**Keywords:** Hodgkin's lymphoma; pharmacological treatment; Bleomycin.

## LISTA DE QUADROS

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Quadro 1 - Sistema de estadiamento segundo Classificação de Ann<br/>Aabor/Costwoldsmodificado .....</b>           | <b>17</b> |
| <b>Quadro 2 - Protocolos de tratamento, tratamentos alternativos e o total de<br/>pacientes inseridos neles.....</b> | <b>26</b> |

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** - Internações segundo faixa etária. Lista Morb. CID 10: Doença de Hodgkin. Período: Jan/2015-Jan/2010. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH- SUS)..... 16

**Tabela 2** - Internações segundo sexo. Lista Morb. CID 10: Doença de Hodgkin. Período: Jan/2015-Jan/2010. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH- SUS)..... 16

## LISTA DE GRÁFICOS

|   |    |
|---|----|
| <b>Gráfico 1</b> - Idade dos participantes no diagnóstico inicial .....                       | 25 |
| <b>Gráfico 2</b> - Número de pacientes em cada estadiamento .....                             | 25 |
| <b>Gráfico 3</b> - Total de participantes em grupos reduzidos de acordo com o tratamento..... | 27 |
| <b>Gráfico 4</b> - Volume de pacientes em cada desfecho.....                                  | 29 |
| <b>Gráfico 5</b> - Hazard Ratio para cada desfecho em AVD.....                                | 31 |
| <b>Gráfico 6</b> - Hazard Ratio para cada desfecho em ABVD .....                              | 31 |
| <b>Gráfico 7</b> - Aumentos e reduções causados pelo protocolo AVD e ABVD..                   | 34 |

## LISTA DE SIGLAS

ABVD - Doxorubicina/Adriamicina + Bleomicina + Vimblastina + Dacarbazina  
AVD - Doxorubicina/Adriamicina + Vimblastina + Dacarbazina  
BVS – Biblioteca Virtual de Saúde  
CIB - Comissão Intergestores Bipartite  
CNES - Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde  
CNPJ - Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica  
COSEMS-RJ - Conselho de Secretarias Municipais de Saúde do Estado do Rio de Janeiro  
DANT – Doenças e Agravos Não Transmissíveis  
DecS – Descritores de Saúde  
GDP – Gentamicina, Dexametasona e Cisplatina  
HR – Hazard Ratio  
IC 95% - Intervalo de confiança de 95%  
IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística  
ICE – Ifosfamida, Etosídeo e Carboplatina  
IDHM - Índice de Desenvolvimento Humano Municipal  
INCA - Instituto Nacional do Câncer  
LH - Linfoma de Hodgkin  
LHC – Linfoma de Hodgkin clássico  
LHCCM - Linfoma de Hodgkin clássico, celularidade mista  
LHCDL - Linfoma de Hodgkin clássico, depleção linfocítica  
LHCEN - Linfoma de Hodgkin clássico, esclerose nodular  
LHCRL - Linfoma de Hodgkin clássico, rico em linfócitos  
LHPLN - Linfoma de Hodgkin, predominância linfocítica nodular  
OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde  
PCDT - Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas  
PL - Células predominantes de linfócitos  
RT - Radioterapia  
SUS - Sistema Único de Saúde RJ – Rio de Janeiro  
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

## SUMÁRIO

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 1   | INTRODUÇÃO .....  | 12 |
| 2   | REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....   | 14 |
| 2.1 | O Linfoma de Hodgkin: aspectos histológicos e clínicos.....   | 14 |
| 2.2 | O Linfoma de Hodgkin e a Epidemiologia no Estado do Rio de Janeiro .....  | 15 |
| 2.3 | Diagnóstico e Estadiamento Clínico do Linfoma de Hodgkin .....  | 16 |
| 2.4 | Protocolo ABVD: mecanismo de ação e impactos do AVD .....   | 18 |
| 2.5 | Saúde Oncológica e Territorialização Médio Paraíba .....  | 19 |
| 3   | METODOLOGIA.....  | 21 |
| 4   | RESULTADOS .....  | 24 |
| 5   | DISCUSSÃO .....   | 32 |
| 6   | CONCLUSÃO.....  | 35 |
|     | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....  | 36 |
|     | ANEXO 1 - Carta de Anuência.....  | 40 |
|     | ANEXO 2 - Parecer Consubstanciado do CEP do Centro Universitário de Volta Redonda UniFOA/Fundação Oswaldo Aranha..... | 41 |

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença neoplásica com fatores genéticos e ambientais que desencadeiam uma série de mutações e proliferação anormal de linhagens celulares afetando a progênie clonal. O câncer integra a área de Oncologia, compõe a área epidemiológica de DANT – Doenças e Agravos não Transmissíveis e, em 2018, foi responsável por 9,6 milhões de mortes no mundo (OPAS, 2018).

O Linfoma de Hodgkin é uma neoplasia maligna que se origina e se dissemina de forma ordenada por via linfática – órgãos e tecidos, afetando gânglios, linfonodos, mediastino, sistema imune e vasos linfáticos.

O INCA - Instituto Nacional do Câncer (BRASIL, 2019a) estima, para o triênio 2020-2022, novos casos de Linfoma de Hodgkin no Brasil, sendo “1.590 casos em homens e de 1.050 em mulheres” (p.48). Tal estimativa corresponde a um risco de “1,52 casos novos a cada 100 mil homens e, para as mulheres, o risco estimado foi de 0,95 para cada 100 mil” (ibid).

No presente artigo, o objeto de estudo se assentou nas respostas ao tratamento do Linfoma de Hodgkin com o protocolo preconizado pelo Ministério da Saúde, de forma completa ABVD (Doxorrubicina/Adriamicina + Bleomicina + Vimblastina + Dacarbazina) e de forma incompleta AVD (Doxorrubicina/Adriamicina + Vimblastina + Dacarbazina). E teve como questão norteadora, a prática médica oncológica de aplicabilidade dos quimioterápicos mencionados visando à integralidade do tratamento e prognósticos compatíveis.

Vale ressaltar que o desabastecimento do fármaco Sulfato de Bleomicina, teve início no ano de 2017, devido a inadequações de fabricação pela empresa Lemery S.A., sediada no México. Logo, a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) após inspeção de Certificação de Boas Práticas de Fabricação, com avaliação de resultado insatisfatório sobre o fármaco, publicou a Resolução – RE nº 2.823 de 24 de Outubro de 2017. A Resolução dispõe como medida de importância sanitária, a suspensão da importação, comercialização, distribuição e uso do medicamento BONAR (sulfato de bleomicina) pó liofilizado.

Porém, qual a resposta e/ou previsibilidade dos prognósticos clínicos, quando os cuidados no tratamento são realizados de forma parcial ou adaptada devido à inviabilização de uma droga – Bleomicina? Quais as formas de reação ao tratamento

oncológico sem a droga Bleomicina na composição protocolar? Quais os impactos na promoção de qualidade de vida e/ou alívio do sofrimento nos pacientes com Linfoma de Hodgkin sem a droga Bleomicina?

A hipótese substantiva sugeriu a seguinte afirmativa a ser confirmada ou refutada: o tratamento protocolar incompleto (sem a droga Bleomicina) pode impactar no prognóstico biopsicossocial e clínico do paciente com Linfoma de Hodgkin.

No Estado do Rio de Janeiro, durante o ano de 2020, o INCA prevê o número de 240 novos casos de Linfoma de Hodgkin para ambos os sexos (BRASIL, 2019a, p.55). Diante desse cenário, a pesquisa se fundamentou na perspectiva de reconhecimento prognóstico clínico e biopsicossocial dos pacientes com Linfoma de Hodgkin relevante à região do Médio Paraíba situada no Estado do Rio de Janeiro.

Portanto, o objetivo geral do artigo referiu-se a investigar e analisar o impacto do desabastecimento de bleomicina sobre o tratamento oncológico nos pacientes com Linfoma de Hodgkin tratados no serviço do oncobarra no Sul Fluminense, abrangendo os preceitos de promoção de qualidade de vida e os paradigmas que norteiam os processos de cuidados em oncologia. E os objetivos específicos, foram: identificar e analisar as respostas a nível do prognóstico clínico durante o tratamento de forma parcial ou adaptada devido à inviabilização de uma droga – Bleomicina; identificar e analisar as respostas a nível do prognóstico clínico durante o tratamento de forma completa ABVD.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 O Linfoma de Hodgkin: aspectos histológicos e clínicos

O linfoma de Hodgkin (LH) é classificado em duas formas diferentes, são elas linfoma de Hodgkin, predominância linfocítica nodular (LHPLN) e linfoma de Hodgkin clássico (LHC), o último é subdividido em quatro grupos distintos (PIRIS *et al.*, 2019). Segundo Wang *et al.* (2020), esses grupos são LHC, depleção linfocítica (LHCDL), LHC, celularidade mista (LHCCM), LHC, rico em linfócitos (LHCRL) e LHC, esclerose nodular (LHCEN).

