Hospital Infantil Albert Sabin
Secretaria de Saúde do Ceará

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
Rua Tertuliano Sales 544 – Vila União Fortaleza – Ceará
FoneFax: (85) 3101.4212 – 3101.4283

CHECKLIST

DOCUMENTOS PARA ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Reg. CEP: _____/HIAS **Data da Reunião: _____/_____/_____**

Nível da Pesquisa: _____Instituição:_____

Reg. CONEP _____

Se aprovado por outro CEP nº Reg: _____ Instituição: _____

SIM	NÃO	ESPECIFICAÇÃO
X		**FOLHA DE ROSTO – FR**
X		**PROJETO DE PESQUISA EM PORTUGUÊS**
X		**Antecedentes e justificativa, registro no país de origem, em caso de drogas e dispositivos para a saúde.**
X		**Descrição de material e métodos, casuística, resultados esperados e bibliografia.**
X		**Análise crítica de risco e benefícios**
X		**Responsabilidade do pesquisador, da instituição, do patrocinador.**
X		**Critérios para suspender ou encerrar**
X		**Local de realização das várias etapas**
X		**Infra estrutura necessária e concordância da instituição (Folha de Rosto)**
X		**CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO**
X		**FOLHA DE AUTORIZAÇÃO**
X		**TERMO COMPROMSSO DO PESQUISADOR**
	X	**TERMO FIEL DEPOSITÁRIO**
X		**ORÇAMENTO FINANCEIRO DETALHADO**
	X	**Propriedade das informações**
X		**Características da população (FR campo 10), justificativa de uso de grupos vulneráveis**
X		**Número de sujeitos no local e global (multicêtricos – FR campo 9)**
X		**Descrição de métodos que afetem os sujeitos da pesquisa**
X		**Fontes de material, coleta específica.**

X		**Planos de recrutamento, critérios de inclusão e exclusão**
X		**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**
X		**Como e quem irá obtê-lo**
X		**Descrição de riscos com avaliação de gravidade**
X		**Medidas de proteção de riscos e à confidencialidade**
X		**Previsão de ressarcimento de gastos**
X		**Linguagem acessível**
X		**Justificativa, objetivos e procedimentos**
X		**Desconfortos e riscos**
X		**Benefícios esperados**
X		**Métodos alternativos existentes**
X		**Forma de assistência e responsável (nome e telefone do pesquisador e do CEP)**
X		**Esclarecimentos antes e durante a pesquisa sobre a metodologia**
	X	**Possibilidade de inclusão em grupo controle ou placebo**
X		**Liberdade de recuar ou retirar o consentimento sem penalização**
X		**Garantia de sigilo e privacidade**
X		**Formas de ressarcimento**
X		**Formas de indenização**
X		**CURRÍCULO DO PESQUISADOR PRINCIPAL E ORIENTADOR**
	X	**PESQUISAS CONDUZIDAS DO EXTERIOR OU COM COOPERAÇÃO ESTRANGEIRA**
	X	**Compromisso e vantagens para os sujeitos da pesquisa**
	X	**Compromisso e vantagens para o País**
	X	**Identificação do pesquisador e instituição nacionais co-responsáveis (Folha de Rosto)**
	X	Documento de aprovação por Comitê de Ética no país de origem ou justificativa
	X	**Resposta à necessidade de treinamento de pessoal no Brasil**
	X	Lista dos centros participantes no exterior e no Brasil
X		**PESQUISA COM NOVOS FÁMACOS, VACINAS E TESTES DIAGNÓSTICOS**
X		**Fase atual e demonstração de cumprimento de fases anteriores**
X		**Substância farmacológica – registro no país de origem e situação das pesquisas**
	X	Informação pré-clínica – brochura do pesquisador (BPPFC**)

X		**Informação clínica de fases anteriores**
	X	**Justificativa para uso de placebo ou wash out**
X		**Acesso ao medicamento, se comprovada sua superioridade.**
X		**Declaração do pesquisador de que concorda e seguirá (Folha de Rosto)**
	X	**Justificativa de inclusão de sujeitos sadios**
X		**Formas de recrutamento**

Enviar o protocolo a CONEP para apreciação, acrescentar:

SIM NÃO

		Carta de encaminhamento do CEP institucional
		Documento de aprovação pelo CEP, com parecer consubstanciado

PROJETO DE PESQUISA

TÍTULO:

Ensaio Fase IIa (prova de conceito) de Ácido **Val**próico com **Qui**mioterapia e **R**adioterapia para Pacientes com Glioma **I**ntrínseco Difuso de Ponte na Infância e **A**dolescência - VALQUIRIA

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ
HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN
CENTRO PEDIÁTRICO DO CÂNCER

ÍNDICE

Checklist i

Índice vi

Apresentação vii

Abreviações viii

Resumo x

Summary xi

Anteprojeto 1

- **1. Introdução** 1
- **2. Apresentação do problema e fundamentação teórica** 2
- **3. Justificativa** 6
- **4. Objetivos** 6
  - **4.1 Objetivo principal** 6
  - **4.2 Objetivos secundários** 6
- **5. Metodologia** 7
  - **5.1 Caracterização da pesquisa** 7
  - **5.2 Local e participantes** 7
  - **5.3 Critérios de inclusão e exclusão** 8
  - **5.4 Procedimentos** 8
  - **5.5 Intervenção** 10
  - **5.6 Análise estatística dos resultados** 15
  - **5.7 Tamanho da amostra** 17
  - **5.8 Coleta retrospectiva de dados para compor o grupo controle histórico** 18
- **6. Cronograma de execução do projeto** 19
- **7. Recursos disponíveis** 19
- **8. Orçamento** 19
- **9. Ressarcimento e desistência** 21
- **10. Referências bibliográficas** 21

Anexos I

Termo de consentimento livre e esclarecido II

Termo de Consentimento – Publicação em periódico científico de circulação nacional/internacional III

Avaliação sócio-demográfica - Protocolo da OMS IV

Questionário para coleta de dados específicos sobre a doença oncológica VI

Questionário para coleta de dados sequenciais VII

Escores/escalas de performance status VIII

Fichas de quimioterapia IX

Declaração de riscos e benefícios envolvidos XV

Autorização do Chefe de Serviço XVI

Termo de compromisso do pesquisador XVII

Currículos dos Pesquisadores XVIII

APRESENTAÇÃO

GRANDE ÁREA DO CONHECIMENTO:	**Ciências da Saúde**
ÁREA DO CONHECIMENTO:	**Medicina**
SUB-ÁREA DO CONHECIMENTO:	**Pediatria**
ESPECIALIDADE DO CONHECIMENTO:	**Cancerologia pediátrica**

EQUIPE EXECUTORA E ATRIBUIÇÕES:

Francisco Hélder Cavalcante Félix

Médico Cancerologista Pediátrico do CPC-HIAS – Centro pediátrico do Câncer do Hospital Infantil Albert Sabin, Mestre em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará

Coordenador do estudo, desenho do estudo, médico assistente dos pacientes, análise estatística

Juvenia Bezerra Fontenele

Professora da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, Doutora em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará

Desenho do estudo, revisão bibliográfica, farmacologia do tratamento

ABREVIAÇÕES

AFT - modelo de tempo de falha acelerado

CCNU - *N*-(2-cloroetil)-*N'*-ciclohexil-*N*-nitrosourea (lomustina)

CDDP - cis-diaminodicloroplatina(II) (cisplatina)

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CLIA - *chemiluminescence immuno assay* (ensaio de quimioluminescência)

CNES - Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde

CNS - Conselho Nacional de Saúde

COG - Children's Oncology Group

CPC - Centro Pediátrico do Câncer

DAE - drogas antiepilépticas

DAENI - drogas antiepilépticas não indutoras de enzimas hepáticas

DE - doença estável

DICOM - *Digital Imaging and Communications in Medicine* (comunicação de imagens digitais em medicina)

DIPG - gliomas intrínsecos difusos da ponte

DP - doença progressiva

EEG - eletroencefalograma

EORTC- European Organisation for Research and Treatment of Cancer

FLAIR - Fluid Attenuation Inversion Recovery

FMH - *Fertigkeitenskala Münster-Heidelberg* (Escala de habilidades de Münster-Heidelberg)

G-CSF - *granulocyte colony-stimulating factor* (fator estimulador de colônias de granulócitos)

GABA - ácido gama-amino-butírico

GCS - *Glasgow Coma Scale* (Escala de coma de Glasgow)

GPOH - *Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie* (Sociedade de Oncologia e Hematologia Pediátrica)

HDAC - histona deacetilase

HIAS - Hospital Infantil Albert Sabin

HIT-GBM-C/D - *Hirntumoren-hochmaligne Gliome*, terceiro e quarto (C e D) protocolos de tratamento de gliomas malignos do GPOH.

IC95% - intervalo de confiança 95%

ICRU - International Comission on Radiation Units and Measurements

IFO - ifosfamida

INR - *international normalized ratio* (índice internacional normalizado)

IV - intra-venoso

LPPS - *Lansky Play Performance Scale* (Escala de performance de Lasnky)

NCIC - National Cancer Institute of Canada

OMS - Organização Mundial de Saúde

PedsQL™ - *Pediatric Quality of Life* (Qualidade de Vida em Pediatria)

RANO - *Response Assessment in Neuro-oncology* (avaliação de resposta em neuro-oncologia)

RC - resposta completa

RNM - ressonância nuclear magnética

RP - resposta parcial

SG - sobrevida global

SLE - sobrevida livre de eventos

SLP - sobrevida livre de progressão

TC - tomografia computadorizada

TGO (AST) - transaminase glutâmico oxalacética, aspartato aminotransferase

TGP (ALT) - transaminase glutâmico pirúvica, alanina aminotransferase

UNACON - Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia

UTIP - Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

VCR - sulfato de vincristina

VO - via oral

VP-16 - fosfato de etopósido

VPA - ácido valpróico; valproato de sódio

RESUMO

O tratamento de pacientes pediátricos com gliomas intrínsecos difusos da ponte (DIPG) ainda associa-se com resultados insatisfatórios. Praticamente não existem pacientes com esta doença com sobrevivência prolongada. O ácido valpróico (valproato de sódio - VPA) é utilizado para o tratamento de convulsões em pacientes com tumores cerebrais. Comparamos a sobrevida dos pacientes tratados com valproato com um controle histórico não tratado. Comparando a sobrevida global e livre de eventos em pacientes com DIPG, encontramos uma diferença estatisticamente significativa em favor daqueles que fizeram a profilaxia com VPA. Esse resultado positivo nos levou a planejar um ensaio clínico prospectivo avaliando a sobrevida de pacientes com DIPG tratados com VPA associado à radioterapia e quimioterapia, comparando com um grupo controle histórico tratado com radioquimioterapia apenas. O objetivo principal é avaliar a sobreviva global (SG) em 12 e 24 meses de pacientes com diagnóstico de glioma intrínseco difuso da ponte tratados com uma combinação de radioquimioterapia e ácido valpróico. Os objetivos secundários são comparar a SG em 12 e 24 meses com os valores relatados pelo GPOH no ensaio HIT-GBM-C para tumores pontinos, comparar a curva de SG e SLP dos pacientes com as curvas de sobrevida dos pacientes do grupo histórico do nosso serviço, tratados com radioterapia e com uma combinação de tratamento adjuvante diferente do tratamento deste estudo, além de comparar a curva de SG e SLP dos pacientes com as curvas de sobrevida dos pacientes descritos num ensaio clínico realizado com crianças brasileiras portadoras de DIPG. Além destes, estão previstas avaliações de resposta radiológica, qualidade de vida e toxicidade. A pesquisa será desenvolvida no Hospital Infantil Albert Sabin e em seu anexo Centro Pediátrico do Câncer, incluindo pacientes de 0-18 anos, diagnosticados com DIPG. Usando as informações prévias disponíveis, o número mínimo necessário de pacientes para o grupo experimental (num desenho 1:2) será de 16 pacientes. Espera-se que sejam necessários 2 anos para recrutar esta amostra.

SUMMARY

The treatment of pediatric patients with diffuse intrinsic pontine gliomas (DIPG) is still associated with unsatisfactory results. Virtually no patients with this disease have prolonged survival. Valproic acid (sodium valproate - VPA) is used for the treatment of seizures in patients with brain tumors. We compared the survival of patients treated with valproate with a historical untreated control. Comparing the overall and event-free survival in patients with DIPG, we found a statistically significant difference in favor of those who did seizure prophylaxis with VPA. This reassuring result led us to plan a prospective clinical trial evaluating survival in patients with DIPG treated with VPA associated with radiation and chemotherapy, compared with a historical control group treated with chemoradiation alone. The main objective is to evaluate the overall survive at 12 and 24 months in patients with diffuse intrinsic pontine glioma treated with a combination of chemoradiation and valproic acid. The secondary objectives are to compare the 12 and 24-months overall survival with those reported by GPOH in the trial HIT- GBM-C for pontine tumors; compare overall survival and progression-free survival of patients with survival curves of patients in the historical group of our service, treated with radiotherapy and a different combination treatment and to compare the overall survival and progression-free survival of patients with survival curves of the patients described in a clinical trial with Brazilian children with DIPG. In addition, evaluations of radiological response, toxicity and quality of life will be performed. The research will be hosted in Hospital Infantil Albert Sabin and its Pediatric Cancer Center unit, including patients aged 0-18 years, diagnosed with DIPG. Using the prior information available, the required minimum number of patients for the experimental group (1:2 design) is 16 patients. It is expected that 2 years will be required to recruit this sample.