O LHPLN é o tipo menos comum na primeira classificação, tendo entre 5 e 10% dos casos (Wang *et al.*, 2020). Esse tipo de LH se apresenta em 6 padrões histológicos. No início do processo, há grande presença de células B pequenas, que estão relacionadas com a origem do processo no interior dos folículos linfoides esses seriam os padrões A e B. As células predominantes de linfócitos (PL) estão mais presentes nos nódulos e ficam em pequena associação com as células B pequenas e a malha de células dendríticas foliculares. Com o decorrer da doença as PLs começam a alastrar além do ambiente folicular, caracterizando o padrão C. O padrão D acontece quando há maior presença de células T que são recrutadas pelo infiltrado. Após algum tempo acontece a perda da arquitetura nodular e da malha de células dendríticas foliculares resultando assim no padrão E. Por último, temos o raro padrão F no qual existe um rico fundo de células B desorganizado. É importante ressaltar que em uma única biópsia é comum ser encontrado esses padrões citados misturados (Wang *et al.*, 2020).

De acordo com Shanbhag e Ambinder (2018), aproximadamente, 90% dos casos de LH são LHC. Os subgrupos do LHC, LHCDL e LHCCM possuem similaridades clínicas, ambos se apresentam em conjunto com vírus Epstein-barr e com o vírus da imunodeficiência humana. Quanto ao aspecto celular o LHCCM apresenta células de Hodgkin e Reed/Sternberg com um abundante fundo inflamatório e células como neutrófilos, células plasmáticas, eosinófilos e histiócitos. Pode estar presente uma fibrose fina, no entanto não há presença de fibrose espessa. O LHCDL tem a composição semelhante ao LHCCM, porém tem maior apresentação de histiócitos e menor quantidade de linfócitos reativos (Wang *et al.*, 2020).

O LHCEN representa cerca de 70% dos LHC (Shanbhag e Ambinder, 2018), suas características histológicas são um fundo inflamatório misto, com variantes no número de células de Hodgkin e Reed/Sternberg e ao redor bandas de colágeno que podem estar completas ou em partes. Essas células de Hodgkin e Reed/Sternberg se associam e formam uma reação histocítica e de necrose (Wang *et al.*, 2020).

Por último, temos o LHCRL que constitui 5% de todo LHC (Shanbhag e Ambinder, 2018) esse tipo de LHC, apesar de ser classificado como LHC, possui padrões parecidos com o LHPLN, porque o fundo também é rico em pequenos linfócitos B que formam nódulos, em geral, com centros germinativos que se recolhem para periferia (Wang *et al.*, 2020).

As manifestações clínicas do LH comumente se iniciam com o aumento de gânglios linfáticos, sem qualquer outro sintoma concomitante. Ao procurar assistência médica, os pacientes apresentam uma linfonomegalia palpável e indolor. Os linfonodos que normalmente se apresentam aumentados estão presentes na região cervical superior ou inferior em 2/3 dos casos. No entanto, mais raramente pode haver apresentações em outras áreas com a presença de cadeias linfonodais, como por exemplo as axilas, mediastino e a região inguinal. Outros sintomas comuns nessa neoplasia são; sudorese noturna, febre, perda ponderal e coceira. Os suores noturnos não possuem ligação com a febre, que ocorre esporadicamente. Outro notável sintoma é a perda de peso, que é considerada anormal, quando há diminuição de mais de 10% do peso do paciente no último semestre de forma indesejada (GALLAMINI; HUTCHINGS e RAMADAN, 2016).

## **2.2 O Linfoma de Hodgkin e a Epidemiologia no Estado do Rio de Janeiro**

Ao analisar informações epidemiológicas relacionadas ao LH no estado do Rio de Janeiro, nos últimos cinco anos (2015 a 2019), foram internadas 1.419 pessoas com essa doença, com gasto total de R\$ 2.616.818,31 e com taxa de mortalidade de 5,71. Percebe-se que a faixa etária é maior em pacientes entre 20 a 49 anos, com 770 pacientes, seguida da população de até 19 anos com 343 e, por último, a cima de 50 anos com 306 casos, conforme tabela 1. Quanto ao sexo, o masculino tendo uma leve prevalência em homens com 52,5% do total, conforme tabela 2. Em relação à etnia, os brancos são os mais afetados com 37,2%, seguido dos pardos com 33,4%, sendo importante ressaltar que não há informação sobre a cor de 262 pacientes, ou seja, 18,46% (FREITAS; DIAS; REIS, 2020).

**Tabela 1:** Internações segundo faixa etária. Lista Morb. CID 10: Doença de Hodgkin. Período: Jan/2015-Jan/2010. Sistema de Informações Hospitalares do SUS.

| <b>Faixa etária</b>    | <b>Internações</b> |
|------------------------|--------------------|
| <b>Menor de 1 ano</b>  | 2                  |
| <b>1 a 4 anos</b>      | 9                  |
| <b>5 a 9 anos</b>      | 58                 |
| <b>10 a 14 anos</b>    | 104                |
| <b>15 a 19 anos</b>    | 170                |
| <b>20 a 29 anos</b>    | 404                |
| <b>30 a 39 anos</b>    | 242                |
| <b>50 a 59 anos</b>    | 161                |
| <b>60 a 69 anos</b>    | 89                 |
| <b>70 a 79 anos</b>    | 46                 |
| <b>80 anos ou mais</b> | 10                 |
| <b>TOTAL:</b>          | 1419               |

**Fonte: Adaptado de Freitas; Dias; Reis, 2020**

**Tabela 2:** Internações segundo sexo. Lista Morb. CID 10: Doença de Hodgkin. Período: Jan/2015-Jan/2010. Sistema de Informações Hospitalares do SUS.

| <b>Sexo</b>      | <b>Internações</b> |
|------------------|--------------------|
| <b>Masculino</b> | 745                |
| <b>Feminino</b>  | 674                |
| <b>TOTAL:</b>    | 1419               |

**Fonte: Adaptado de Freitas; Dias; Reis, 2020**

É importante ressaltar que indivíduos portadores de HIV são mais suscetíveis a cânceres em geral, dentre eles o LH.

Em relação às projeções para o LH no estado do Rio de Janeiro para o ano de 2020, são de 350 casos totais, dentre esses, 230 são de homens, correspondendo 65,71% destes 160 vivem do estado enquanto 70 da capital. Já nas mulheres, 34,29%, dentre essas, 80 vivem no estado, enquanto 40 na capital (BRASIL, 2019c).

### **2.3 Diagnóstico e Estadiamento Clínico do Linfoma de Hodgkin**

O diagnóstico do Linfoma de Hodgkin (LH) pode ser realizado por amostras de biópsia de tecido de linfonodos ou gânglios linfáticos aumentados sob análise de microscopia. Assim, o LH é caracterizado por apresentar células denominadas de Reed-Sternberg e a biópsia excecional das células do tecido linfoide é obrigatória,

preconizada pela OMS - Organização Mundial de Saúde (FREITAS; DIAS; REIS, 2020).

Na oncologia, o estadiamento da doença neoplásica consiste em avaliar com ponderação, sensibilidade e acurácia o grau de disseminação ou restrição ao órgão de origem. Para isso, existem critérios padronizados internacionalmente e a classificação no Linfoma de Hodgkin segue o sistema TNM: T (tumor primário), N (node – linfonodo do sistema de drenagem linfática), M (presença ou ausência de metástase) (BRASIL, 2019b).

Dessa forma, o estadiamento do LH na Classificação de Ann Arbor/Costwolds modificado, conforme quadro 1 (CARBONE *et al.*, 1971; BRASIL, 2020, p.12), consiste em quatro estádios em numeração romana (I, II, III, IV) seguidos da letra A, indicando ausência de sintomas sistêmicos ou B presença dos mesmos. A seguir, quadro 1.

**Quadro 1:** Sistema de estadiamento segundo Classificação de Ann Arbor/Costwolds modificado.

| <b>Classificação de Ann Arbor / Cotswolds modificado</b>  |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Estádio I: envolvimento de uma cadeia linfonodal ou estrutura linfoide (baço, timo, anel de Waldeyer) ou sítio extra linfático (IE);</b></li> <li>• <b>Estádio II: envolvimento de duas ou mais cadeias linfonodais localizadas no mesmo lado do diafragma, que pode ter contiguidade com um local extra linfático (IIE);</b></li> <li>• <b>Estádio III: envolvimento de cadeias linfonodais em ambos os lados do diafragma, que pode estar associado a um local extra linfático (IIIE) ou envolvimento do baço (IIIS), ou ambos (IIIES);</b></li> <li>• <b>Estádio IV: envolvimento disseminado de um ou mais órgãos extra linfáticos, ou ainda envolvimento de um local extra linfático com envolvimento linfonodal à distância.</b></li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>A: Ausência de sintomas sistêmicos.</b></li> <li>• <b>B: Presença de sintomas sistêmicos (febre, sudorese noturna, perda de peso)</b></li> <li>• <b>X: Quando a massa linfonodal é <math>\geq 10</math> cm ou ocupa um diâmetro</b></li> </ul>  |

**superior a 1/3 da caixa torácica**

**Fonte: Adaptado de CARBONE *et al.*, 1971; BRASIL, 2020, p.12**

Portanto, o estadiamento envolve o conhecimento prévio anatomofisiológico do linfoma, sistemas envolvidos e história natural da doença, além de considerar as variáveis como a localização, invasão, diagnóstico histopatológico, gênero, idade, comorbidades, gestantes, etc. Logo, o rastreamento e o estadiamento do Linfoma de Hodgkin requerem um planejamento estratégico de recursos médicos que irão prever as condutas terapêuticas, as capacidades funcionais de vida diária, a qualidade de vida e o prognóstico do paciente.