Anteprojeto para Pesquisa em Cancerologia Pediátrica envolvendo Seres Humanos

1.Introdução

O tratamento de pacientes pediátricos com gliomas intrínsecos difusos da ponte (DIPG) ainda associa-se com resultados insatisfatórios. Apesar de um esforço considerável em pesquisa clínica voltada para estes pacientes, os resultados permanecem como eram anos atrás [Jenkin, 1987]. Tipicamente, menos de 5% dos pacientes com esta doença sobrevivem além de 2 anos após o diagnóstico. Praticamente não existem pacientes com esta doença com sobrevivência prolongada. [Hargrave, 2006].

O ácido valpróico (valproato de sódio - VPA) é utilizado para o tratamento de convulsões em pacientes com tumores cerebrais [Wells, 2012]. Em contraste com os fármacos ou drogas antiepilépticas (DAE) que podem modificar o metabolismo hepático de drogas por indução de enzimas hepáticas, como o fenobarbital e fenitoína, ele é uma droga antiepiléptica não indutora enzimática (DAENI) e tem pouca interação com a quimioterapia. A Profilaxia anticonvulsivante em pacientes com tumores cerebrais tem sido controversa [Wells, 2012]. No entanto, uma recente metanálise concluiu que a evidência é neutra em relação a isso e a decisão de iniciar um medicamento antiepiléptico para profilaxia de crises em pacientes pediátricos com tumor cerebral é em última análise, guiada pela avaliação criteriosa de fatores de risco individuais [Tremont-Lukats, 2008]. Recentemente, sugeriu-se que o VPA pode ser uma das drogas de escolha para tratar crises epilépticas em crianças com tumores cerebrais [Wells, 2012].

Devido a particularidades locais de nossos pacientes, nós escolhemos realizar o tratamento profilático com DAE para pacientes com tumor cerebral [Felix, 2011], a partir de 2007. O ácido valpróico foi escolhido por ser uma DAENI. Esse tratamento profilático foi proposto devido à vulnerabilidade social dos pacientes e a cobertura inadequada de serviços médicos de urgência para a maioria destes pacientes. Como parte do estudo retrospectivo realizado pelo projeto **"AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DE TUMORES CEREBRAIS PEDIÁTRICOS NO HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN ENTRE 2007-2010",** investigamos a possível proteção contra crises epilépticas novas após o início da profilaxia com VPA. Comparando-se com a incidência de crises convulsivas em pacientes que não haviam feito a profilaxia, nossos resultados

mostram que o uso profilático do VPA não conferiu proteção aos pacientes tratados. Estes dados estão em fase final de análise e redação para serem enviados para publicação. Devido a isso, recentemente paramos de recomendar a profilaxia de crises epilépticas com VPA para nossos pacientes.

Após o início da profilaxia observou-se uma tendência de melhor sobrevida em um subconjunto de nossos pacientes. A fim de estudar a possível influência do valproato na sobrevivência de pacientes pediátricos com tumor cerebral em nosso centro iniciamos um estudo observacional retrospectivo, com o grupo de pacientes diagnosticado entre 2000 e 2010. Comparamos a sobrevida dos pacientes tratados com valproato com um controle histórico não tratado. Comparando a sobrevida global e livre de eventos em pacientes com DIPG, encontramos uma diferença estatisticamente significativa em favor daqueles que fizeram a profilaxia com VPA. Usando um modelo de tempo de falha acelerado (*accelerated failure time*), determinamos uma diferença estatisticamente significante entre a sobrevida livre de progressão do grupo tratado e o controle histórico (medianas 9,5 e 6,5 meses, respectivamente; razão de chance igual a 0,54 com IC95% de 0,33 a 0,87; $p<0,05$). A sobrevida global também mostrou uma diferença estatisticamente significante (medianas 13,4 e 7,8 meses; razão de chance igual a 0,6 com IC95% de 0,37 a 0,99; $p<0,05$). Estes resultados foram aceitos para publicação [Félix, 2013a].

Esse resultado positivo nos levou a planejar um ensaio clínico prospectivo avaliando a sobrevida de pacientes com DIPG tratados com VPA associado à radioterapia e quimioterapia, comparando com um grupo controle histórico tratado com radioquimioterapia apenas. Se a influência do valproato na sobrevida destes pacientes for confirmada, será a primeira vez em 40 anos que um tratamento farmacológico demonstra eficácia no tratamento de pacientes com DIPG.

2. Apresentação do problema e fundamentação teórica

A sobrevida livre de progressão (SLP) e global de pacientes com DIPG tratados com estratégias padrão e mesmo drogas investigacionais tem sido desapontadora. Em ensaios relatados, o tempo médio de progressão variou de 5 a 8,8 meses, sem uma tendência clara para a melhoria ao longo do tempo, e a sobrevida global (SG) variou de 7 a 16 meses (8 a 11 meses avaliando apenas os estudos para os quais critérios clínicos e radiológicos de elegibilidade foram especificados) [Hargrave, 2006]. Nenhuma quimioterapia tem se mostrado eficaz em pacientes com DIPG e não existe um tratamento recomendado para este grupo de pacientes além de radioterapia com intenção paliativa [Chassot, 2012].

Nossa hipótese é que a profilaxia de convulsões com ácido valpróico poderia ter sido pelo menos parcialmente responsável pelo efeito observado de prolongamento da sobrevida. Adultos e crianças com tumor cerebral que receberam o tratamento padrão e usaram valproato como anticonvulsivante mostraram melhor resposta ou sobrevivência em outros estudos [Oberndofer, 2005; Masoudi, 2008]. Ainda não está claro se o valproato tem uma atividade antitumoral intrínseca [Oberndofer, 2005]. Ele poderia inibir enzimas hepáticas microssomais, levando a maiores concentrações plasmáticas de agentes quimioterápicos [Oberndofer, 2005], mas esse efeito muitas vezes precisa de doses elevadas e é improvável que tenha impacto clínico. Recentemente, a administração de valproato em crianças com tumor cerebral previamente tratadas mostrou ser segura [Wolff, 2008]. O ácido valpróico possui propriedades moduladoras epigenéticas através da inibição das enzimas histona deacetilases (HDAC). Bloqueando a deacetilação de histonas leva ao silenciamento de um grande número de genes celulares. Dados pré-clínicos e clínicos tem demonstrado que o valproato inibe o crescimento de tumores e tem atividade contra um número variado de modelos animais de tumores e cânceres humanos [Santini, 2007]. Propriedades antiangiogénicas, secundárias às suas propriedades inibidoras de HDAC podem ser um dos mecanismos da ação antiproliferativa *in vivo* de valproato em modelos de tumores em animais [Michaelis, 2004]. Numa publicação recente, Weller *et al* reavaliaram os dados do ensaio clínico EORTC/NCIC de temozolomida para pacientes com glioblastoma. Eles mostraram que os doentes tratados com temozolomida e radioterapia, bem como com o ácido valpróico, tiveram uma significativa vantagem de sobrevivência [Weller, 2011]. Um outro estudo retrospectivo de um único centro e meta-análise de dados publicados também confirmou uma vantagem de sobrevivência estatisticamente significativa em pacientes com glioblastoma recentemente diagnosticado tratados com valproato [Guthrie, 2012]. Em contraste, recentemente publicamos evidência que mostra a falha do valproato em aumentar a sobrevivência em crianças com tumores cerebrais malignos [Felix, 2013b].

Em nossa avaliação retrospectiva, a SLP e a SG foram maiores no grupo que recebeu VPA. Estes resultados foram comparados com um teste paramétrico univariado. Os testes não paramétricos, tais como o teste de log-rank, são populares para avaliar dados com censura, porque não é preciso fazer suposições sobre a distribuição estatística do resultado. Em contraste, quando se utiliza um teste paramétrico, deve-se supor que o resultado segue uma distribuição conhecida. No entanto, é preciso ter certeza sobre este pressuposto. A premissa subjacente para o modelo de tempo

de falha acelerado (AFT) é que o efeito das covariáveis é multiplicativa (proporcional) com respeito ao tempo de sobrevivência. O factor multiplicativo é conhecido como fator de aceleração, e é o ponto mais importante da estimativa do modelo, equivalendo à razão de risco em modelos não-paramétricos [Kleinbaum, 2005].

A escolha de desfechos para a avaliação da eficácia terapêutica em tumores cerebrais muitas vezes dá origem a controvérsia. Como regra de ouro, em estudos de terapia com intenção curativa a sobrevida global é o padrão principal. Em estudos de tratamentos paliativos, o objetivo é prolongar a SG, mantendo ou melhorando a qualidade de vida. No entanto, na avaliação inicial de medicamentos para o tratamento de tumores cerebrais, os desfechos substitutos (*surrogate end-points*) têm sido utilizados com freqüência cada vez maior. O uso de desfechos substitutos bem estabelecidos mostra benefícios clínicos e acelera o esforço de desenvolvimento de medicamentos [Brandes, 2012]. A sobrevida livre de progressão (SLP) é um desfecho substituto popular, validado para ensaios de fase II de gliomas de alto grau. A SLP é difícil de avaliar em pacientes com DIPG, mas a sua utilidade como desfecho substituto foi demonstrada [Hargrave, 2008]. A progressão é definida por diferentes critérios em diferentes ensaios clínicos de doentes com DIPG [Hargrave, 2006], e isto pode modificar os resultados. A fim de evitar confusão com pseudoresposta, pseudoprogressão, e porque as avaliações radiológicas são difíceis em pacientes com DIPG, temos usado uma definição de progressão clínico-radiológica. A evolução clínica é registrada como um evento, mas a progressão radiológica é registrado como evento somente se correlacionada com piora clínica. Além disso, a deterioração clínica devido a causas reversíveis (por exemplo, hidrocefalia), não é registrada como evento.

O Children's Oncology Group (COG), grupo cooperativo que reúne América do Norte, Austrália e Nova Zelândia, realizou um ensaio fase I de VPA em crianças com tumores cerebrais. A administração crônica oral de 10-20mg/kg/dia de valproato para crianças pode alcançar concentrações plasmáticas terapêuticas sustentadas [Su, 2011]. Atualmente, ensaios clínicos estão investigando o uso de ácido valpróico isoladamente ou associado com quimioterapia para crianças com tumores cerebrais (NCT01861990, NCT00879437, NCT00107458, NCT00513162). Estes ensaios utilizam diferentes doses e esquemas de administração.

Entre setembro de 2002 e novembro de 2013, 57 pacientes foram diagnosticados com DIPG em nosso centro hospitalar. A mediana de sobreviva global (10 meses, IC95% 7,3-13,8) e livre de progressão (7 meses, IC95% 6,2-9,5) de todo o grupo estão dentro dos valores encontrados na

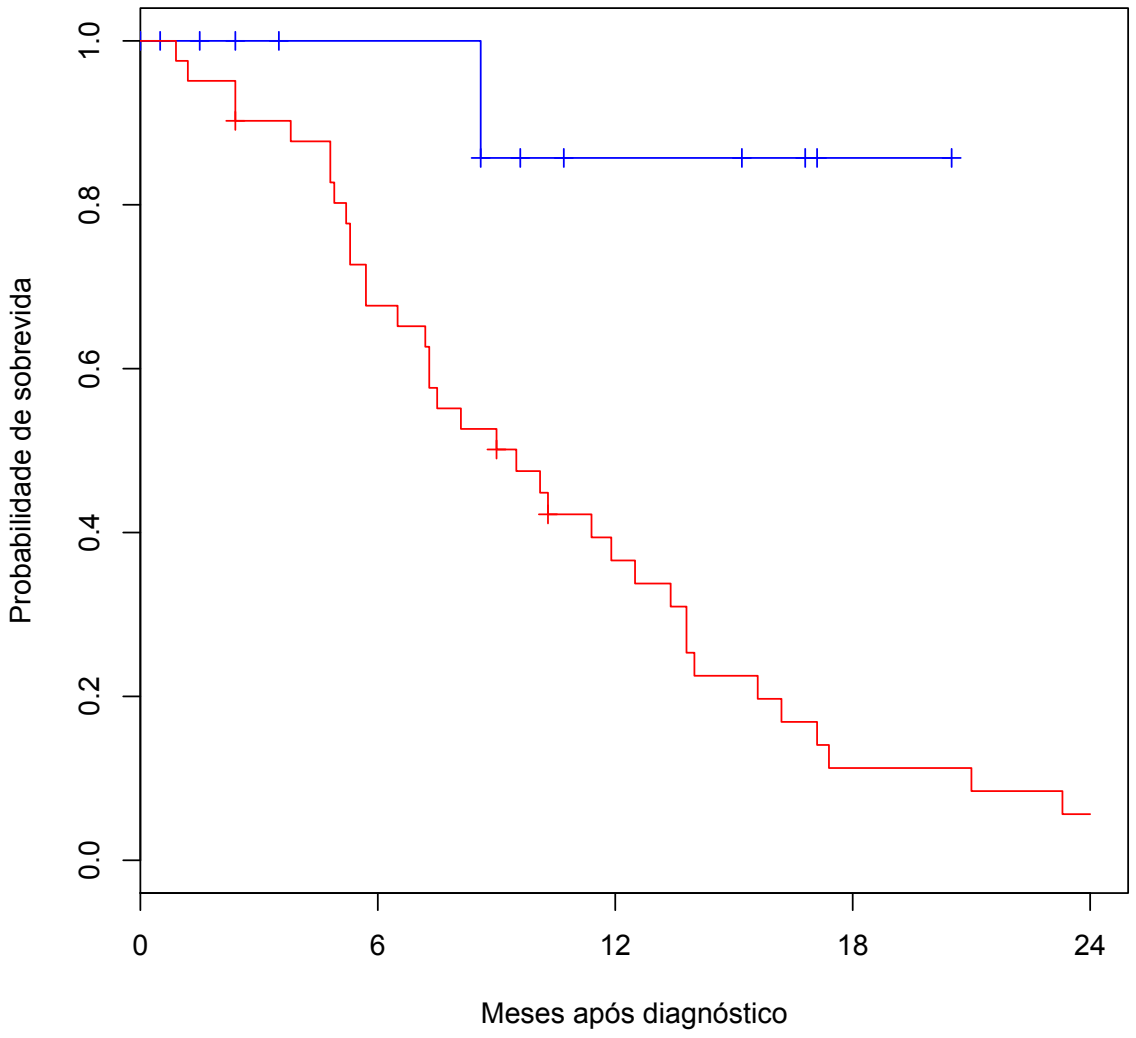

Figura 1: curvas de sobrevida global de pacientes com DIPG diagnosticados no HIAS entre 2000 e 2013. Em vermelho: pacientes tratados com esquemas de quimioterapia do COG. Em azul: pacientes tratados com protocolo adaptado do HIT.