#### **2.4 Protocolo ABVD: mecanismo de ação e impactos do AVD**

O protocolo ABVD é um conjunto de quimioterapia de medições que vão atuar principalmente no tratamento de linfoma, para auxiliar na completa remissão da doença do paciente, sendo composto pela Adriamicina + Bleomicina + Vimblastina + Dacarbazina, geralmente utilizada a cada 14 dias num intervalo de 28 dias de 2 a 6 ciclos nos pacientes (dependendo do estadiamento). O protocolo ABVD é utilizado desde os anos de 1990, tendo uma eficácia muito alta em torno de 85 a 95% de remissão completa, utilizando todas as quatro drogas do protocolo. No entanto, no Brasil é comum a escassez da Bleomicina, pois este é um medicamento importado e não possui um preço muito acessível de compra, sendo utilizado muitas vezes com um esquema sem a Bleomicina (LOUZADA *et al.*, 2018).

Os quimioterápicos Adriamicina (ou doxorrubicina ou hidroxildaunorrubicina), a Bleomicina e a Vimblastina pertencem à classe farmacológica dos produtos naturais, com agentes específicos em antibióticos, antracenediona e alcaloides da vinca, respectivamente. A Dacarbazina pertence à classe dos agentes quimioterápicos alquilantes do tipo triazeno (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2010).

Em conjunto, esses fármacos atuam em vários mecanismos de ação na doença neoplásica. A Adriamicina bloqueia a função da enzima topoisomerase, uma nucleasse reversível, inibindo o grau de desnovelamento, quebras moleculares,

ligações covalentes e processos de replicação do DNA. A propriedade alquilante da Dacarbazina age de forma aduzida com o DNA, alterando as cadeias dos ácidos nucleicos e proteínas, inibindo a replicação do DNA. A Vimblastina possui atividade antimitótica bloqueando a metáfase do ciclo celular e a polimerização dos microtúbulos. A Bleomicina tem ação antibiótica e citotóxica de clivagem do DNA com lesão oxidativa. Ainda, de acordo com Brunton; Lazo; Parker (2010), a Bleomicina tem atividade antitumoral expressiva e “desempenha um importante papel na quimioterapia de combinação” (p. 1227). Dessa forma, trata-se de um componente relevante na associação do esquema ABVD.

Os fármacos do protocolo ABVD trazem algumas toxicidades, em relação ao quimioterápico Bleomicina e suas especificidades o efeito adverso mais grave é a toxicidade pulmonar, ao qual pode evoluir para fibrose pulmonar. Esse risco pode atingir de “5 a 10% dos pacientes tratados com Bleomicina [...] e cerca de 1% morre dessa complicação” (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2010, p.1228).

Os principais eventos adversos do ABVD são: náuseas, vômitos, discreta hiperemia, manchas nas unhas, anemia, neutropenia, pneumonite, mas como maiorias dos pacientes são adultos jovens, 90% dos pacientes toleram bem o tratamento. Por conta desses efeitos adversos, é imprescindível a realização de exames periódicos para acompanhar os níveis de plaquetas, hematócritos, leucócitos e outros (LOUZADA *et al.*, 2018).

A radioterapia conjunta é utilizada somente para aqueles pacientes que apresentam grandes massas, comprometendo mais de 1/3 da região onde se encontra. O protocolo ABVD, é recomendado em todos os pacientes com Linfoma de Hodgkin.

## **2.5 Saúde Oncológica e Territorialização Médio Paraíba**

A Oncobarra contribui para o processo de descentralização em políticas públicas de alta complexidade em saúde, com responsabilidades de maior envergadura no âmbito de vigilância em saúde oncológica, visto que a Região Médio Paraíba é composta por 12 municípios divididos em 2 microrregiões.

A microrregião I é composta pelos municípios: Piraí, Pinheiral, Volta Redonda, Barra do Piraí, Valença e Rio das Flores. E a microrregião II: Rio Claro, Barra Mansa, Quatis, Porto Real, Resende e Itatiaia. A população chega a, aproximadamente,

852.406 habitantes correspondendo a 5,48% da densidade demográfica, cerca de 141 hab/km<sup>2</sup> ocupando a 7<sup>a</sup> posição no Estado do Rio de Janeiro (IBGE, 2013). Dessa forma, o acesso à saúde supera barreiras geográficas fornecendo suporte clínico a, pelo menos, 550 mil habitantes ou usuários que não estejam na mesma localização física.

A pactuação com os gestores de saúde pública, Conselho de Secretarias Municipais de Saúde do Estado do Rio de Janeiro (COSEMS-RJ), Comissão Intergestores Bipartite (CIB), Consórcio Intermunicipal de Saúde do Médio Paraíba, dentre outros, baliza o planejamento estratégico de atenção e assistência oncológica (SES-RJ, 2017). Nesse âmbito, foram considerados alguns determinantes biopsicossociais como o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM), aos quais incluem os aspectos de saúde (expectativa de vida e longevidade), educação e renda. Tal indicador (IDHM) somado aos determinantes inerentes ao meio ambiente local, hábitos socioeconômicos e culturais e costumes regionais, relacionam-se a multiplicidade de causas externas e internas (geneticamente pré-determinadas) do câncer.

### 3 METODOLOGIA

A metodologia utilizada neste projeto de pesquisa médica primária foi o estudo clínico observacional retrospectivo da série histórica de 2016 a 2021. Nesse período, foi investigado o prognóstico dos pacientes submetidos ao tratamento oncológico do Linfoma de Hodgkin no complexo especializado em tratamento de câncer – Oncobarra, anexo à Santa Casa de Barra Mansa, no município de Barra Mansa-RJ.

No delineamento do estudo, foram verificados o hazard ratio e as respostas da relação dos pacientes que utilizaram o protocolo “adaptado” AVD (Doxorrubicina/Adriamicina + Vimblastina + Dacarbazina) abdicados da droga Bleomicina no Brasil em comparação aos pacientes que realizaram a quimioterapia com o protocolo de tratamento utilizando ABVD (Doxorrubicina/Adriamicina + Bleomicina + Vimblastina + Dacarbazina). Sob a investigação de prontuários de pacientes, o foco foi dirigido às respostas ao tratamento oncológico AVD e ABVD, além de possíveis eventos relacionados a remissão e recidiva da neoplasia. O protocolo completo ABVD é preconizado pelo Ministério da Saúde contextualizado nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT (BRASIL, 2020).

A coleta e o tratamento de dados na perspectiva prognóstica tiveram a abordagem qualitativa-quantitativa conduzidos, respectivamente, no diálogo entre a descrição e representação da pesquisa. Portanto o sistema de coleta de dados utilizado pela equipe de pesquisa foi o Microsoft excel, no qual foi compilado as informações descritas nos prontuários médicos. Após essa coleta de dados utilizamos o programa Bioestat que é um software gratuito de análises estáticas para estudos na área da saúde, esse software é fornecido pelo instituto Mamirauá. A análise estatística utilizada neste artigo foi a de Cox: Modelo de risco proporcional, que é uma análise que tem como objetivo mostrar o efeito de diversas variáveis sobre determinado desfecho.

A pesquisa foi realizada por meio de investigação e análise dos prontuários de pacientes com Linfoma de Hodgkin atendidos e acompanhados na Oncobarra. Ressaltou-se o completo sigilo sem mencionar o nome, iniciais abreviadas ou qualquer registro próprio do complexo Oncobarra que identifique o participante da pesquisa. Sob essa responsabilidade, foi justificado junto ao Comitê de Ética e Pesquisa - via submissão à Plataforma Brasil – a dispensa do Termo de

Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Nessa perspectiva, tivemos a autorização prévia do Comitê de Ética sob o parecer consubstanciado.

Os critérios de inclusão foram delimitados: a amostra dos pacientes adultos na região do Médio Paraíba (18 anos ou mais), ambos os gêneros, usuários de serviço privado e usuários do SUS (Sistema Único de Saúde) que utilizam o serviço de forma conveniada, com diagnóstico de Linfoma de Hodgkin sob o tratamento protocolar do Ministério da Saúde já mencionado. Portanto, os critérios de exclusão foram: os pacientes com outros tipos de linfomas, como o Linfoma não-Hodgkin e, leucemias cuja disseminação ocorre nos linfonodos, porém o sítio primário é a medula óssea. Sendo assim selecionamos um total de 43 participantes, dentre eles foi excluído 1 participante, pois no momento em que ele foi diagnosticado com LH sua idade era de 17 anos, apesar de seu tratamento percorrer até os dias atuais em que ele se encontra com 21 anos

Foram consideradas as variáveis intervenientes os possíveis fatores organizacionais e de logística, relacionados à atual pandemia mundial do COVID 19.

Na busca avançada na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS – [www.bireme.br](http://www.bireme.br)) com os descritores de saúde (DeCS) na língua inglesa: Hodgkin Lymphoma; Hodgkin Disease; Bleomicina, adotou-se os seguintes filtros: artigos com textos completos dos anos de 2015 a 2021 disponíveis nas línguas inglesa e portuguesa relacionados aos qualificadores Drug Therapy/ tratamento farmacológico. Foram consultados as bases de dados nacionais e internacionais com os indexadores Medline, Lilacs, Pub Med, SciELO. Os artigos disponíveis não contemplam a especificidade da atenção oncológica na região do Médio Paraíba, conforme os critérios de inclusão.