literatura científica. Destes pacientes, 42 fizeram radioterapia (SG = 12 m e SLP = 9 m), enquanto 53 receberam quimioterapia (SG = 10 m e SLP = 7 m). Do total, 40 pacientes receberam ácido valpróico profilático desde o diagnóstico (SG = 12 m e SLP = 9 m). Uma comparação univariada (teste de log-rank) mostrou que tanto a radioterapia (pelo menos 40 Gy) quanto a quimioterapia correlacionaram-se com maior SG e SLP ($p < 0{,}001$). Já a profilaxia com VPA correlacionou-se com melhor SLP ($p < 0{,}001$) e uma SG algo melhor ($p < 0{,}05$). Três protocolos de quimioterapia foram utilizados para tratar os pacientes com DIPG. Um protocolo com doses semanais de carboplatina e vincristina, adaptado do protocolo A9952 do COG [Ater, 2012] para tratamento de

glioma de baixo grau (37 pacientes), um protocolo de temozolomida em ciclos mensais após a RT [Cohen, 2011], adaptado do ensaio ACNS0126 (4 pacientes) e um protocolo com ciclos de cisplatina, vincristina, ifosfamida e etoposido durante a RT e manutenção com prednisona, adaptado do HIT-GBM-C/D [Wolff, 2010a; Wolff, 2011] (12 pacientes). Embora o número de pacientes tratados com o segundo esquema tenha sido muito pequeno, prejudicando o poder estatístico de qualquer comparação, foi possível identificar uma grande vantagem de sobrevida nos pacientes que utilizaram o HIT adaptado (SG em 12 meses de 86%, contra 37% dos outros pacientes combinados, $p<0,005$, figura 1). Ajustando um modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox, tanto a radioterapia (HR = 0,1; IC95% = 0,04-0,3; $p<0,001$) quanto a quimioterapia adaptada do HIT (HR = 0,05; IC95% = 0,006-0,36; $p<0,005$) mostraram prolongar a SG. Uma vez que quase todos os pacientes que receberam o protocolo adaptado do HIT também receberam VPA, torna-se impossível separar os efeitos dos dois componentes do tratamento na sobrevida.

3.Justificativa

O resultado dos protocolos HIT-GBM-C e HIT-GBM-D, do Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (Sociedade de Oncologia e Hematologia Pediátrica - GPOH), grupo cooperativo de língua germânica, não foi diferente da literatura internacional sobre DIPG. Os 37 pacientes com tumores pontinos recrutados no HIT-GBM-C tiveram mediana de SG de 13,6 meses (IC95% 10-16,7) e mediana de SLP de 5 meses (IC95% 3-6,4). No protocolo HIT-GBM-C, os pacientes receberiam valproato após o final da radioquimioterapia, porém não durante [Wolff, 2010a]. No entanto, a maioria dos pacientes (27 de 37) não chegou ao fim do protocolo, devido à progressão da doença. Já no piloto do HIT-GBM-D, 7 de 30 pacientes tinham tumores pontinos, e estes tiveram uma SLP algo superior (7 meses), porém ainda dentro dos relatos da literatura [Wolff, 2011]. Nosso relato aceito para publicação, que incluiu 13 pacientes com DIPG tratados com o esquema do COG e VPA, mostrou SG (13,4 meses) e SLP (9,5 meses) superiores [Felix, 2013a]. Este resultado e a inesperadamente boa sobrevida dos pacientes tratados com o esquema HIT e VPA concomitante nos levam a crer que a adição de VPA durante a radioquimioterapia foi a responsável pelo aumento da sobrevida dos pacientes. A fim de testar esta hipótese, idealizamos um ensaio clínico aberto, não controlado, utilizando a combinação entre a radioquimioterapia adaptada a partir do protocolo HIT-GBM-D e ácido valpróico oral.

4.Objetivos

4.1.Objetivo principal:

Avaliar a sobreviva global em 12 e 24 meses de pacientes com diagnóstico de glioma pontino intrínseco difuso tratados com uma combinação de radioquimioterapia e ácido valpróico.

4.2.Objetivos secundários:

Comparar a SG em 12 e 24 meses com os valores relatados pelo GPOH no ensaio HIT-GBM-C para tumores pontinos.

Comparar a curva de SG e SLP dos pacientes com as curvas de sobrevida dos pacientes do grupo histórico do nosso serviço, tratados com radioterapia e com uma combinação de tratamento adjuvante diferente do tratamento deste estudo.

Comparar a curva de SG e SLP dos pacientes com as curvas de sobrevida dos pacientes descritos num ensaio clínico realizado com crianças brasileiras portadoras de DIPG [Broniscer, 2000].

Avaliar a resposta radiológica 2 meses após a radioterapia destes pacientes.

Avaliar a sobreviva livre de progressão em 6 meses destes pacientes.

Avaliar a qualidade de vida ao final do tratamento da doença.

Avaliar a toxicidade do tratamento, de acordo com os critérios comuns de toxicidade [Saad, 2002].

5.Metodologia

5.1.Caracterização da pesquisa:

Será realizado um estudo experimental, prospectivo, não randomizado, aberto, fase II piloto, para avaliar inicialmente a resposta de pacientes pediátricos portadores de gliomas pontinos intrínsecos difusos ao tratamento com radioquimioterapia associada a ácido valpróico oral.

5.2 Local e participantes:

A pesquisa será desenvolvida no Hospital Infantil Albert Sabin e em seu anexo Centro Pediátrico do Câncer, especialmente no setor de atendimento ambulatorial do CPC, na enfermaria do CPC e na UTIP do CPC. Pacientes em outros setores do hospital podem ser recrutados, mas preferencialmente serão transferidos para as unidades citadas. Será utilizada amostragem por acessibilidade, onde, conforme Gil (2008), “[...] o pesquisador seleciona os elementos a que tem acesso, admitindo que estes possam de alguma forma, representar o universo”. A amostra será constituída por pacientes diagnosticados por demanda espontânea.

O Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) é uma instituição hospitalar da administração direta da saúde da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, habilitado como unidade de assistência de alta complexidade em neurologia/neurocirurgia, UNACON exclusiva de oncologia pediátrica, UTI pediátrica nível II e hospital de ensino, nível de atenção de alta complexidade, atendendo pelo SUS (fonte: CNES – cnes.datasus.gov.br). O Centro Pediátrico do Câncer é o anexo do HIAS onde o tratamento oncológico clínico é realizado, contando ainda com equipe multiprofissional de atenção às crianças com câncer. Tem 22 leitos de internação em enfermaria (2 isolamentos), 06 leitos de UTIP, e 5 consultórios para atendimento ambulatorial. O ambulatório e a enfermaria contam com material para atendimento às urgências e emergências, incluindo carrinho de emergência completo com drogas e equipamento para reanimação. O CPC conta com plantão médico 24h por dia. O atendimento aos pacientes se dará preferencialmente no CPC (ambulatório, enfermaria, UTIP), exceto se o paciente estiver internado em outra unidade do HIAS e não puder ser transferido de leito.

5.3.Critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de inclusão.

A. Pacientes entre 0 e 18 anos que receberam diagnóstico de DIPG comprovado por imagem.

B. Ausência de sangramento cerebral agudo. Inclui hematoma subdural, sangramento intraparenquimatoso e subaracnóideo.

C. Ausência de tratamento anterior por quimioterapia ou radioterapia.

Critérios de exclusão.

A. História de trauma craniano recente.

B. Coma com sinais de herniação.

C. Coagulopatia (plaquetas < 50000/mm^3, INR>1,8).

D. Uso anterior recente de ácido valpróico.

E. Uso de outras drogas anticonvulsivantes.

5.4.Procedimentos

Os participantes serão informados sobre o protocolo de estudo e esclarecidos sobre o objetivo do trabalho. Todos os responsáveis legais dos indivíduos envolvidos no estudo assinarão Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para sua participação na pesquisa. Será respeitada a autonomia do participante da pesquisa, garantia do seu anonimato, assegurando sua privacidade

quanto a dados confidenciais, como rege Resolução CNS nº 466/12 e a Norma Operacional 001/2013 do Conselho Nacional de Saúde. Para sua realização, o estudo será submetido à apreciação e aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do HIAS.

O pesquisador responsável pelas avaliações será devidamente treinado e capacitado para realização das avaliações. Após este treinamento, será iniciado o recrutamento da amostra, com identificação dos pacientes admitidos. Serão realizadas avaliações sócio-demográfica e clínica, para verificação dos dados sócio-demográficos e do nível de comprometimento neurológico dos participantes.

Posteriomente, os sujeitos inseridos no estudo serão submetidos à intervenção terapêutica. Os instrumentos e avaliações a serem utilizados compreendem:

- Avaliação Sócio-demográfica: Será aplicada aos participantes uma ficha padrão contendo questões relacionadas às características sócio-demográficas, como escolaridade, nível sócio-econômico, idade, sexo, raça, estado civil, dentre outras, obtidas através de entrevista estruturada, baseada no protocolo da Organização Mundial de Saúde (OMS) (ANEXO).
- Avaliação Clínica Inicial: Os pacientes serão submetidos a uma avaliação inicial através da "Pediatric Quality of Life™ (PedsQL™) Brain Tumor Module", a qual consiste em um instrumento multidimensional, desenvolvido por Varni et al. [Palmer, 2007] para avaliar o impacto da doença e do tratamento na qualidade de vida de indivíduos acometidos por neoplasias infantis. Foi elaborado em versões destinadas aos indivíduos nas faixas etárias 5-7, 8-12 e 10-18 anos e aos responsáveis por indivíduos na faixa etária de 2-4, 5-7, 8-12 e 10-18 anos. Crianças de 2 a 4 anos não respondem ao instrumento. Estruturalmente é composto por 24 itens distribuídos em 6 subescalas: dificuldades cognitivas (7 itens), dor e ferimentos (3 itens), movimento e equilíbrio (3 itens), ansiedade frente aos procedimentos (3 itens), náusea (5 itens) e preocupações (3 itens). A escala é constituída por 5 opções de resposta, tipo "Likert": "nunca", "quase nunca", "algumas vezes", "muitas vezes", "quase sempre" (correspondendo a escores de 100, 75, 50, 25, 0). Para as versões adaptadas às crianças de 5 a 7 anos, foram elaboradas apenas 3 opções de resposta: "nunca", "algumas vezes", "quase sempre" (100, 50, 0) e é utilizada uma Escala de Faces. Quanto à interpretação da escala, escores mais altos indicam níveis menores de dificuldades relacionadas à doença e/ou tratamento. A utilização e validação lingüística desse instrumento é controlada pela "Mapi Research Institute".

- Dados complementares serão somados a esta avaliação clínica, como escala modificada de Lansky (LPPS), para pacientes até 16 anos, ou de Karnofsky [Lansky, 1987], para pacientes mais velhos, escala de coma de Glasgow pediátrica (GCS) ou de Ramsay [Nassar, 2008], bem como resultados de exames diagnósticos e fatores de risco presentes (monitorização da pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura corpórea, outros). O diagnóstico da patologia será feito através de avaliação da imagem de ressonância nuclear magnética. Os critérios para diagnóstico são: tumor centrado na ponte, extensão tumoral maior que 50% da área transversal da ponte, e ausência de captação intensa de contraste (captação anelar é permitida).
- A Fertigkeitenskala Münster-Heidelberg (FMH) é uma medida quantitativa dicotômica de 56 itens do estado de saúde, divididos em seis domínios, "locomoção", "alimentação", "higiene", "independência", "comunicação" e "leitura, escrita e cálculo". O número de respostas sim é transformado em percentis dependentes da idade. Este instrumento nunca foi validado para o português, mas foi utilizado para medir a qualidade de vida em um ensaio clínico que incluiu pacientes com DIPG (Wolff, 2010b). Será usada a partir de uma livre tradução da equipe deste ensaio, como complementação da PedsQL™.
- Avaliação Clínica Sequencial: Os pacientes serão submetidos a uma avaliação neurológica posterior através da escala LPPS ou Karnofsky, a cada 30 dias após o início do tratamento. A pontuação da escala PedsQL™ e FMH será obtida 6, 12 e 24 meses após o diagnóstico.
- Avaliação por Imagem: imagens por ressonância nuclear magnética (RNM) de crãnio contrastadas serão realizadas na entrada do estudo (diagnóstico), e a cada 2 meses após o diagnóstico. As imagens serão armazenadas em formato eletrônico (DICOM).
- Avaliação laboratorial: exames laboratoriais (hemograma, glicemia, eletrólitos, função renal, função hepática, coagulograma) serão realizados na admissão do paciente no estudo e repetidos de acordo com o necessário para o protocolo de quimioterapia ou a critério médico.

5.5.Intervenção:

Droga oral: ácido valpróico (valproato de sódio, ácido 2-propilpentanóico, ATC N03AG01, CAS 99-66-1, fármaco com efeito GABAérgico indireto usado como antiepiléptico (com registro na ANVISA para uso em adultos e crianças). Apresentação: xarope contendo 250mg em 5 ml, comprimidos de 500 mg. Fonte: farmácia hospitalar do HIAS.