Diante do exposto, a metodologia foi desenvolvida por intermédio de três ações complementares num percurso teórico-epistemológico, conforme a seguir:

A **primeira**, a revisão da literatura acerca da temática em oncologia;

A **segunda**, a escolha do cenário de campo: complexo especializado em tratamento de câncer – Oncobarra integrada à Santa Casa de Mansa, no município de Barra Mansa-RJ. Refere-se ao espaço clínico-médico onde os dados foram coletados. A Oncobarra é uma instituição filantrópica, sem fins lucrativos, fundada em 1859, funciona como uma Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e é referência na região do Médio Paraíba em tratamentos de câncer. Encontra-se habilitada sob o CNPJ 00.526.284/0001-54 e CNES 228005 no Plano Estadual de Atenção Oncológica pactuada com a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro

(SES - RJ, 2017, pp 72-73). Tem como missão oferecer o tratamento integral e humanizado aos pacientes oncológicos colaborando com a promoção de saúde. Para isso, conta com a cobertura de equipe multidisciplinar - Enfermagem, Farmácia, Fisioterapia, Fonoaudiologia, Serviço Social, Nutrição e corpo clínico especializado.

A abrangência em cancerologia clínica e cirúrgica, incluem: hematologia; radioterapia (convencional, conformada ou tridimensional e radiocirurgia); teleterapia; braquiterapia (de alta taxa de dose 2D e 3D); quimioterapia; cirurgia (Mastologia, Urologia, Ginecologia, Coloproctologia, Cabeça/Pescoço, Pele, Tireóide) (<http://www.oncobarra.com.br/>).

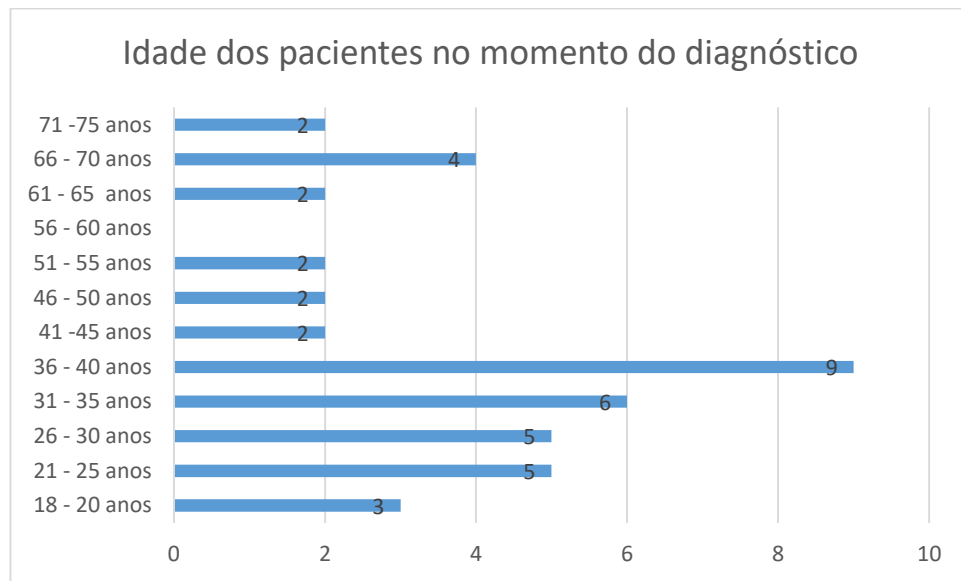
A terceira ação metodológica reuniu os dados gerais da investigação por meio de análise documental de prontuários. Portanto, “a tarefa de articulação de todas as etapas de construção de dados e de analisá-los é um privilégio do pesquisador num contexto intersubjetivo indissociável e filosoficamente fundamental nos estudos compreensivos” (MINAYO; COSTA, 2018, p.151).

A articulação entre a teoria e a metodologia buscou interagir com os dados produzidos durante a pesquisa e as considerações clínicas, epidemiológicas e epistemológicas dos diversos autores utilizados para fundamentar o artigo.

#### 4 RESULTADOS

O início da coleta de dados foi no mês de setembro do ano de 2021 na unidade especializada na área oncológica Oncobarra localizada no município de Barra Mansa, através da análise de prontuários que foram selecionados por meio do sistema de armazenamento de informações sobre os pacientes. Após a seleção por meio eletrônico, iniciamos a investigação dos prontuários físicos, sob a supervisão de uma médica hematologista staff da equipe que conduz o acompanhamento de pacientes portadores de doença neoplásica hematológica.

Para analisar os dados de forma que os desfechos não fossem afetados classificamos os pacientes conforme a faixa etária, sexo, estadiamento e protocolo de tratamento. Realizamos tal divisão, pois o prognóstico depende dos fatores citados anteriormente, principalmente em relação ao estadiamento em que os participantes da pesquisa foram diagnosticados inicialmente e também nessa pesquisa o protocolo de tratamento que cada indivíduo realizou. Investigamos um total de 43 participantes, dentre eles foi excluído 1 participante, pois no momento em que ele foi diagnosticado com LH sua idade era de 17 anos, apesar de seu tratamento percorrer até os dias atuais em que ele se encontra com 21 anos. Sendo assim foram incluídos no estudo um total de 42 participantes, os quais 22 participantes são do sexo feminino e 20 são do sexo masculino. A faixa etária com maior número de participantes foi de 36-40 anos com um total de 9 pessoas (21,43%) nesse intervalo de idade quando foi diagnosticado inicialmente, conforme demonstrado no gráfico 1. Já em relação ao estadiamento tivemos 9 participantes sem o estadiamento e o estadiamento mais encontrado foi o IV B, com um total de 7 pacientes (16,67%) que é um estadiamento avançado da neoplasia, outro estadiamento também com 7 pessoas (16,67%) é o IIB, demonstramos o estadiamento no gráfico 2.

**Gráfico 1:** Idade dos pacientes no diagnóstico inicial.**Fonte: Autores****Gráfico 2:** Número e pacientes em cada estadiamento.**Fonte: Autores**

Em relação ao tratamento do LH observamos o manejo da equipe médica conforme o estadiamento oncológico, idade e fatores clínicos. O processo incluiu quimioterapia, radioterapia, imunoterapia (incluindo anticorpos monoclonais), realizadas de forma isolada ou simultaneamente. Nos prontuários, acompanhamos os registros da equipe de enfermagem sobre os ciclos de administrações dos quimioterápicos por via endovenosa.

O esquema foram as combinações dos medicamentos ABVD, AVD, ICE (Ifosfamida, Etoposide, Carboplatina). A opção de tratamento em altas doses de quimioterapia, pela combinação ICE, está direcionada à história da doença recaída ou refratária.

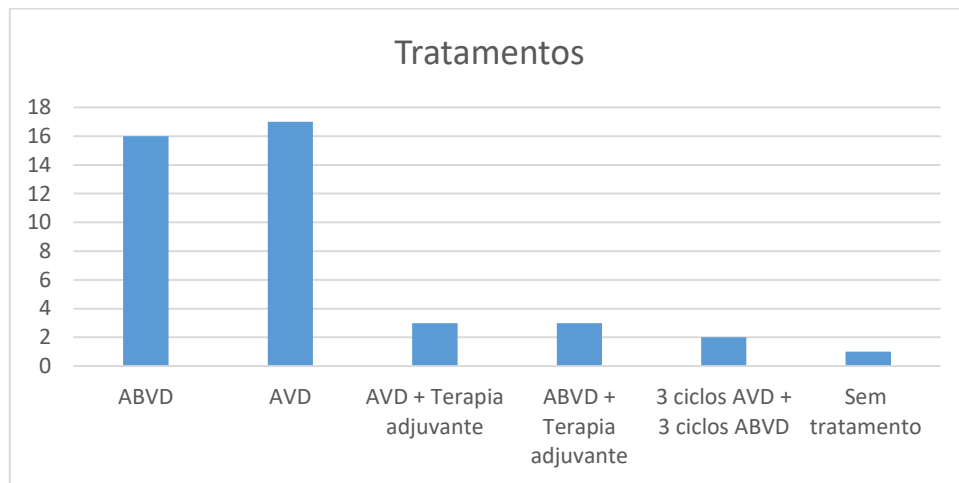
Assim, relacionamos em dois grandes grupos principais ABVD e AVD, e seus subgrupos combinados, conforme o quadro 2.

**Quadro 2:** Protocolos de tratamento, tratamentos alternativos e o total de pacientes inseridos neles.

| ABVD                             | Total de pacientes | AVD                                   | Total de pacientes |
|----------------------------------|--------------------|---------------------------------------|--------------------|
| 6 ciclos ABVD                    | 6                  | 6 ciclos AVD                          | 10                 |
| 6 ciclos ABVD + ICE + GPD        | 2                  | 6 ciclos AVD + RT                     | 1                  |
| 6 ciclos ABVD + 2 ciclos RT      | 1                  | 6 ciclos AVD + 4 ciclos ICE + RT      | 2                  |
| 5 ciclos ABVD + 1 ciclo AVD + RT | 4                  | 5 ciclos AVD                          | 1                  |
| 4 ciclos ABVD                    | 3                  | 5 ciclos VD                           | 1                  |
| 3 ciclos ABVD + 1 AVD            | 3                  | 3 ciclos AVD + 3 ciclos ICE + 3ª IGEV | 2                  |
| 3 ciclos AVD + 3 ciclos ABVD     | 2                  | 1 ciclo AVD                           | 1                  |
| 2 ciclos ABVD + 4 ciclos AVD     | 2                  |                                       |                    |
| 1 ciclo ABVD + 5 ciclos AVD      | 1                  |                                       |                    |

**Fonte: Autores**

Os dois grandes grupos demonstrados no quadro 2 foram redistribuídos em grupos menores para uma melhor análise dos desfechos, tais grupos foram classificados levando em consideração o protocolo utilizado durante a maior parte do tratamento e se o paciente foi submetido a uma determinada terapia, como a RT após a QT para completa resposta ao tratamento sendo demonstrados no gráfico 3.

**Gráfico 3:** Total de participantes em grupos reduzidos de acordo com tratamento.

**Fonte: Autores**

Abordamos a cobertura dos municípios da região Sul Fluminense Barra do Piraí, Barra Mansa, Angra dos Reis, Resende, Quatis, Valença, Volta Redonda, Paraty e Pinheiral.

Na presente pesquisa por ser retrospectiva após analisarmos os dados dos pacientes no prontuário decidimos incluir um total de 7 desfechos, entre eles estão: (1) remissão clínica completa, caracterizada pela ausência total de sintomas e/ou massas tumorais remanescentes, (2) recidiva, na qual o conceito utilizado é após uma remissão clínica completa da doença o paciente voltar a apresentar sinais e sintomas do LH em atividade, (3) resposta parcial, que foi definida quando o paciente tem resposta ao tratamento como redução de massas e/ou diminuição dos sintomas, no entanto não consegue alcançar a remissão clínica completa ao final do tratamento, outro desfecho existente foi dos (4) pacientes refratários ao tratamento, esses pacientes foram definidos pela ausência total de resposta ao tratamento, ou seja não houve nenhuma melhora mesmo o paciente realizando os ciclos quimioterápicos. Os outros 3 desfechos foram óbito, abandono e os pacientes que ainda estavam em tratamento.

Tivemos 8 pacientes (19,05%) com resultado parcial ao tratamento, no qual 5 deles eram do sexo feminino e 3 do sexo masculino, sendo a maior parte dos pacientes com faixa etária entre 36-45 anos, com variedade de prevalência entre os períodos históricos, dentre os estadiamentos tivemos a partir do II com sintomas B e o mais alto IVB, 5 pacientes fizeram o protocolo ABVD e em algum momento ficaram

sem bleomicina, 3 pacientes fizeram o protocolo AVD, com apenas um paciente fazendo radioterapia adjuvante e mesmo assim teve somente melhora clínica.

No grupo de pacientes que foram refratários ao tratamento temos um total de 8 pacientes (19,05%) com apenas 2 participantes do sexo feminino e com 6 pacientes do sexo masculino, metade dos pacientes que foram refratários tinham entre 31-40 anos de idade, o estadiamento variou entre II com e IV. Cinco desses pacientes fizeram todo o tratamento com o esquema AVD sem a bleomicina, além disso um paciente fez o esquema AVD com radioterapia adjuvante e outro fez 5 ciclos em AVD e apenas um ciclo ABVD, portanto somente um paciente desse grupo fez uso do ABVD.

No estudo foram encontrados 13 pacientes (30,95%) que tiveram remissão da doença 8 deles fizeram a maior parte do tratamento com a bleomicina presente, os outros fizeram a maior parte ou todo tratamento sem bleomicina, a faixa etária mais presente foi entre 20-25 anos e o estadiamento mais presente foi o II.

Com recidiva tivemos 6 pacientes (14,29%), metade do sexo feminino e outra metade do sexo masculino, a maior parte dos pacientes (4) tinha idade entre 31-40 anos, com 3 estadiamentos IV e outros 2 estadiamentos III e 1 paciente sem estadiamento, apenas 2 pacientes fizeram o protocolo ABVD completo, 3 fizeram ciclos AVD e um paciente fez 3 ciclos AVD e 3 ciclos ABVD.

Tivemos 3 óbitos (7,14%), 2 do sexo feminino e 1 do sexo masculino, 2 deles com idade entre 51-55 anos e outro com idade de 61-65 anos, 2 deles tiveram óbito de causa desconhecida e 1 entrou em parada cardiorrespiratória na infusão do 5º ciclo, os tratamentos desses pacientes foram 1 ciclo ABVD e 1 dose do 2º ciclo, 5 ciclos VD e 1 dose de AVD.

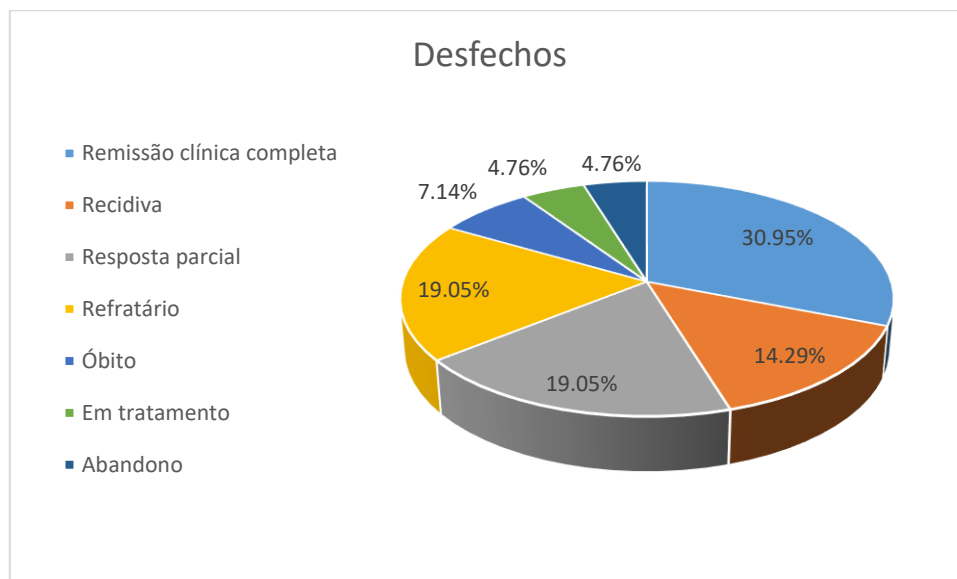
Em tratamento foram 2 pacientes (4,76%) cada um de um sexo e com idade na faixa 26-30 anos, os dois pacientes seguem o protocolo ABVD sendo que um deles teve 3 aplicações sem bleomicina. Ainda não havia dados sobre o desfecho do tratamento.

Além disso, 2 pacientes (4,76%) abandonaram o tratamento, os dois pacientes eram do sexo masculino, um tinha 27 anos e o outro 36 anos, um deles realizou todos os ciclos de quimioterapia com o esquema AVD e referia estar bem mas não realizou

exames complementares e também não retornou mais a unidade, mas referia estar bem pelo telefone, outro abandonou ainda antes da abordagem inicial para estadiamento.

Com isso demonstramos no gráfico 4 em porcentagem o volume de pacientes existente em cada um dos desfechos estabelecidos.

**Gráfico 4:** Volume de pacientes em cada desfecho.



**Fonte: Autores**

Para fins de análise da eficácia do tratamento não utilizamos os pacientes que estavam em tratamento, pois não foi possível acompanhar a evolução deles ao longo do tempo, também não utilizamos os pacientes que foram a óbito, porque a causa da morte de nenhum deles estava relacionada quanto à resistência ao tratamento anti neoplásico proposto, e os pacientes que abandonaram o tratamento, também não entraram na análise de dados, visto que não havia informações suficientes para analisar a resposta do LH em relação a quimioterapia.

Após análise estatística usando o método de Cox: Modelo de risco proporcional obtivemos um hazard ratio (HR) de 0,70 com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) entre 0,23 - 2,11 para o desfecho de remissão do protocolo AVD em relação ao protocolo ABVD, ou seja, o protocolo AVD decresce 30% a chance de remissão nos pacientes neste estudo.

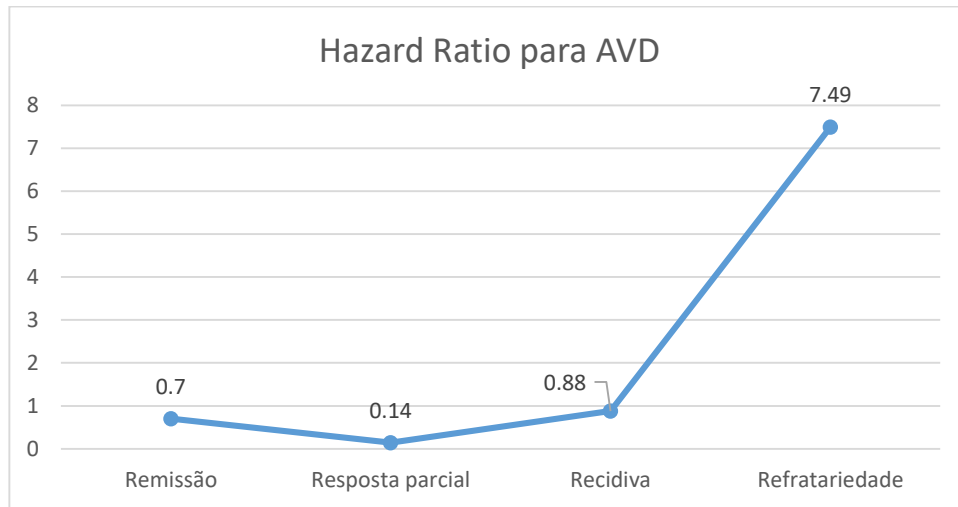
Por conseguinte ao fazer o hazard ratio para remissão do protocolo ABVD em relação ao protocolo AVD encontramos o HR = 1,43, IC 95% 0,47 - 4,32, ou seja, os pacientes que realizaram o protocolo ABVD tem a chance aumentada de quase 1,5 vezes para obter o melhor desfecho que seria a remissão clínica completa do LH.