Os pacientes serão tratados a partir da entrada no estudo com dose inicial de 15 mg/kg/dia, dividida a cada 8h, de VPA. A concentração sérica será dosada em laboratório de apoio do HIAS, através de quimioluminescência (CLIA), uma, duas e três semanas após o início do tratamento com VPA e a dose será modificada, entre 10 e 20 mg/kg/dia, a fim de atingir uma concentração sérica entre 75 e 100 mcg/ml.

Protocolo de quimioterapia: adaptado do HIT-GBM-D do GPOH. O texto a seguir baseia-se parcialmente na livre tradução, com adaptações, para o português do texto do protocolo HIT-GBM-D [Wolff, 2010c].

Radioquimioterapia simultânea.

Resumo geral: a radioterapia fracionada convencional deve iniciar em 14 dias até no máximo quatro semanas após o diagnóstico radiológico,. Simultaneamente à radioterapia convencional dois ciclos de quimioterapia são administrados.

Se existir atraso no início da irradiação, vincristina semanal (1,5 mg/m^2 , máximo 2 mg, uma vez por semana) deve ser administrada. O número total de seis doses de vincristina não deve ser ultrapassado até terminar radioterapia.

Ciclo 1 : PEV (dia 1-5)

Cisplatina (CDDP), perfusão durante 1 hora, 20 mg/m^2/dia, nos dias D1-5.

Etoposido (VP16), infusão em 2 h ou mais, 100 mg/m^2/dia, nos dias D1-3.

Vincristina (VCR), injeção IV, 1,5 mg/m^2 (máximo de 2 mg), dia D5.

Intervalo:

Vincristina semanal durante a irradiação até o 2 º ciclo: injecção IV de 1,5 mg/m^2 (max. 2 mg), nos dias D12, 19, 26, (33).

Ciclo 2: PEIV (Inicia sete dias antes de terminar a radioterapia)

Ifosfamida (IFO), perfusão durante 1 hora, 1,5 g/m^2/dia, dias D1-5.

Cisplatina (CDDP), infusão por 1h, 20 mg/m2/dia, dias D1-5.

Etoposido (VP16), infusão em 2 h ou mais, 100 mg/m^2/dia, nos dias D1-3.

Vincristina (VCR), injeção IV, 1,5 mg/m^2 (máximo de 2 mg), dia D5.

Para evitar a interacção entre a cisplatina e o mesna, o segundo ciclo deve começar com cisplatina e continuar com etoposido. Isto deve maximizar o intervalo entre a infusão de cisplatina, e a infusão de ifosfamida e o primeiro bolus de mesna. Dois outros bolus de mesna seguem-se após

4 e 8 horas. A cisplatina é administrada com uma dose de 20 mg/m^2 em combinação com manitol para forçar a diurese como uma infusão ao longo de uma hora.

Durante toda a quimioterapia, é recomendado cotrimoxazol como profilaxia de pneumonia por *Pneumocystis carinii*.

Antes de iniciar a radioquimioterapia: somente iniciar se preencher os critérios especificados (tabela 1).

Critérios	Recomendação
leucócitos > 2 000/µl e trombócitos > 100 000/µl	Radioquimioterapia simultânea
leucócitos 1 500/µl - 2 000/µl ou trombócitos 50 000 - 100 000/µl	100% da dose de radioterapia, 66% da dose de quimioterapia
leucócitos 1 000/µl - 1 500/µl trombócitos 30 000 - 50 000/µl	100% da dose de quimioterapia radioterapia: começar uma semana mais tarde
leucócitos < 1000/µl ou trombócitos < 30 000/µl	Adiar a radioterapia e a quimioterapia por uma semana

Tabela 1: critérios para iniciar a radioquimioterapia.

Crises epilépticas durante a semana anterior ao início do protocolo: iniciar a radioterapia, cisplatina, etoposido e terapia antiepiléptica; adiar a vincristina por uma semana.

Em caso de constipação grave, adiar vincristina até defecação. Nesse caso, administrar lactulose 0,1 g/kg, duas vezes por dia, por via oral, como profilaxia para toda a quimioterapia, enquanto a vincristina é administrada.

Durante a radioterapia:

Sem interrupção devido a contagem de hemoglobina ou de plaquetas.

Mantenha plaquetas acima de 20 000/µl.

Manter hemoglobina acima de 10 mg/dl .

Em caso de leucopenia: administrar G-CSF. Interrupção de radioterapia só em caso de sintomas graves.

Antes do 2 º ciclo (PEIV): somente iniciar se preencher os critérios (tabela 2).

Critérios	Recomendação
leucócitos > 2 000/µl e trombócitos > 100 000/µl	100 % da dose de quimioterapia
leucócitos 1 500/µl - 2 000/µl ou trombócitos 50 000 - 100 000/µl	Dose de etoposido 50%, de ifosfamida 50%, de cisplatina 100%
Perda de > 25 dB a 6000 Hz após o primeiro ciclo de cisplatina	Substituir a cisplatina por carboplatina 200 mg/m^2/d nos dias 1-3 (infusão mais de 1 h)

Perda de > 40 dB a 4000 Hz	Nenhuma platina.
Clearance de creatinina - 80-50 ml/min/1,73 m^2	Substituir a cisplatina por carboplatina 200 mg/m^2/d nos dias 1-3 (infusão mais de 1 h)
Clearance de creatinina < 50 ml/min/1,73 m^2	Nenhuma platina. Reduzir a ifosfamida em 30%
Hematúria grave.	Sem ifosfamida.

Tabela 2: Diretrizes para o segundo ciclo de quimioterapia durante a irradiação

Etoposido - conduta na hipersensibilidade:

Na situação de emergência aguda, pare a infusão.

Tratamento como uma reação alérgica (anti-histamínicos + glicocorticóides)

Depois, reiniciar a infusão com metade da velocidade de infusão e observar com cautela.

Antes da dose seguinte, administrar anti-histamínicos e infundir com a metade da velocidade Se as reações alérgicas continuarem, suspender o etoposido.

Consolidação.

Antes de iniciar a consolidação, um exame de RNM deve ser feito e o FMH (questionário de estado de Saúde) deve ser preenchido, a fim de obter informações sobre o estado do tumor e a resposta após radioquimioterapia simultânea .

A quimioterapia de consolidação será iniciada 4 semanas após o fim da irradiação e segue a estrutura geral do protocolo clássico do estudo CCG 934: oito ciclos com vincristina e prednisona, com um intervalo de seis semanas. No HIT-GBM-D, estes ciclos incluíam CCNU. Devido à toxicidade desta droga, ela foi retirada do esquema no presente projeto. As doses são:

Vincristina: 1,5 mg/m^2 IV (dose máxima, 2mg) dias 1, 8 e 15 do ciclo (atenção: nunca administrar VCR intratecal ou intraventricular!)

Prednisona: 40 mg/m^2 VO dias 1 a 11, 10 mg/m^2 VO, dias 12 a 14 e 5 mg/m^2 VO, dias 15 a 17 do ciclo.

Cuidados de suporte :

Antiemético : ondansetrona ou um agente antiemético comparável.

Lactulose no caso de obstipação

Glicosúria pela fita uma vez por dia durante o tempo de administração da prednisona.

Orientações para começar a quimioterapia de consolidação: o paciente deve estar com bom estado geral, sem febre, leucócitos > 2000/ul, trombócitos > 80000/ul, sem glicosúria, TGO (AST) e TGP (ALT) abaixo do dobro do limite superior .

Modificações de dosagem para novos ciclos:

Polineuropatia Grau III ou IV: parar a vincristina até melhora, reiniciar com 50% da dose. Para a continuação do tratamento, adaptar dosagem para a tolerância individual.

Trombocitopenia: se as contagens de plaquetas não aumentou suficientemente até o início do novo ciclo, este deve ser adiado uma semana.

Leucopenia: Se a contagem de leucócitos não alcança 2000/µl, adiar o ciclo seguinte por uma semana.

Glicosúria com Poliúria: reduzir a prednisona em 20% a cada dois dias até resolução.

Radioterapia: seguindo as especificações do HIT-GBM-D.

Todos os pacientes que tenham completado o seu terceiro ano de vida (após o terceiro aniversário) devem receber irradiação local. É administrada como radioterapia externa em um esquema de fracionamento padrão. Doses e fracionamento: 5 frações por semana com 1,8 Gy até um total de 54 Gy. A dose cumulativa planejada será administrada ao longo de seis a sete semanas. A determinação do volume alvo será baseada no diagnóstico por imagem pré-operatório (tomografia computadorizada - TC ou ressonância magnética - RNM). Imagens de TC contrastadas ou RNM ponderadas em T1 em planos axiais serão usadas como base para determinação do volume alvo. Um sistema de planejamento tridimensional por computador será usado para determinação exata deste. O volume alvo clínico inclui a área tumoral e margem de segurança. O volume de planejamento será de 5 a 10 mm maior do que o volume alvo clínico. Órgãos de risco (tronco cerebral, quiasma, glândula pituitária, nervos ópticos, ambos os ouvidos internos, tálamo) devem ser delineados e a distribuição de dose deve ser calculada e documentada, incluindo áreas de contato anatômico inicial com disseminação do tumor. O ponto de referência ICRU é no ponto de intersecção dos feixes centrais. A dose no ponto de referência deverá ser normalizada para 100%. A heterogeneidade dentro do volume alvo tem que ser mantida entre 95% e 107%. Doses máxima e mínima, dentro do volume alvo, bem como os pontos quentes (doses máximas de fora do volume alvo), além da dose de radiação de órgãos de risco serão documentados.

Para garantir a segmentação exata e reprodutível, o paciente deve estar em decúbito dorsal. A fixação flexível da cabeça é necessária, usando uma máscara facial. Durante a irradiação pode

ocorrer síndrome de aumento da pressão intracraniana com dor de cabeça, náusea, vômito. Este pode ser tratada com dexametasona (1 mg/m^2/dia, cada 8h). No entanto, durante a radioquimioterapia simultânea, a dexametasona deve ser evitada uma vez que o efeito dos agentes citotóxicos pode ser reduzida [Wolff , 2011]. Uma semana antes da quimioterapia, deve-se tentar substituir os glicocorticóides por antiinflamatórios não esteróides (naproxeno ou ibuprofeno) e agentes antieméticos (ondansetrona). Pacientes que estejam comprovadamente dependentes de glicocorticóide, devem continuar com dexametasona. Várias semanas a meses após o término da irradiação, as crianças podem desenvolver uma síndrome sonolenta, com fadiga e um EEG patológico. Esta síndrome é reversível e desaparece completamente dentro de algumas semanas. Ela não deve resultar em mudanças de terapia. Alopécia no campo de irradiação irá ocorrer dias ou semanas após a irradiação. Isso não é completamente reversível. O risco bem conhecido para a segunda malignidade no campo de radiação parece desprezível, tendo em conta o mau prognóstico da doença.

Uma vez por semana, o peso corporal e um hemograma completo devem ser avaliados. A contagem de plaquetas deve ser mantida acima de 20000/µl por transfusões de plaquetas. A irradiação não deve ser interrompida por este motivo. A hemoglobina deve ser mantida acima de 10 mg/dl, porque os dados experimentais sugerem fortemente que o efeito da irradiação depende da concentração de oxigênio no tecido e a experiência clínica confirma o efeito reduzido de irradiação nas células tumorais hipóxicas. No caso de leucopenia abaixo de 1500/µl e tendendo a diminuir ainda mais, é recomendado o uso de fator estimulador de colônia (G-CSF). No caso de a contagem de leucócitos cai abaixo de 300/µl ou o peso do corpo cair em mais de 15% ou más condições clínicas gerais, apesar de cuidados de suporte máximos, a radioterapia deve ser interrompida. No entanto, devem ser envidados todos os esforços para continuar a irradiação, uma vez que é, sem dúvida, o principal componente do tratamento antitumoral.

5.6. Análise estatística dos resultados:

O desenho do estudo é unicêntrico, aberto, não randomizado, não controlado e prospectivo. O principal objetivo do estudo é a avaliação da eficácia de um esquema de tratamento (prova de conceito). Um desenho experimental de um estágio, adaptado daquele de Simon, 2001 será utilizado, devido à expectativa de uma grande diferença entre o grupo experimental e o controle histórico. O manual para o desenho de ensaios clínicos fase II em oncologia, desenvolvido pela

Clinical Trials Research Unit da University of Leeds [Brown, 2010] foi utilizado para escolher o desenho experimental mais adequado.

Definições:

Evento:, a recaída, a progressão do tumor, óbito do paciente e segunda neoplasia são resumidos no presente protocolo, como "Evento".

A sobrevida global (SG): tempo desde o diagnóstico até a morte. Não vai ser distinguido entre a morte devido à progressão do tumor ou por toxicidade. A interrupção do tratamento fora das diretrizes do tratamento será censurada na data da interrupção.

Sobrevida livre de progressão (SLP): tempo entre diagnóstico e a morte ou progressão ou recaída.

Sobrevida livre de eventos (SLE): tempo entre o diagnóstico e um evento: a morte, a recidiva, a progressão ou malignidade secundária.

O tamanho dos tumores: o tamanho do tumor deve ser estimado como o produto de dois diâmetros (critério bidimensional da OMS). Diferentemente dos critérios de McDonalds, que utilizam a área captante de contraste para medir as dimensões tumorais, utilizaremos as medidas da área de alteração de sinal em T2/FLAIR. Uma vez que a captação de contraste nos DIPG é irregular, quando existe, ela não pode ser usada como base de cálculo da resposta ao tratamento. Usaremos, assim, critérios semelhantes aos do grupo RANO para gliomas de baixo grau [Van den Bent, 2011].