O HR calculado no protocolo AVD para resposta parcial foi de 0,14, IC 95% 0,016 – 1,22, significando assim não ser tão importante para esse desfecho, já o HR do protocolo ABVD para a resposta parcial foi de 7,10, IC 95% 0,82 – 61,73, sendo assim apresentou mais risco, porém a resposta parcial ao tratamento quimioterápico pode ter resolução com a indicação correta de radioterapia ou cirurgia oncológica para tratamento adjuvante no LH.

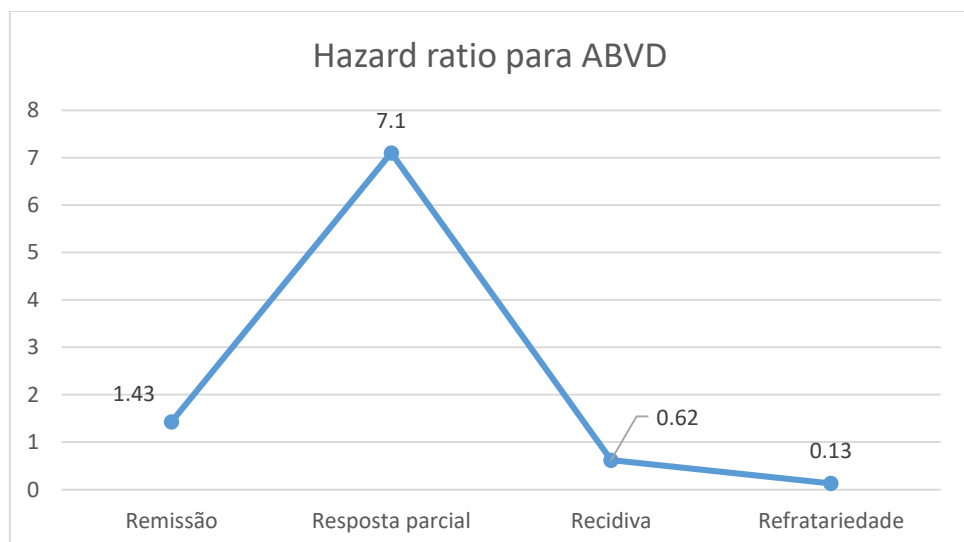
No desfecho de recidiva o HR no protocolo ABVD foi de 0,62, IC 95% 0,11 – 3,48, já os indivíduos que realizaram a maior parte do tratamento com o protocolo AVD tiveram HR = 0,88, IC 95% 0,17 – 4,59, sendo assim apresentaram pouca diferença entre um e outro, levando em consideração os intervalos de confiança e os valores próximos.

O último desfecho analisado foi a refratariedade dos indivíduos em relação ao tratamento instituído a eles, no AVD obtivemos HR = 7,49, IC 95% 0,91 – 61,80, isso significa dizer que os pacientes submetidos ao protocolo AVD tem aproximadamente 7,5 vezes mais chance de serem completamente refratários à quimioterapia, enquanto no ABVD o HR foi de 0,13, IC 95% 0,016 – 1,10, mostrando reduzir em quase 90% a refratariedade.

Abaixo demonstramos as diferenças através dos gráficos 5 e 6 entre o protocolo ABVD e o protocolo AVD.

**Gráfico 5:** Hazard Ratio para cada desfecho em AVD.

**Fonte: Autores**

**Gráfico 6:** Hazard Ratio para cada desfecho em ABVD

**Fonte: Autores**

## 5 DISCUSSÃO

Nosso estudo tem como objetivo analisar o impacto do desabastecimento de Bleomicina na região Sul Fluminense, assim incluímos um total de 42 pacientes após aplicar os critérios de inclusão e exclusão, dentre esses a maior parte tinha entre 36 a 40 anos (21,43%). Esse alto número de diagnósticos nessa faixa etária também foi encontrado no estudo de Cabrera *et al.* (2019), onde a idade mediana dos pacientes com LH foi de 35 anos. Em relação ao número de participantes de cada sexo, vimos uma pequena diferença entre o sexo masculino e o feminino, sendo o LH mais prevalente no sexo feminino, esse dado é corroborado pela revisão narrativa de Connors *et al.* (2020), na qual o autor cita uma ligeira diferença na prevalência do LH, relacionado ao sexo em pacientes com ancestralidade europeia.

O estadiamento mais encontrado no nosso estudo foi o IV B com um total de 9 participantes, em outra revisão bibliográfica dos autores Shanbhag e Ambinder (2018) está de acordo com o nosso levantamento onde a maioria dos pacientes também apresentam sintomas B. Vale esclarecer que os sintomas B referem-se a sintomas sistêmicos como: febre, sudorese noturna, perda de peso, fadiga, perda de apetite, que pode ser percebido pelo paciente ao longo do tratamento oncológico (BRASIL, 2020, p.19).

No tratamento do LH observamos a prevalência na abordagem de 6 ciclos ABVD com o total de 6 pacientes, e 6 ciclos AVD para 10 pacientes, em comparação aos demais subgrupos combinados. Ainda, conjecturamos que a constância na prescrição do protocolo de tratamento AVD aconteceu pelo desabastecimento da Bleomicina no Brasil. Tal situação pode impactar no processo do tratamento e desfecho efetivo da doença, agregado a outras variáveis (sexo, idade), fatores clínicos (estadiamento, comorbidades, recidivas) e comportamentais (abandono do tratamento, não cumprimento das recomendações médicas, faltas frequentes).

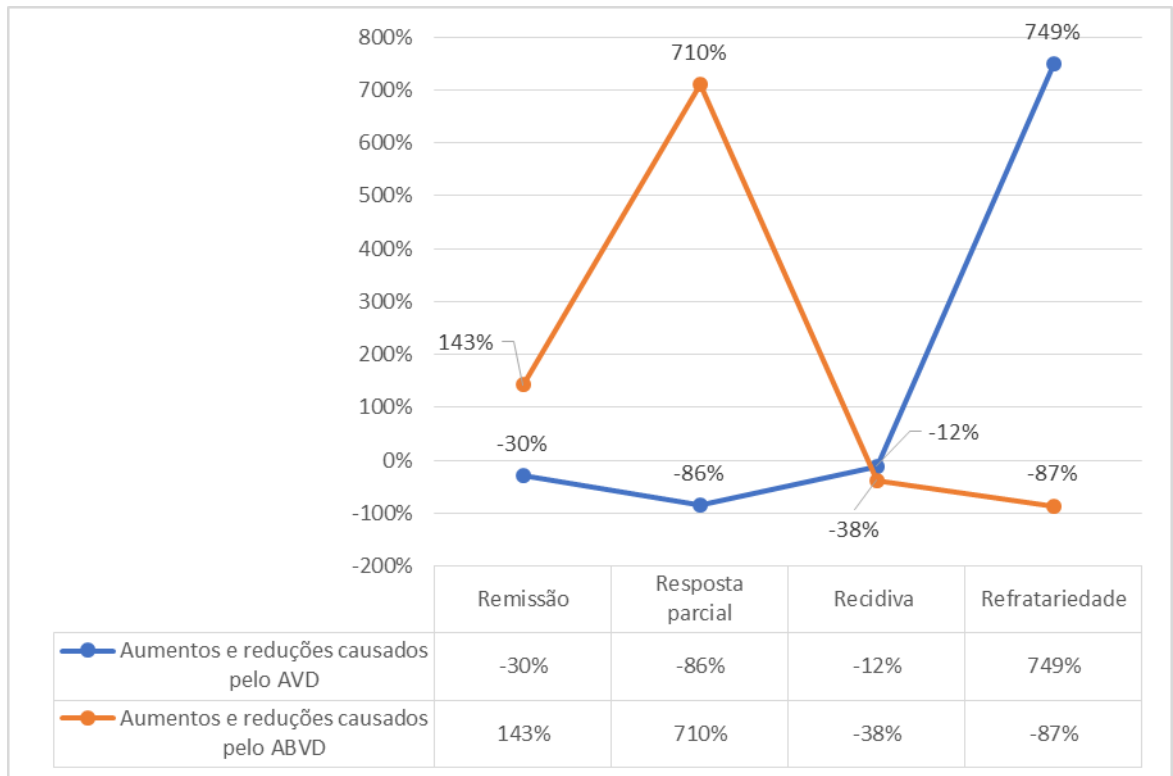
Nessa perspectiva, Katayama; Santos; Cliquet (2021) corroboram com o cenário que investigamos, ao qual a privação da Bleomicina no nosso país e o estadio mais avançado, culminaram num aumento da recidiva do LH de 10% para 35% (pp.52-53).