RC = resposta completa = desaparecimento total do tumor mensurável em T2/FLAIR, ou redução do tumor mensurável a um tumor não mensurável, mas ainda com alteração de sinal em T2/FLAIR.

RP = resposta parcial = após o tratamento, permanência de área mensurável com menos de 50% do tamanho inicial, estimada pelo critério bidimensional.

DE = doença estável = redução menor que 50%, ou aumento de até 25%, do tamanho mensurável do tumor.

DP = doença progressiva = aumento maior que 25% no tamanho mensurável to tumor ou surgimento de novas lesões (metástases).

Resposta: A resposta da radioquimioterapia simultânea será verificada por meio de imagens de ressonância magnética. Resposta significa todo o comportamento do tumor que é melhor do que DP.

Pergunta de partida: qual a distribuição da curva de sobrevida dos pacientes tratados com radioquimioterapia, de acordo com o descrito neste projeto, associada a ácido valpróico?

Questões secundárias: as medianas de sobrevida diferem daquelas observada no grupo original que usou um protocolo de radioquimioterapia semelhante (HIT-GBM-D)? Esta curva de sobrevida difere daquela do grupo histórico de pacientes com o mesmo diagnóstico tratados na mesma instituição? Esta curva de sobreviva difere daquela dos pacientes com o mesmo diagnóstico tratados em um ensaio clínico nacional já publicado? Qual a resposta radiológica dos pacientes 2 meses após o fim da radioterapia? Qual a sobrevida livre de progressão 6 meses após o início do tratamento? Qual a qualidade de vida dos pacientes após o fim do tratamento? Qual a incidência de toxicidade grave neste tratamento?

Avaliação:

Objetivo principal, pergunta de partida: a resposta à pergunta de partida será avaliada ao final do período de observação. O recrutamento está previsto para durar 2 anos, com mais 2 anos de follow-up ou observação. A avaliação ocorrerá, assim, 4 anos após a abertura do protocolo. Não haverá análise interina para a pergunta de partida.

Objetivos secundários: a resposta às perguntas secundárias serão avaliadas 2 meses após o fim da radioterapia (resposta radiológica), 6 meses após o início do tratamento (SLP) e ao fim do tratamento (qualidade de vida e toxicidade).

Modificações do projeto:

O desenho deste estudo pode ser alterado, se necessário, no caso de novas informações importantes. Modificações do protocolo serão feitas somente na forma de alterações por escrito e com a aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa institucional. As informações sobre os pacientes devem ser atualizadas de acordo com as modificações do protocolo.

Se uma adaptação do desenho experimental for necessária - por exemplo, por causa de uma taxa de recrutamento muito aquém do esperado - as respectivas mudanças de momentos de avaliaçào, número de análises secundárias, tamanho amostral máximo, além do orçamento serão feitas de acordo com o método de desenho flexível ótimo condicional [Brannath, 2006]. As modificações podem ser feita durante uma análise provisória planejada ou não, com base nos dados observados até aquele momento.

Variáveis quantitativas serão resumidas através de média e desvio padrão da média, além de mediana e quartis inferior e superior para a idade e as estimativas de tempo de sobrevida. Variáveis

qualitativas serão resumidas através de frequências. As tabulações e análises serão realizadas eletronicamente através dos programas Excel 2011 para Mac OS X (Microsoft, 2000-2011) e R 2.X (R Development Core Team, 2012). As curvas de sobrevida serão criadas a partir de estimativas de Kaplan-Meier pelo método de Kalbfleisch e Prentice. As comparações serão feitas por regressão pelo modelo de riscos proporcionais de Cox, usando a abordagem de Andersen e Gill.

5.7. Tamanho da amostra:

O tamanho da amostra não depende da pergunta de partida, a qual não é comparativa. No entanto, a fim de responder às questões secundárias, foi necessário calcular um número esperado de pacientes a serem recrutados. Usando os dados disponíveis dos pacientes já tratados em nosso serviço (como exposto acima) como grupo piloto, admitindo uma razão de chance de 0,05 e escolhendo um poder estatístico de 80% e alfa de 0,5%, o número mínimo necessário de pacientes para o grupo experimental (num desenho 1:2) será de 16 pacientes. Espera-se que sejam necessários 2 anos para recrutar esta amostra. O grupo comparativo a ser usado vai ser o grupo histórico de pacientes tratados em nosso serviço, entre 2000 e 2013, com outros esquemas que não o HIT (número de pacientes 31, adequado para o desenho experimental). O pacote powerSurvEpi da linguagem R foi usado para calcular o tamanho da amostra (R Development Core Team, 2012).

5.8. Coleta retrospectiva de dados para compor o grupo controle histórico:

Os dados coletados para dois outros projetos anteriores, "PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS COM TUMOR CEREBRAL TRATADOS NO SERVIÇO DE ONCO-HEMATOLOGIA DO HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN ENTRE 2000 A 2006” e "AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DE TUMORES CEREBRAIS PEDIÁTRICOS NO HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN ENTRE 2007-2010” serão utilizados como fonte das informações retrospectivas. Além disso, novos dados serão coletados acerca dos pacientes diagnosticados e tratados entre 2011 e 2013, a fim de completar o período de avaliação retrospectiva. A coleta de dados seguirá as linhas gerais explicitadas nos projetos citados, porém será criado um banco de dados digital, integrado à um formulário eletrônico para coleta e armazenamento de dados. A plataforma do Google Drive (Google, 2013) e seus recursos serão utilizados. Dessa forma, serão incluídos na avaliação retrospectiva todos os pacientes diagnosticados entre 2000 e 2013, um período de 14 anos. Como já relatado acima, neste período, 57 pacientes foram diagnosticados com DIPG. Destes, 31 pacientes foram tratados com radioterapia

e algum outro esquema de tratamento diferente do HIT (figura 2). Estes pacientes serão os incluídos

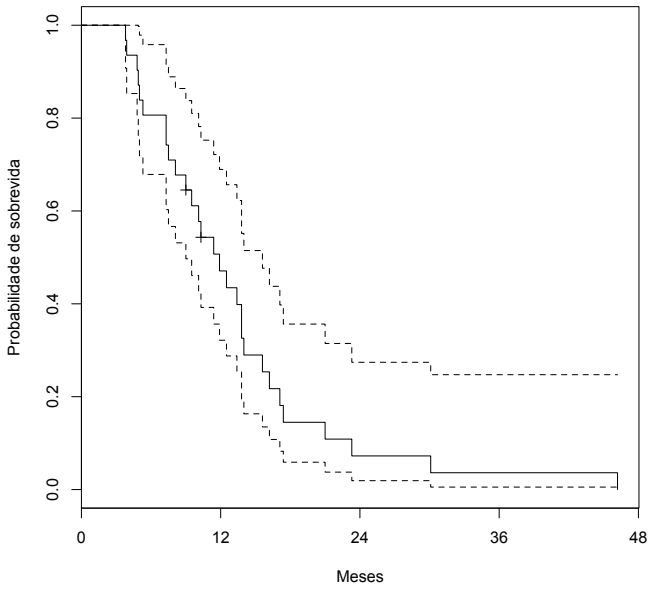

Figura 2: distribuição da probabilidade de sobrevida de pacientes com DIPG, diagnosticados entre 2010 e 2013, tratados com radioterapia somente ou com radioterapia e algum esquema de QT do COG.

no grupo histórico comparativo.

De acordo com o Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa (Série A. Normas e Manuais Técnicos. Série CNS - Cadernos Técnicos. Ed. do Ministério Brasília - DF, 2008), controle histórico é "*grupo de pacientes com a mesma doença ou condição do grupo experimental, mas diagnosticados e tratados da forma convencional em período de tempo anterior ao período em que foram diagnosticados e tratados os pacientes do grupo experimental.*" Sua aplicação ocorre naqeulas situações nas quais um grupo controle convencional não pode ser utilizado ou não é eticamente recomendado, como no caso deste ensaio.

6. Cronograma de execução do projeto

	2014		**2016**			**2017**			**2018-19**		
	Mar	**Nov**	**Mar**	**Mai**	**Set**	**Jan**	**Mai**	**Set**	**Jan**	**Mai**	**Set**
Submissão do Estudo à apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa do HIAS.											
Planejamento											

Impressão e editoração dos instrumentos de coleta de dados											
Recrutamento dos pacientes											
Follow-up											
Coleta de dados											
Análise de dados											
Apresentação dos resultados (tese, monografia, publicação, etc)											
Reuniões com o grupo de pesquisa para discussão e avaliação das ações											

7.Recursos disponíveis

Este estudo está sendo proposto pelo em colaboração com o Grupo de Pesquisa em Farmacologia Vascular e Endotelial da Universidade Federal do Ceará. O grupo de pesquisa tem outros projetos em andamento na área, sem financiamento específico.

8.Orçamento

As previsões de custos orçadas abaixo são preliminares. O pesquisador principal, coordenador do projeto, é funcionário da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, lotado no Hospital Infantil Albert Sabin, cargo de médico (especialidade pediatria/cancerologia), desde maio de 2008. Ele não receberá remuneração específica pelo projeto. A outra pesquisadora é funcionária da Universidade Federal do Ceará, cargo de Professora Adjunta I, no Departamento de Farmácia, e também não receberá remuneração específica pelo projeto.

Material	**Quantidade**	**Valor**
Instrumentos PedsQL	01	R$ 3170,00
Ultrabook 13' Intel i5 dual core 1,3GHz, 256 Gb flash, 4Gb RAM	01	R$ 5399,00

Tablets 7,9' com res 2048x1536, chipset A7, com 4G, 64 Gb	02	R$ 2998,00
Impressora jato de tinta portátil	01	R$ 1700,00
Máquina fotográfica 15 megapixels	01	R$ 1000,00
Material de consumo de papelaria		
Papel 75g/m^2 tamanho A4 500 folhas	10	R$ 250,00
Papel fotográfico para impressora jato de tinta tamanho A4 50 folhas	02	R$ 100,00
Cartuchos de tinta para impressora jato de tinta (colorido + preto)	04	R$ 600,00
Prancheta, crachás de identificação, canetas, lápis, pastas para papel, organizadores, arquivos para os docume ntos, outros materiais de escritório	-	R$ 400,00
Total	-	R$ 15617,00

9.Ressarcimento e desistência

Não será feito nenhum pagamento para participar da pesquisa. A participação será de livre e espontânea vontade, não sendo previsto ressarcimento de custos. Qualquer um pode desistir em qualquer momento de participar da pesquisa sem nenhuma penalidade.

10.Referências Bibliográficas

1. Jenkin RD, Boesel C, Ertel I, et al. Brain-stem tumors in childhood: a prospective randomized trial of irradiation with and without adjuvant CCNU, VCR, and prednisone. A report of the Children's Cancer Study Group. J Neurosurg 1987:66(2):227-233.

2. Hargrave D, Bartels U, Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials. Lancet Oncol 2006;7:241-248.

3. Wells EM, Gaillard WD, Packer RJ. Pediatric Brain Tumors and Epilepsy. Semin Pediatr Neurol 2012; 19(1):3-8.

4. Tremont-Lukats I, Ratilal B, Armstrong T, et al. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. Cochrane Database Syst Rev 2008(2):CD004424.

5. Felix FH, Trompieri NM, de Araujo OL, da Trindade KM, Fontenele JB. Potential role for valproate in the treatment of high-risk brain tumors of childhood-results from a retrospective observational cohort study. Pediatr Hematol Oncol. 2011;28:556-570.

6. Felix FH, de Araujo OL, da Trindade KM, Trompieri NM, Fontenele JB. Retrospective evaluation of the outcomes of children with diffuse intrinsic pontine glioma treated with radiochemotherapy and valproic acid in a single center. J Neurooncol. 2013 doi:10.1007/ s11060-013-1280-6

7. Chassot A, Canale S, Varlet P, et al. Radiotherapy with concurrent and adjuvant temozolomide in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. J Neurooncol. 2012;106(2): 399-407.

8. Oberndorfer S, Piribauer M, Marosi C, et al. P450 enzyme inducing and non-enzyme inducing antiepileptics in glioblastoma patients treated with standard chemotherapy. J Neuro-Oncol 2005;72:255-260.

9. Masoudi A, Elopre M, Amini E, et al. Influence of valproic acid on outcome of high-grade gliomas in children. Anticancer Res 2008:28(4C):2437-2442.

10. Wolff J, Kramm C, Kortmann R, et al. Valproic acid was well tolerated in heavily pretreated pediatric patients with high-grade glioma. J Neurooncol 2008:90(3):309-314.

11. Santini V, Gozzini A, Ferrari G. Histone deacetylase inhibitors: molecular and biological activity as a premise to clinical application. Curr Drug Metab 2007:8(4):383-393.

12. Weller M, Gorlia T, Cairncross JG, et al. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. Neurology 2011;77:1156-1164.

13. Guthrie GD, Eljamel S. Impact of particular antiepileptic drugs on the survival of patients with glioblastoma multiforme. J Neurosurg 2012; doi: 10.3171/2012.10.JNS12169

14. Felix FH, de Araujo OL, da Trindade KM, et al. Survival of children with malignant brain tumors receiving valproate: a retrospective study. Childs Nerv Syst. 2013;29(2):195-7.

15. Kleinbaum, D.G. Klein, M. Survival Analysis: A Self-Learning Text. Statistics for Biology and Health, 2005, Springer.

16. Weller M, Stupp R, Wick W. Epilepsy meets cancer: when, why, and what to do about it? Lancet Oncol 2012; 13(9):e375-82.

17. Brandes AA, Franceschi E, Gorlia T, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour Group. Appropriate end-points for right results in the age of antiangiogenic agents: future options for phase II trials in patients with recurrent glioblastoma. Eur J Cancer. 2012;48(6):896-903.

18. Hargrave D, Chuang N, Bouffet E. Conventional MRI cannot predict survival in childhood diffuse intrinsic pontine glioma. J Neurooncol. 2008;86(3):313-9.

19. Su JM, Li XN, Thompson P, et al. Phase 1 study of valproic acid in pediatric patients with refractory solid or CNS tumors: a children's oncology group report. Clin Cancer Res 2011;17(3): 589-597.

20. Ater JL, Zhou T, Holmes E, Mazewski CM, Booth TN, Freyer DR, Lazarus KH, Packer RJ, Prados M, Sposto R, Vezina G, Wisoff JH, Pollack IF. Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2012;30(21):2641-7.

21. Cohen KJ, Heideman RL, Zhou T, Holmes EJ, Lavey RS, Bouffet E, Pollack IF. Temozolomide in the treatment of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas: a report from the Children's Oncology Group. Neuro Oncol. 2011;13(4):410-6.

22. Wolff JE, Driever PH, Erdlenbruch B, Kortmann RD, Rutkowski S, Pietsch T, Parker C, Metz MW, Gnekow A, Kramm CM. Intensive chemotherapy improves survival in pediatric high-grade glioma after gross total resection: results of the HIT-GBM-C protocol. Cancer. 2010;116(3):705-12.

23. Wolff JE, Kortmann RD, Wolff B, Pietsch T, Peters O, Schmid HJ, Rutkowski S, Warmuth-Metz M, Kramm C. High dose methotrexate for pediatric high grade glioma: results of the HIT-GBM-D pilot study. J Neurooncol. 2011;102(3):433-42.

24. Broniscer A, Leite CC, Lanchote VL, Machado TM, Cristófani LM. Radiation therapy and high-dose tamoxifen in the treatment of patients with diffuse brainstem gliomas: results of a Brazilian cooperative study. Brainstem Glioma Cooperative Group. J Clin Oncol. 2000;18(6):1246-53.

25. Saad, Everardo D., et al. "Critérios comuns de toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos." Rev Bras Cancerol 2002;48(10): 63-96.

26. Gil, AC. Métodos e técnicas de pesquisa social. 6ª Edição, Editora Atlas, 2008. p. 104.

27. Palmer SN, Meeske KA, Katz ER, Burwinkle TM, Varni JW. The PedsQL Brain Tumor Module: initial reliability and validity. Pediatr Blood Cancer. 2007;49(3):287-93.

28. Lansky SB, List MA, Lansky LL, Ritter-Sterr C, Miller DR. The measurement ofperformance in childhood cancer patients. Cancer. 1987;60(7):1651-6

29. Nassar Junior AP, Pires Neto RC, de Figueiredo WB, Park M. Validity, reliability and applicability of Portuguese versions of sedation-agitation scales among critically ill patients. Sao Paulo Med J. 2008;126(4):215-9.

30. Wolff JE, Mohiuddin K, Jorch N, Graf N, Wagner S, Vats T, Gnekow A. Measuring performance status in pediatric patients with brain tumors--experience of the HIT-GBM-C protocol. Pediatr Blood Cancer. 2010;55(3):520-4.

31. Wolff, JE. HIT-GBM-D Protocol: Treatment of Children and Adolescents with Diffuse Intrinsic Pontine Glioma and High Grade Glioma (English), 2nd edition, Wolff Publishing, 2010.

32. Brown SR, Brown J, Buyse M, Twelves C, Parmar M, Seymour M and Gregory W. Choosing your phase II trial design: a practical guide for cancer studies, University of Leeds, 2010.

33. van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, Taphoorn MJ, Jaeckle K, Junck L, Armstrong T, Choucair A, Waldman AD, Gorlia T, Chamberlain M, Baumert BG, Vogelbaum MA, Macdonald DR, Reardon DA, Wen PY, Chang SM, Jacobs AH. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. Lancet Oncol. 2011;12(6):583-93.

34. Brannath W., Bauer P, Posch M. On the efficiency of adaptive designs for flexible interim decisions in clinical trials. J Statistical Planning Inference 2006; 136: 1956-61

Ensaio Fase IIa (prova de conceito) de Ácido **Val**próico com **Qui**mioterapia e **R**adioterapia para Pacientes com Glioma **I**ntrínseco Difuso de Ponte na Infância e **A**dolescência - VALQUIRIA

ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

APRESENTAÇÃO: Este termo de consentimento pode apresentar palavras ou frases não conhecidas para o Senhor(a). Caso isso aconteça, por favor, diga - nos para que possamos esclarecer melhor suas dúvidas. Esta pesquisa é sobre o uso do remédio ácido valpróico junto com quimioterapia e radioterapia em crianças com tumores cerebrais e está sendo desenvolvida por Francisco Hélder Cavalcante Félix, médico pediatra do Centro Pediátrico do Câncer do Hospital Infantil Albert Sabin.

TÍTULO DA PESQUISA: Ensaio Fase IIa (prova de conceito) de Ácido **Val**próico com **Qui**mioterapia e **R**adioterapia para Pacientes com Glioma **I**ntrínseco Difuso de Ponte na Infância e **A**dolescência - VALQUIRIA

OBJETIVOS: Essa pesquisa se propõe a verificar os efeitos do remédio ÁCIDO VALPRÓICO em crianças com tumores cerebrais difusos, intrínsecos à ponte (tronco cerebral).

PROCEDIMENTOS: Inicialmente, serão anotadas informações sobre o paciente (idade, sexo, escolaridade, entre outras) e seu estado (tipo de tumor, tipo de sangramento, se está com sequelas, entre outras). Após isso, o tratamento será iniciado. Solicitamos, além de sua participação durante as avaliações, sua autorização para apresentar e publicar os resultados deste estudo em eventos e revistas científicas. Por ocasião da publicação dos resultados, seu nome será mantido em sigilo.

RISCOS E BENEFÍCIOS: A pesquisa poderá trazer um grande benefício para os pacientes, se a medicação tiver efeito benéfico como se espera. A eficácia e a segurança do uso desta medicação será verificada com este estudo, permitindo outros experimentos maiores. Os riscos serão reduzidos, visto que o paciente terá seus sinais vitais monitorizados na unidade onde a pesquisa for feita. Caso ocorram possíveis complicações, a dose será reduzida ou a medicação interrompida, para proteger os pacientes. O ácido valpróico é um remédio seguro e com baixa chance de efeitos colaterais. Os possíveis efeitos indesejados poderiam ser a redução excessiva das plaquetas ou das células brancas de defesa, além de um pequeno aumento de chance de sangramento cerebral. O efeito esperado é o oposto: redução da doença e de suas complicações.

RESSARCIMENTO: Não será feito nenhum pagamento para participar da pesquisa. A participação será de livre e espontânea vontade e, portanto, não está previsto ressarcimento. Qualquer um pode desistir em qualquer momento de participar da pesquisa sem nenhuma penalidade.

CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA: Os resultados da pesquisa serão divulgados sem a identificação e os protocolos serão arquivados por 5 anos no Centro Pediátrico do Câncer do HIAS, de acordo com as exigências da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde que trata sobre a bioética.

Em caso de dúvidas, favor entrar em contato com: Francisco Helder Cavalcante Felix: Centro Pediátrico do Câncer, HIAS, Rua Tertuliano Sales 544 – Vila União Fortaleza – Ceará. FoneFax: (85) 32579613 – 3101.4283 e-mail: helderfelix@hias.ce.gov.br

Declaro que fui informado (a) de todos os cuidados e orientações que devo seguir a fim de alcançar o melhor resultado. Estou ciente que o tratamento não se limita ao tratamento medicamentoso, sendo que deverei retornar ao consultório/ hospital nos dias determinados pelo médico, bem como informá-lo imediatamente sobre possíveis alterações / problemas que porventura possam surgir.

O responsável pelo (a) paciente declara que: leu todo o conteúdo desse consentimento informado; compreendeu e está de acordo com o que será efetuado; foi explicada a finalidade do tratamento, bem como a possibilidade de interromper sua utilização em pesquisas subseqüentes; conseqüentemente autoriza e dá consentimento:

Local e data: Fortaleza, ____ de _____ de 20___

Nome do paciente: _____

_____

Assinatura do responsável legal

Polegar Direito

Termo de Consentimento – Publicação em periódico científico de circulação nacional/ internacional

Para consentimento do paciente ou de seus representantes legais para a publicação de informações e/ou material fotográfico ou de outra natureza sobre eles em periódicos científicos de circulação nacional/internacional.

Nome da pessoa descrita no artigo ou mostrado na publicação:

Matérias da(s) fotografia(s) ou artigo:
_____
_____
Periódico para onde foi submetido: _____
Editora: _____
Número do manuscrito: _____
Título do artigo: _____
Autor correspondente: _____

Eu, _____ [indicar nome completo] dou o meu consentimento para publicar esta informação sobre mim / meu filho OU TUTELADO / MEU PARENTE [circule a descrição correta] relativa ao assunto acima ("a informação") que aparecem no periódico acima identificado e publicações associadas.*

Vi e li o material para ser submetido para publicação.

Eu entendo o seguinte:

(1) A informação será publicada sem o meu nome anexado e o(s) autor(es) e o periódico acima identificado farão todos os esforços para garantir o meu anonimato. Entendo, porém, que o anonimato não pode ser completamente garantido. É possível que alguém em algum lugar - talvez, por exemplo, alguém que cuidou de mim/meu filho/tutelado/parente enquanto estava no hospital ou um parente - pode identificar-me.
(2) O texto do artigo será editado para estilo, gramática, coerência, e tamanho.
(3) A informação pode ser publicada no periódico acima identificado, que é distribuído em todo o território nacional ou todo o mundo. O jornal se dirige principalmente aos médicos, mas é visto por muitos não-médicos, incluindo jornalistas.
(4) A informação também será colocada no website do periódico, quando disponível;
(5) * A informação também pode ser utilizado na íntegra ou em parte, em outras publicações e produtos publicado pela editora acima identificada ou por outros editores a quem a editora acima identificada licencia seu conteúdo. Isto inclui a publicação em inglês e na tradução, em formato impresso, em formato eletrônico, e em quaisquer outros formatos que podem ser utilizados pela editora acima identificada ou de seus licenciados, agora e no futuro. Em especial, as informações podem aparecer em edições locais da editora acima identificada ou outras revistas e publicações publicados no exterior.
(6) A editora acima identificada não permitirá que a informação seja utilizada para publicidade ou embalagem ou venha a ser usada fora de contexto.
(7) Posso cancelar o meu consentimento a qualquer momento antes da publicação, mas uma vez que a informação tenha sido publicada ("ido à imprensa") não será possível a revogar o consentimento.
Assinado :_____ Data: _____

AVALIAÇÃO SÓCIO-DEMOGRÁFICA – PROTOCOLO DA OMS

Identificação e Características do Paciente

(1)Código do Entrevistador [ ] [ ] [ ]
(2)Data de aplicação do instrumento [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ] [ ] [ ]
dia mês ano

Registros individuais do Paciente

(3)Nome do paciente [_____]
Inclua todos os nomes.

[_____]

(4) Telefone de contato [_____]
Coloque códigos de área (opcional).

(5) Endereço de contato [_____]
Para questionários subseqüentes (opcional)

[_____]

[_____]

(6) Data de nascimento [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ] [ ] [ ]
dia mês ano
Se a data de nascimento é desconhecida, coloque a idade [ ] [ ] [ ]

(7) Sexo Masculino (1) [ ]
[selecione uma opção] Feminino (2) [ ]

Informação do caso de sangramento agudo (AVCH)

(8) Data do AVCH [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ] [ ] [ ]
Coloque a data do início dos sintomas, ou primeiro sinal. dia mês ano

(9) AVCH definido
[selecione uma opção]
Sim (1) [ ]
Não (2) [ ]
Dados insuficientes (3) [ ]

(10) Se apresenta AVCH definido, o paciente já teve AVCH anteriormente?
[selecione uma opção]
Assegure um diagnóstico de AVCH correto ao invés de casos prévios de AVCH.
Sim, registros examinados (1) [ ]
Sim, registros não examinados (2) [ ]
Não, registros examinados (3) [ ]
Não, registros não examinados (4) [ ]
Dados insuficientes (5) [ ]

Condição Socioeconômica

(11) Qual o nível de educação que a pessoa completou?
[selecione uma opção]
Se uma pessoa freqüentou poucos meses do primeiro ano da escola secundária, mas não completou o ano, registre "escola primária completa".
Se uma pessoa somente freqüentou poucos anos da escola primária ou nunca foi à escola, registre "nenhuma educação escolar regular".
Nenhuma educação escolar regular (1) [ ]
Menos do que a escola primária (2) [ ]
Escola primária completa (3) [ ]
Escola secundária completa (4) [ ]
Escola superior completa (5) [ ]
Universidade completa (6) [ ]
Pós-graduação (7) [ ]

	Desconhecido	(9) [ ]

(12) Qual das seguintes opções melhor descreve o principal cargo de trabalho do chefe de família nos últimos 12 meses? *[selecione uma opção]* *O propósito desta questão é ajudar a responder outras questões, como por exemplo, se o tratamento, a sobrevivência e a reabilitação podem diferenciar de acordo com a ocupação.*	Funcionário do governo	(1) [ ]
	Funcionário não-governamental	(2) [ ]
	Empregado autônomo	(3) [ ]
	Não remunerado	(4) [ ]
	Estudante	(5) [ ]
	Do lar	(6) [ ]
	Aposentado	(7) [ ]
	Desempregado	(8) [ ]
	Desconhecido	(9) [ ]

Admissão hospitalar

(13) Data de admissão no hospital [ ][ ] / [ ][ ] / [ ][ ][ ][ ]
Se o AVCH ocorreu no hospital, coloque o dia da hospitalização por doença primária. dia mês ano