No estudo de Lamaison (2022), conduzido também no Brasil, houve mais pacientes realizando o protocolo ABVD, chegando à conclusão que não houve discrepância significativa na resposta final do tratamento dos indivíduos que

realizaram o protocolo AVD em relação aos que realizaram o protocolo ABVD, foram observados nesse estudo 42 pacientes enquanto na nossa pesquisa o número de indivíduos que foram analisados estatisticamente foi de 35. No presente trabalho vimos que houve diferença considerável entre os desfechos dos pacientes que realizaram o protocolo ABVD e AVD, no entanto, ressaltamos que pelo intervalo de confiança ter o valor 1 incluído, não podemos afirmar que os dados são significantes estatisticamente, esse fato pode ser devido a pequena amostra abordada pela equipe de pesquisa e também pelo menor investimento financeiro, com isso o intervalo de confiança pode ter sido afetado.

Ao analisarmos os HR a diferença mais significativa entre eles foi em relação a refratariedade onde os pacientes apresentaram-se mais resistentes ao protocolo AVD do que ao protocolo ABVD. Outra diferença considerável é no desfecho de resposta parcial em que o ABVD aumenta o risco para esse desfecho, mas destacamos que a resposta parcial ao tratamento pode ser alterada através de terapias adjuvantes como radioterapia e/ou cirurgia, fazendo assim que haja uma remissão completa da doença.

O melhor desfecho analisado nesse estudo foi a remissão clínica completa dentro dele encontramos uma redução na taxa de risco de 30% em quem realizou o protocolo AVD, sendo assim visualizamos a importância da droga bleomicina no tratamento quimioterápico do LH. No entanto, no desfecho de recidiva da doença não houve diferença relevante entre os indivíduos que realizaram protocolo AVD em relação ao ABVD. Todo esse cenário discutido pode ser ilustrado pelo gráfico 7.

**Gráfico 7: Aumentos e reduções causados pelo protocolo AVD e ABVD****Fonte: Autores**

## 6 CONCLUSÃO

A resposta aos quimioterápicos é particular e reservado a cada paciente, devido ao estadiamento e o conjunto sócio-histórico de singularidades e subjetividades humanas. Porém, a falta do tratamento quimioterápico completo no protocolo de primeira linha, pode inviabilizar um melhor prognóstico clínico nos pacientes com LH, conforme demonstrado pelo HR obtido nessa pesquisa. Todavia, salientamos que a amostragem foi pequena e por isso não apresentamos total significância estatística no estudo, sendo assim devem ser realizadas mais pesquisas no âmbito de alcançar resultados mais concretos em relação ao desabastecimento de bleomicina no território brasileiro, nesse contexto os dados obtidos por nós serão de grande valia para composição do conhecimento.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRALE. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. **O Sumiço da Bleomicina**. Disponível em: <https://revista.abrale.org.br/o-sumico-da-bleomicina/>. Acesso em: 10 Fev 2022.

BRASIL. ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução - RE Nº 2.823 de 24 de outubro de 2017. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=26/10/2017&jornal=1&pagina=110&totalArquivos=192>. Acesso em: 15 Abr 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância Divisão de Vigilância e Análise de Situação. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estadiamento**. 2019b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estadiamento>. Acesso em: 01 Nov. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2020. **Linfoma de Hodgkin taxas ajustadas**. 2019c. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/taxas-ajustadas/linfoma-de-hodgkin>. Acesso em: 05 Nov. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Secretaria Municipal de Barra Mansa - RJ. ALVES, Renata C. et al. **Projeto de Acompanhamento da Implantação de um Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) na Região do Médio Paraíba, Sul Fluminense, Estado do Rio de Janeiro**. 2017. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/barra\\_mansa.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/barra_mansa.pdf). Acesso em: 03 Out. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin**. Relatório de Recomendação. Brasília, DF, 2020.

BRUNTON, Laurence L.; LAZO, John S.; PARKER, Keith L. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. Trad. Carlos Henrique de Araújo Cosendey [et al. 11ª ed. Porto Alegre: AMGH, 2010.

CABRERA C., Maria Elena et al. Tratamento do linfoma de Hodgkin. Análise de 915 pacientes. **Rev. méd. Chile**, Santiago, v. 147, n. 4, pág. 437-443, Abril de 2019. Disponível em: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872019000400437&lng=en&nrm=iso&tlng=en](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872019000400437&lng=en&nrm=iso&tlng=en). Acesso em: 08 Nov 2021. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872019000400437>.

CARBONE, P.P. et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. **Cancer Res.** 1971;31(11):1860-1.

CONNORS, Joseph M. et al. Hodgkin lymphoma. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 61, Jul. 2020.

FREITAS, Felipe Teixeira; DIAS, Juliana Lopes; REIS, Bruno Cezario Costa. Análise epidemiológica de pacientes com linfoma de hodgkin nos últimos cinco anos no estado do Rio de Janeiro. **Revista de Saúde**. Vol. 11 (1): 64-662020 Jan./Jun. 2020.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística: **Projeção da População das Unidades da Federação por sexo e idade: 2000-2030** revisão, 2013.

KATAYAMA, C.E.; SANTOS, BBED; CLIQUET, MG. Avaliação da frequência de recidivas em pacientes com Linfoma Nao Hodgkin e Linfoma de Hodgkin e da resposta ao tratamento de resgate com transplante de células-tronco hematopoiéticas. **Hematol Transfus Cell Ther.** 2021;43(S1):S1-S546.

LAMAISON, Diniz. AVD versus ABVD em pacientes com Linfoma de Hodgkin Clássico: uma análise retrospectiva. 13 f. Orient. Laura Maria Fogliatto. **TCC. Trabalho de conclusão de curso (Especialização)**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia, Porto Alegre, BR-RS, 2022. Disponível em:

<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/235971/001138063.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 20 Abr 2022.

LOUZADA, Keilla Regina Santos et al. Aconselhamento telefônico: identificação de sintomas em pacientes com linfoma em quimioterapia antineoplásica. **Acta paul. enferm.** vol.31 no.6. São Paulo Nov./Dec. 2018.

MINAYO, Maria Cecília de Souza; COSTA, Antônio Pedro. Fundamentos Teóricos das Técnicas de Investigação Qualitativa. **Revista Lusófona de Educação**, 40, pp. 139-153, 2018.

MINAYO, Maria Cecília de Souza. **O desafio do conhecimento científico**: pesquisa qualitativa em saúde. 2ª ed. São Paulo: Hucitec-Abrasco, 1994.

ONCOBARRA SANTA CASA. Disponível em: <http://www.oncobarra.com.br/>. Acesso em: 16 Set 2020.

OPAS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Organização Mundial da Saúde. **Folha informativa – Câncer**. Brasília-DF, Set. 2018. Disponível em: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view) [...]. Acesso em: 04 Out. 2020.

PIRIS, Miguel A., MEDEIROS, L. Jeffrey, CHANG, Kung-Chao. Hodgkin lymphoma: a review of pathological features and recent advances in pathogenesis. **Pathology**, v. 52, n. 1, p. 154-165, Nov. 2019. Disponível em: [https://www.pathologyjournal.rcpa.edu.au/article/S0031-3025\(19\)30395-2/fulltext#secsectitle0025](https://www.pathologyjournal.rcpa.edu.au/article/S0031-3025(19)30395-2/fulltext#secsectitle0025). Acesso em: 03 Nov. 2020

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO. SES - RJ. **Plano Estadual de Atenção Oncológica**. Rio de Janeiro. 119p. MAIO/2017.

SHANBHAG, Satish, AMBINDER, Richard. Hodgkin Lymphoma: a review and update on recent progress. **A Cancer Journal for Clinicians**, v.68, n.2, p.116-132, Mar. 2018.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5842098/>. Acesso em 4 Nov. 2020.

VIEIRA, Sonia; HOSSNE, William Saad. **Metodologia Científica para a Área da Saúde**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

WANG, Hao-Wei et al. Diagnosis of Hodgkin Lymphoma in the Modern Era. **British Journal of Haematology**, v. 184, n.1, p.45-59, Jan. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6310079/>. Acesso em: 03 Nov. 2020.

## ANEXO 1 - Carta de Anuência.



## PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO

Venho por meio deste, solicitar autorização para a realização da pesquisa: “**Linfoma de Hodgkin: esquema terapêutico AVD em pacientes do Médio Paraíba**”, sob minha responsabilidade, conforme folha de rosto para apresentação ao Comitê de Ética em Pesquisa, na empresa ONCOBARRA SANTA CASA DE BARRA MANSA, CNPJ 00.526.284/0001-54. O objetivo é: investigar e analisar sobre o tratamento oncológico nos pacientes com Linfoma de Hodgkin abrangendo os preceitos de promoção de qualidade de vida e os paradigmas que norteiam os processos de cuidados em oncologia.

A coleta de dados será realizada até o período final da orientação acadêmica em 30/06/22, pelos estudantes: Alexandre Henrique de Azevedo Dias; Hugo Oliveira Mantesso; Lijamar de Souza Bastos; Renan Ferreira Figueiredo Barbosa, e será feita através de análise documental de prontuários, conforme metodologia de pesquisa médica primária em estudo clínico observacional retrospectivo de Coorte em revisão sistemática.