(14) Qual era a condição de moradia do paciente antes do AVCH? *[selecione uma opção]* *Se o AVC ocorreu no hospital, coloque a condição de moradia prévia à hospitalização.*	Independente em casa	(1) [ ]
	Dependente em casa	(2) [ ]
	Centro comunitário	(3) [ ]

(15) Escala de Rankin modificada antes do AVCH. *[selecione uma opção]*	*Nenhum sintoma em geral*	(0) [ ]
	Nenhuma incapacidade significativa apesar dos sintomas	(1) [ ]
	Incapacidade leve	(2) [ ]
Incapacidade moderada, mas	*é capaz de andar sem ajuda*	(3) [ ]
	Incapacidade moderada, mas é incapaz de andar sem ajuda	(4) [ ]
	Incapacidade grave	(5) [ ]
	Desconhecida	(9) [ ]

(16) Escala de coma de Glasgow pediátrica: [ ] (nota final, soma das 3 notas abaixo)
Melhor resposta ocular: [1] Nenhuma; [2] Com a dor; [3] Com a fala; [4] Espontâneo
Melhor resposta verbal: [1] Sem resposta; [2] Agitado; [3] Gemente; [4] Choro consolável; [5] Normal
Melhor resposta motora: [1] Nenhuma; [2] Descerebração; [3] Decorticação; [4] Afasta-se da dor; [5] Localiza a dor; [6] Espontâneo

Se a criança estiver entubada/sedada, usar a escala de Ramsay: [ ] (nota)
[1] Agitado; [2] tranqüilo, cooperativo; [3] sonolento, atende comandos; [4] dormindo, responde ao estímulo glabelar/ sonoro; [5] dormindo, responde pouco ao estímulo glabelar/sonoro; [6] sem resposta

Questionário para coleta de dados específicos sobre a doença oncológica:

1.Exames de imagem ao diagnóstico (normal ou conclusão sucinta):

TC de cranio: _____Data: _____

RNM de crânio: _____Data: _____

Outros exames de imagem:

_____

_____

2. Diagnóstico:

Topografia:_____Data: _____

Histopatológico:_____Data: _____

Dimensões pela imagem: _____ Data: _____

3.Tratamento (droga, duração, dose, paraefeitos):

Corticoterapia : _____

_____

Quimioterapia : _____

_____

Outros: _____

_____

4.Desfechos: estado ao final do tratamento:

Tratamento: _____

Remissão completa [RC] (<5% do tumor inicial): ___

Remissão parcial [RP] (5-50% do tumor inicial): ___

Doença estável [DE] (76-125% do tumor inicial): ___

Doença Progressiva [DP] (>125% tumor inicial, reaparecimento): ___

Melhor resposta obtida (anotar quando): _____

Tratamento: _____

Remissão completa [RC] (<5% do tumor inicial): ___

Remissão parcial [RP] (5-50% do tumor inicial): ___

Doença estável [DE] (76-125% do tumor inicial): ___

Doença Progressiva [DP] (>125% tumor inicial, reaparecimento): ___

Melhor resposta obtida (anotar quando): _____

Tratamento: _____

Remissão completa [RC] (<5% do tumor inicial): ___

Remissão parcial [RP] (5-50% do tumor inicial): ___

Doença estável [DE] (76-125% do tumor inicial): ___

Doença Progressiva [DP] (>125% tumor inicial, reaparecimento): ___

Melhor resposta obtida (anotar quando): _____

Questionário para coleta de dados sequenciais – 1 folha para cada data de coleta

Data da coleta de dados: ___/___/_____

Data	P	E	PC	Hb	Ht	Leu	Gran	Lin	Plaq

Data	U	Cr	AST	ALT	Na	K	Gli	PT	Alb

Data	INR	PAS	PAD	FC					

Outros exames:

_____

_____

Outros exames de imagem:

_____

_____

Escores/Escalas de *Performance Status*

Critérios de *Performance status*
Escores de *Performance* de Karnofsky e Lansky são concebidos como múltiplos de 10.

ECOG (Zubrod)		Karnofsky		Lansky*	
Escore	Descrição	Escore	Descrição	Escore	Descrição
0	Totalmente ativo, capaz de desempenhar todas as atividades pré-doença sem restrição	100	Normal, sem queixas, sem evidência de doença.	100	Totalmente ativo, normal
		90	Capaz de continuar em atividade normal; sinais menores ou sintomas de doença	90	Restrições menores em atividade física vigorosa
1	Restrito em atividade física vigorosa, mas pode caminhar e é capaz de realizar trabalho de natureza leve ou sedentária, p.ex. trabalho de casa leve, trabalho em escritório	80	Atividade normal com esforço; alguns sinais ou sintomas de doença.	80	Ativo, mas se cansa mais rapidamente.
		70	Cuida de si mesmo, incapaz de continuar em atividades normais ou de trabalhar ativamente.	70	Maior restrição de tempo e menos tempo gasto em atividades lúdicas.
2	Pode caminhar e é capaz de cuidar de si mesmo totalmente, mas não consegue realizar quaisquer atividades de trabalho. Ativo mais de 50% das horas em que está acordado	60	Requer assistência ocasional, mas consegue atender à maior parte de suas necessidades.	60	Levanta-se e movimenta-se, mas brincadeiras minimamente ativas; ocupa-se com atividades mais tranqüilas
		50	Requer assistência considerável e cuidados médicos freqüentes	50	Consegue se vestir, mas fica deitado durante muito tempo no dia; não brinca ativamente; capaz de participar de brincadeiras e atividades tranqüilas
3	Capaz de cuidar de si mesmo de forma limitada apenas, confinado à cama ou à cadeira mais de 50% das horas em que fica acordado	40	Incapacitado, requer cuidados especiais e assistência.	40	A maior parte do tempo na cama; participa de atividades tranqüilas.
		30	Gravemente incapacitado, indica-se hospitalização. Morte não iminente.	30	Acamado; precisa de assistência mesmo para brincadeiras tranqüilas
4	Totalmente incapacitado. Não consegue cuidar de si mesmo de maneira alguma. Totalmente confinado à cama ou cadeira.	20	Muito enfermo, indica-se hospitalização. Morte não iminente.	20	Dorme freqüentemente; brincadeiras totalmente limitadas a atividades passivas.
		10	Moribundo, processos fatais que progridem rapidamente.	10	Não brinca; não sai da cama.

* Supõe-se a conversão das escalas de Lansky em ECOG somente para fins de relato NCI[18]

Critérios comuns de toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos.

Saad, Everardo D., et al. "Critérios comuns de toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos." *Rev Bras Cancerol* 48.10 (2002): 63-96.

GLIOBLASTOMA, GLIOMA DE ALTO GRAU, DIPG – adaptado do HIT-GBM-D

Racional: no estudo fase II do GPOH, a manutenção simplificada com prednisona, vincristina e lomustina foi tão eficaz quanto a manutenção intensiva do HIT-GBM-C (Wolff et al, 2011). Optamos por não usar a lomustina, apenas a manutenção com prednisona e VCR.
Avaliação pré-tratamento: RNM (T1,T2) pré-op, RNM 24-48h após cirurgia (máximo 72h após), citologia do líquor 10-14 dias pós-op.

Nome: _____

Peso: _____ **kg** **Estatura:** _____ **cm**

Radioterapia: 54 Gy para crianças 3-5 anos e 59,4 Gy para crianças a partir de 6 anos. DIPG: dose máxima 54 Gy.
Evitar dexametasona durante a radioquimioterapia. Se necessário, na fase de RT apenas (entre PEI e PEV), usar 1 mg/m^2/dia cada 8h.
Sonolência, fadiga e alterações do EEG podem ocorrer semanas a meses após a RT. Trata-se de uma síndrome reversível, o tratamento não deve ser modificado.
Atraso no início da RT: janela de vincristina semanal 1,5 mg/m^2, máximo 2mg, até iniciar RT.
Profilaxia *P. carinii*: sulfametoxazol + trimetoprima durante todo o tratamento.

RT	**5.400cGy**	
DIA	**DROGA**	**OBSERVAÇÃO**
SEM1 **D1**	**Cisplatina 20mg/m^2** HV 24h: 2,4L/m^2 – Dividir em 3 fases e fazer primeira fase antes da cisplatina **Vepesid 100mg/m^2**	INICIAR RT 54-60 Gy – 30 frações L = _____ (>2000) P = _____ (>100000)
D2	**Cisplatina 20mg/m^2** HV 24h: 2,4L/m^2 **Vepesid 100mg/^{2}**	
D3	**Cisplatina 20mg/m^2** HV 24h: 2,4L/m^2 **Vepesid 100mg/^{2}**	
D4	**Cisplatina 20mg/m^2** HV 24h:2,4L/m^2	
D5	**Cisplatina 20mg/m^2** HV 24h: 2,4L/m^2 **VCR 1,5mg/m^2**	

DIA	DROGA	OBSERVAÇÃO
SEM2 D12	**VCR 1,5mg/m²**	
SEM3 D19	**VCR 1,5mg/m²**	
SEM4 D26	**VCR 1,5mg/m²**	

DIA	DROGA	OBSERVAÇÃO
SEM6 D35	**Cisplatina 20mg/m²** HV 24h: 2,4L/m² – Dividir em 3 fases e fazer primeira fase antes da cisplatina **Vepesid 100mg/²** **Ifosfamida 1.500mg/m²** **Mesna 500mg/m²/dose 0, 4 e 8h após ifosfamida**	Última semana de RT – se atrasar, adiar QT L = _____ (>2000) P = _____ (>100000) ClCreat=_____ (>80)
D36	**Cisplatina 20mg/m²** HV 24h: 2,4L/m² **Vepesid 100mg/²** **Ifosfamida 1.500mg/m²** **Mesna – dose acima**	
D37	**Cisplatina 20mg/m²** HV 24h: 2,4L/m² **Vepesid 100mg/²** **Ifosfamida 1.500mg/m²** **Mesna – dose acima**	
D38	**Cisplatina 20mg/m²** HV 24h: 2,4L/m² **Ifosfamida 1.500mg/m²** **Mesna – dose acima**	
D39	**Cisplatina 20mg/m²** HV 24h: 2,4L/m² **Ifosfamida 1.500mg/m²** **Mesna – dose acima**	

RNM após radioquimioterapia: considerar segunda cirurgia.

GLIOBLASTOMA, GLIOMA DE ALTO GRAU, DIPG – adaptado do HIT-GBM-D

Nome: _____

Peso: _____ **kg** **Estatura:** _____ **cm**

DIA	DROGA	OBSERVAÇÃO
SEM10 D63	**Prednisona 40mg/m²/dia por 11 dias (D63 – D74)** **Prednisona 20mg/m²/dia por 3 dias (D75-D77)** **Prednisona 10mg/m²/dia por 3 dias (D78-D80)**	L = _____ (>2000) P = _____ (>100000) ClCreat=_____ (>80)
D63	**VCR 1,5mg/m²**	
SEM11 D70	**VCR 1,5mg/m²**	
SEM12 D77	**VCR 1,5mg/m²**	

DIA	DROGA	OBSERVAÇÃO
SEM15 D98	**Prednisona 40mg/m²/dia por 11 dias (D63 – D74)** **Prednisona 20mg/m²/dia por 3 dias (D75-D77)** **Prednisona 10mg/m²/dia por 3 dias (D78-D80)**	L = _____ (>2000) P = _____ (>100000) ClCreat=_____ (>80)
D98	**VCR 1,5mg/m²**	
SEM16 D105	**VCR 1,5mg/m²**	
SEM17 D106	**VCR 1,5mg/m²**	

Reavaliação com RNM: doença progressiva fora de protocolo.

DIA	DROGA	OBSERVAÇÃO
SEM20 D127	**Prednisona 40mg/m²/dia por 11 dias (D63 – D74)** **Prednisona 20mg/m²/dia por 3 dias (D75-D77)** **Prednisona 10mg/m²/dia por 3 dias (D78-D80)**	L = _____ (>2000) P = _____ (>100000) ClCreat=_____ (>80)
D127	**VCR 1,5mg/m²**	
SEM21 D135	**VCR 1,5mg/m²**	
SEM22 D142	**VCR 1,5mg/m²**	

DIA	DROGA	OBSERVAÇÃO
SEM25 D163	**Prednisona 40mg/m²/dia por 11 dias (D63 – D74)** **Prednisona 20mg/m²/dia por 3 dias (D75-D77)** **Prednisona 10mg/m²/dia por 3 dias (D78-D80)**	L = _____ (>2000) P = _____ (>100000) ClCreat=_____ (>80)
D163	**VCR 1,5mg/m²**	
SEM26 D170	**VCR 1,5mg/m²**	
SEM27 D177	**VCR 1,5mg/m²**	

Reavaliação com RNM: doença progressiva fora de protocolo.

GLIOBLASTOMA, GLIOMA DE ALTO GRAU, DIPG – adaptado do HIT-GBM-D

Nome: _____

Peso: _____ **kg** **Estatura:** _____ **cm**

DIA	DROGA	OBSERVAÇÃO
SEM30 D198	**Prednisona 40mg/m²/dia por 11 dias (D63 – D74)** **Prednisona 20mg/m²/dia por 3 dias (D75-D77)** **Prednisona 10mg/m²/dia por 3 dias (D78-D80)**	L = _____ (>2000) P = _____ (>100000) ClCreat=_____ (>80)
D198	**VCR 1,5mg/m²**	
SEM31 D205	**VCR 1,5mg/m²**	
SEM32 D212	**VCR 1,5mg/m²**	

DIA	DROGA	OBSERVAÇÃO
SEM35 D233	**Prednisona 40mg/m²/dia por 11 dias (D63 – D74)** **Prednisona 20mg/m²/dia por 3 dias (D75-D77)** **Prednisona 10mg/m²/dia por 3 dias (D78-D80)**	L = _____ (>2000) P = _____ (>100000) ClCreat=_____ (>80)
D233	**VCR 1,5mg/m²**	
SEM36 D240	**VCR 1,5mg/m²**	
SEM37 D247	**VCR 1,5mg/m²**	

Reavaliação com RNM: doença progressiva fora de protocolo.