Atenciosamente,

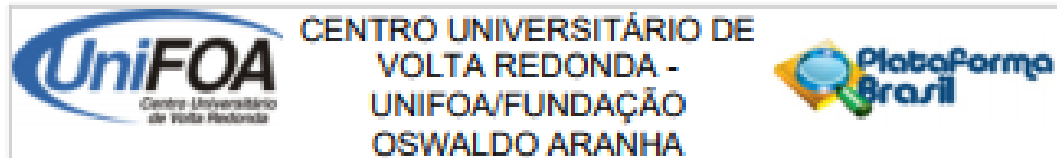
*Sabrina Guimarães Silva*  
Profª Dra Sabrina Guimarães Silva  
Pesquisador Responsável

De acordo em

  
Teresa Cristina Bastos  
Gerente Administrativo  
UNACON 07/04/22

  
Juliana C. Santos  
Hemato-oncóloga  
CRM 28992-4 07/04/22

**ANEXO 2 - Parecer Consubstanciado do CEP do Centro Universitário de Volta Redonda UniFOA/Fundação Oswaldo Aranha.**



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** LINFOMA DE HODGKIN: ESQUEMA TERAPÉUTICO AVD EM PACIENTES DO MÉDIO PARAÍBA

**Pesquisador:** Sabrina Guimarães Silva

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 40457420.7.0000.5237

**Instituição Proponente:** FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.705.001

**Apresentação do Projeto:**

O câncer é uma doença neoplásica com fatores genéticos e ambientais que desencadeiam uma série de mutações e proliferação anormal de

linhagens celulares afetando a progênie clonal. O Linfoma de Hodgkin é uma neoplasia maligna que se origina e se dissemina de forma ordenada

por via linfática – órgãos e tecidos, afetando gânglios, linfonodos, mediastino, sistema imune e vasos linfáticos. O objeto de estudo se assentará nas

respostas ao tratamento do Linfoma de Hodgkin com o protocolo preconizado pelo Ministério da Saúde, de forma completa ABVD

(Doxorubicina/Adriamicina + Bleomicina + Vimblastina + Dacarbazina) e de forma incompleta AVD (Doxorubicina/Adriamicina + Vimblastina +

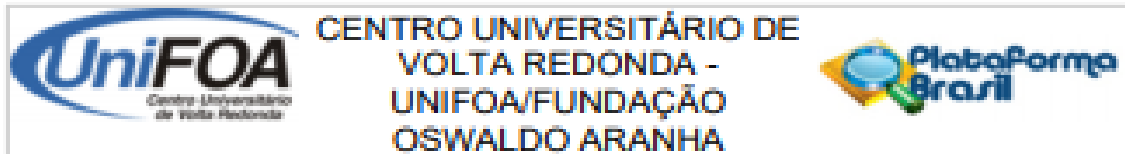
Dacarbazina). E terá como questão norteadora, a prática médica oncológica de aplicabilidade dos quimioterápicos mencionados visando a

integralidade do tratamento e prognósticos compatíveis. A hipótese substantiva sugere a seguinte afirmativa a ser confirmada ou refutada: o

tratamento protocolar incompleto (sem a droga Bleomicina) pode impactar no prognóstico biopsicossocial e clínico do paciente com Linfoma de

Hodgkin. Nessa perspectiva, o objetivo geral da pesquisa refere-se a investigar e analisar sobre o

**Endereço:** Avenida Paulo Eriel Alves Abreu, nº 1325  
**Bairro:** Prédio 03, Sala 05 - Bairro Teta Poças **CEP:** 27.240-560  
**UF:** RJ **Município:** VOLTA REDONDA  
**Telefone:** (24)3340-8400 **Fax:** (24)3340-8404 **E-mail:** cep@foa.org.br



Continuação do Protocolo: 4.755.021

tratamento oncológico nos pacientes com Linfoma

de Hodgkin abrangendo os preceitos de promoção de qualidade de vida e os paradigmas que norteiam os processos de cuidados em oncologia.

Diante desse cenário, a justificativa da pesquisa se fundamentará na perspectiva de reconhecimento prognóstico clínico e biopsicossocial dos

pacientes com Linfoma de Hodgkin relevante à região do Médio Paraíba situada no Estado do Rio de Janeiro. A metodologia utilizada neste projeto

de pesquisa médica primária será o estudo clínico observacional retrospectivo de Coorte em revisão sistemática da série histórica de 2018 a 2019.

Nesse período será investigado o prognóstico dos pacientes submetidos ao tratamento oncológico do Linfoma de Hodgkin no complexo

especializado em tratamento de câncer – Oncobarra anexo à Santa Casa de Barra Mansa, no município de Barra Mansa-RJ. A pesquisa será

realizada por meio de investigação e análise dos prontuários de pacientes com Linfoma de Hodgkin atendidos e acompanhados na Oncobarra.

Ressaltamos o completo sigilo sem mencionar o nome, iniciais abreviadas ou qualquer registro próprio do complexo Oncobarra que identifique o participante da pesquisa.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

##### **Objetivo Primário:**

Nessa perspectiva, o objetivo geral da pesquisa refere-se a investigar e analisar sobre o tratamento oncológico nos pacientes com Linfoma de

Hodgkin abrangendo os preceitos de promoção de qualidade de vida e os paradigmas que norteiam os processos de cuidados em oncologia.

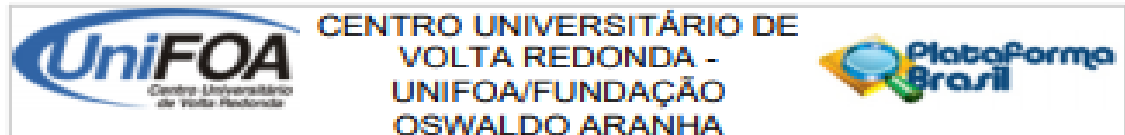
##### **Objetivo Secundário:**

- Identificar e analisar as respostas a nível do prognóstico clínico durante o tratamento de forma parcial ou adaptada devido a inviabilização de uma

droga – Bleomicina;- Identificar as formas de reação ao tratamento oncológico sem a droga Bleomicina na composição protocolar;- Analisar e

discernir os impactos na promoção de qualidade de vida e/ou alívio do sofrimento nos pacientes com Linfoma de Hodgkin sem a droga Bleomicina

**Endereço:** Avenida Paulo Eriel Alves Abrantes, nº 1325  
**Bairro:** Prédio 03, Sala 05 - Bairro Três Poços **CEP:** 27.240-560  
**UF:** RJ **Município:** VOLTA REDONDA  
**Telefone:** (24)3340-8400 **Fax:** (24)3340-8404 **E-mail:** cep@foa.org.br



Continuação do Parecer: 4.795.001

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Não haverá risco, pois a pesquisa consiste em apenas análise de prontuários de pacientes com Linfoma de Hodgkin atendidos e acompanhados na Oncobarra. Ressaltamos o completo sigilo sem mencionar o nome, iniciais abreviadas ou qualquer registro próprio do complexo Oncobarra que identifique o participante da pesquisa.

**Benefícios:**

O presente estudo pode trazer informações importantes para o campo da saúde oncológica, e principalmente na região do médio paraíba.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Retomou devido a inconsistência de alguns documentos na apresentação anterior, que foram corrigidos.

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

Propõe dispensa do TCLE?

Sim

**Justificativa:**

A pesquisa será realizada por meio de investigação e análise dos prontuários de pacientes com Linfoma de Hodgkin atendidos e acompanhados na Oncobarra. Ressaltamos o completo sigilo sem mencionar o nome, iniciais abreviadas ou qualquer registro próprio do complexo Oncobarra que identifique o participante da pesquisa.

**Recomendações:**

Pela aprovação

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

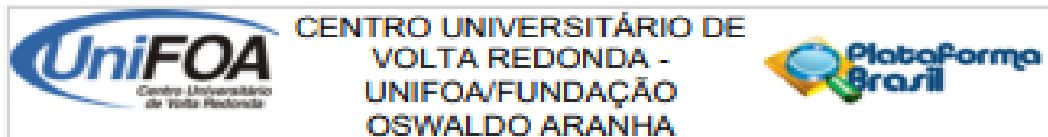
Aprovado

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|----------------|---------|----------|-------|----------|
|----------------|---------|----------|-------|----------|

Endereço: Avenida Paulo Ertel Alves Abrantes, nº 1325  
 Bairro: Prédio 03, Sala 05 - Bairro Três Poços CEP: 27.240-560  
 UF: RJ Município: VOLTA REDONDA  
 Telefone: (24)3340-8400 Fax: (24)3340-8404 E-mail: cep@foa.org.br



Continuação do Parecer: 4.705.001

|   |   |                        |                         |       |
|---|---|------------------------|-------------------------|-------|
| Informações Básicas do Projeto            | PB INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO_1660955.pdf | 14/04/2021<br>19:03:27 |                         | Aceto |
| Outros                                    | carta_de_anuencia.pdf                         | 14/04/2021<br>19:01:54 | Sabrina Guimarães Silva | Aceto |
| Folha de Rosto                            | folha_de_rosto.pdf                            | 14/04/2021<br>19:00:29 | Sabrina Guimarães Silva | Aceto |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_de_pesquisa.docx                      | 09/11/2020<br>17:52:20 | Sabrina Guimarães Silva | Aceto |
| Cronograma                                | Cronograma.docx                               | 09/11/2020<br>17:42:24 | Sabrina Guimarães Silva | Aceto |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

VOLTA REDONDA, 11 de Maio de 2021

Assinado por:

Walter Luiz Moraes Sampaio da Fonseca  
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Paulo Eraldo Alves Abreu, nº 1325  
 Bairro: Prédio 03, Sala 05 - Bairro Tênis Poços CEP: 27.240-000  
 UF: RJ Município: VOLTA REDONDA  
 Telefone: (24)3340-8400 Fax: (24)3340-8404 E-mail: cep@foa.org.br