DIA	DROGA	OBSERVAÇÃO
SEM40 D268	**Prednisona 40mg/m²/dia por 11 dias (D63 – D74)** **Prednisona 20mg/m²/dia por 3 dias (D75-D77)** **Prednisona 10mg/m²/dia por 3 dias (D78-D80)**	L = _____ (>2000) P = _____ (>100000) ClCreat=_____ (>80)
D268	**VCR 1,5mg/m²**	
SEM41 D275	**VCR 1,5mg/m²**	
SEM42 D282	**VCR 1,5mg/m²**	

DIA	DROGA	OBSERVAÇÃO
SEM45 D303	**Prednisona 40mg/m²/dia por 11 dias (D63 – D74)** **Prednisona 20mg/m²/dia por 3 dias (D75-D77)** **Prednisona 10mg/m²/dia por 3 dias (D78-D80)**	L = _____ (>2000) P = _____ (>100000) ClCreat=_____ (>80)
D303	**VCR 1,5mg/m²**	
SEM46 D310	**VCR 1,5mg/m²**	
SEM47 D317	**VCR 1,5mg/m²**	

FIM DO PROTOCOLO

RNM após fim do protocolo (30 semanas): considerar segunda cirurgia.

DECLARAÇÃO DE RISCOS E BENEFÍCIOS ENVOLVIDOS

Título da Pesquisa
Ensaio Fase IIa (prova de conceito) de Ácido **Val**próico com **Qui**mioterapia e **R**adioterapia para Pacientes com Glioma **I**ntrínseco Difuso de Ponte na Infância e **A**dolescência - VALQUIRIA

Pesquisador responsável / orientador
Francisco Hélder Cavalcante Félix

Especificação dos riscos envolvidos:
Coagulopatia, plaquetopenia, sangramento cerebral, hepatopatia.

Especificação dos benefícios envolvidos:
Melhora da resposta radiológica, prolongamento da sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

Data: 21/05/2014

Francisco Hélder Cavalcante Félix

_____
Assinatura do Pesquisador Responsável / orientador

AUTORIZAÇÃO DO CHEFE DO SERVIÇO

Eu, Selma Lessa de Castro, chefe do serviço de Onco-hematologia Pediátrica do Hospital Infantil Albert Sabin, declaro estar ciente e de acordo com a realização do trabalho de pesquisa intitulado "Ensaio Fase IIa (prova de conceito) de Ácido **Val**próico com **Qui**mioterapia e **R**adioterapia para Pacientes com Glioma **I**ntrínseco Difuso de Ponte na Infância e **A**dolescência - VALQUIRIA", tendo como pesquisador principal e coordenador Francisco Hélder Cavalcante Félix.

Fortaleza, 21 de maio de 2014

Assinatura do Chefe do Serviço

Dra. Selma Lessa de Castro
Coordenadora Médica
Centro Pediátrico do Câncer
CRM 4523

TERMO DE COMPROMISSO DO PESQUISADOR

Eu, Francisco Hélder Cavalcante Félix, RG 992166988, pesquisador (a) responsável do projeto de pesquisa intitulado "Ensaio Fase IIa (prova de conceito) de Ácido **Val**próico com **Qui**mioterapia e **R**adioterapia para Pacientes com Glioma **I**ntrínseco Difuso de Ponte na Infância e **A**dolescência - VALQUIRIA", declaro conhecer a Resolução do MS/CNS - 466/12 e suas complementares e comprometo-me a seguir todas as suas normas e orientações, bem como, dar conhecimento delas e exigir a co-responsabilidade de todos os outros participantes.

Declaro também que o material e/ou dados obtidos serão utilizados exclusivamente nesta pesquisa e que os resultados serão tornados públicos, sejam eles favoráveis ou não. Declaro, também que, caso demonstre-se claro benefício e segurança do tratamento, os pacientes terão acesso ao medicamento findo o projeto.

Fortaleza, 21 de Maio de 2014

Francisco Hélder Cavalcante Félix

_____

Assinatura Pesquisador (a) Responsável

CURRÍCULOS DOS PESQUISADORES

Ensaio Fase IIa (prova de conceito) de Ácido **Val**próico com **Qui**mioterapia e **R**adioterapia para Pacientes com Glioma **I**ntrínseco Difuso de Ponte na Infância e **A**dolescência - VALQUIRIA

1. Dr. Francisco Hélder Cavalcante Félix

Francisco Hélder Cavalcante Félix

Curriculum Vitae

Curriculum Vitae

Dados pessoais

Nome Francisco Hélder Cavalcante Félix
Filiação Antônio Hugo Félix e Maria Hortulina Cavalcante Félix
Nascimento 14/08/1971 - Fortaleza/CE - Brasil
Carteira de Identidade 91002166988 SSP - CE - 28/11/1995
CPF 370.895.873-04

Formação acadêmica/titulação

2000 - 2001 Mestrado em Farmacologia.
Universidade Federal do Ceará, UFC, Fortaleza, Brasil
Título: Modelo de Implante de Tumor de Walker no Cérebro de Ratos, Ano de obtenção: 2005
Orientador: Manoel Odorico de Moraes Filho

2001 - 2002 Especialização em Oncohematologia Pediátrica.
Escola de Saúde Pública da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, ESP, Brasil
Bolsista do(a): Escola de Saúde Pública da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará

1999 - 2001 Especialização - Residência médica .
Escola de Saúde Pública da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, ESP, Brasil
Título: Pediatria
Orientador: 9060/3
Bolsista do(a): Escola de Saúde Pública da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará

1990 - 1995 Graduação em Medicina.
Universidade Federal do Ceará, UFC, Fortaleza, Brasil

Formação complementar

2003 - 2003 Curso de curta duração em I Seminário de Regulação Médica.
Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde, SAS-MS, Brasil

2001 - 2001 Curso de curta duração em Bases Moleculares da Hematologia.
Colégio Brasileiro de Hematologia Ceará, CBH/CE, Brasil

1996 - 1996 Curso de curta duração em Curso Básico de Oncologia.
Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica Ceará, SBOC/CE, Brasil

1995 - 1995 Curso de curta duração em I Curso de Atualização Em Genética Humana.
Hospital Geral César Cals, HGCC, Brasil

1995 - 1995 Interventional Radiology.
Columbia University, COLUMBIA, New York, Estados Unidos

1995 - 1995 Estágio Eletivo Em Neurocirurgia.
Columbia University, COLUMBIA, New York, Estados Unidos

1995 - 1995 Curso de curta duração em Técnicas de Registro Simultâneo de Potenciais Unit.

Federação das Sociedades de Biologia Experimental, FeSBE, Sao Paulo, Brasil

1995 - 1995 Neurologic Pathophysiology And Neuroanatomy.
University of Florida, UF, Gainesville, Estados Unidos

1995 - 1995 Curso de curta duração em Técnicas Laboratoriais Para a Análise Molecular de.
Federação das Sociedades de Biologia Experimental, FeSBE, Sao Paulo, Brasil

1992 - 1994 Curso Básico de Língua Francesa.
Universidade Federal do Ceará, UFC, Fortaleza, Brasil

1993 - 1993 Curso de curta duração em Bases da Biologia Molecular Em Doenças Tropicais.
Sociedade Brasileira de Medicina Tropical Ceará, SBMT/CE, Brasil

1992 - 1992 Curso de curta duração em Oncologia Básica Para Os Generalistas.
Centro Médico Cearense, CMCE, Brasil

1991 - 1991 Curso de curta duração em O Sentido da Vida e da Morte.
Centro Médico Cearense, CMCE, Brasil

1989 - 1989 Teacher's Training Course.
Instituto Brasil Estados Unidos Ceará, IBEU/CE, Brasil

1987 - 1988 The English Proficiency Program.
Instituto Brasil Estados Unidos Ceará, IBEU/CE, Brasil

1984 - 1986 Regular English Course.
Instituto Brasil Estados Unidos Ceará, IBEU/CE, Brasil

Atuação profissional

1. Universidade Federal do Ceará - UFC

Vínculo institucional

2010 - Atual Vínculo: Colaborador , Enquadramento funcional: Pesquisador colaborador

2. Prefeitura Municipal de Fortaleza - PMF

Vínculo institucional

2003 - Atual Vínculo: Servidor público , Enquadramento funcional: Médico , Carga horária: 20, Regime: Parcial

Atividades

07/2003 - Atual Serviço Técnico Especializado, Secretaria Municipal de Saúde, Central de Registro e Referência de Internações de Fortaleza
Especificação:
Regulação Médica - Medical Control Authority

3. Hospital Infantil Albert Sabin - HIAS

Vínculo institucional

2008 - Atual Vínculo: Servidor público , Enquadramento funcional: Medico Cancerologista Pediatrico , Carga horária: 20, Regime: Parcial

2002 - 2008 Vínculo: Prestador de Serviços Cooperad , Enquadramento funcional: Médico Oncohematologista Pediátrico , Carga horária: 12, Regime: Parcial

Atividades

03/2005 - Atual Especialização

Especificação:
Cancerologia Pediátrica - Pediatric oncology

03/2002 - Atual Especialização

Especificação:
Oncohematologia pediátrica - Pediatric hemato-oncology

03/2002 - Atual Serviço Técnico Especializado, Serviço de Oncohematologia Pediátrica, Enfermaria de Oncohematologia Pediátrica

Especificação:
Médico assistente - Staff Physician

01/2002 - Atual Treinamento, Serviço de Oncohematologia Pediátrica, Enfermaria de Oncohematologia Pediátrica

Especificação:
Curso de assistência psicológica à criança com câncer - Psychological assistance to Children with Cancer , Oncohematologia para o pediatra geral - Pediatric hemato-oncology for general practice pediatricians

4. Hospital Geral Waldemar de Alcântara - HGWA

Vínculo institucional

2003 - 2008 Vínculo: Celetista , Enquadramento funcional: Médico pediatra , Carga horária: 30, Regime: Parcial

Atividades

07/2004 - 07/2005 Direção e Administração, Clínica Médica Pediátrica, Enfermaria de Pediatria

Cargos ocupados:
Coordenador da Pediatria - Coordinator of Pediatric Ward

04/2003 - 10/2008 Serviço Técnico Especializado, Clínica Médica Pediátrica, Enfermaria de Pediatria

Especificação:
Médico Pediatra - Pediatrics Staff Physician

5. Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte - FMJ*

Vínculo institucional

2003 - 2008 Vínculo: Celetista , Enquadramento funcional: Professor titular , Carga horária: 10, Regime: Parcial

Atividades

09/2003 - 06/2008 Graduação, Medicina

Disciplinas ministradas:
Farmacologia

Projetos

Projetos de pesquisa

2010 - Atual Avaliação do Potencial Antioxidante, Antitrombótico e Antiplaquetário in vivo ex vivo e in vitro de Produtos Naturais e seus Constituintes
Situação: Em andamento Natureza: Projetos de pesquisa
Alunos envolvidos: Graduação (3);
Integrantes: Francisco Hélder Cavalcante Félix; Glauce Maria de Barros Viana; Juvenia Bezerra Fontenele (Responsável); Juliana Costa Albuquerque; Jamille Araújo Félix; Rosane Aline Magalhães; Marta Maria de França Fonteles

2010 - Atual Avaliação da Atividade Antinociceptiva da Sibutramina em Modelos Animais de Dor
Situação: Em andamento Natureza: Projetos de pesquisa
Alunos envolvidos: Graduação (3);
Integrantes: Francisco Hélder Cavalcante Félix; Glauce Maria de Barros Viana; Juvenia Bezerra Fontenele (Responsável); Juliana Costa Albuquerque; Jamille Araújo Félix; Rosane Aline Magalhães; Marta Maria de França Fonteles

2009 - Atual Análise Retrospectiva do Tratamento Não Padronizado (Off-label) com Betabloqueadores de Pacientes Pediátricos Portadores de Hemangiomas Diagnosticados entre Janeiro de 2009 e Dezembro de 2010 no Hospital Infantil Albert Sabin
Descrição: Esse projeto tem como objetivo avaliar os resultados do tratamento off-label de pacientes pediátricos com hemangiomas tratados com beta bloqueadores. Hemangiomas são os tumores benignos mais comuns da infância, em sua maioria lesões pequenas que evoluem com remissão espontânea. Mais raramente, um hemagioma pode causar sérios problemas de saúde e/ou estéticos, além de risco de vida. Recentemente, pesquisadores franceses descobriram casualmente um efeito rápido e altamente eficaz de propranolol em pacientes com hemangiomas infantis refratários à terapia convencional. Baseado neste relato e no fato de que o propranolol é largamente usado em adultos e crianças, com excelente segurança, resolvemos usar esta droga em pacientes selecionados, após consentimento informado dos responsáveis. Em vista dos bons resultados alcançados a curto prazo, oferecemos o tratamento aos representantes legais de pacientes com hemangiomas infantis recém-diagnosticados. A avaliação é retrospectiva e envolverá avaliação qualitativa e quantitativa dos resultados. Inicialmente, o pojeto aprovado em 2009 previa a coleta de dados de pacientes diagnosticados até dezembro de 2009. Em 2011, uma consulta à CEP solicitando a ampliação do projeto foi autorizada, ampliando a coleta para pacientes diagnosticados até dezembro de 2010.
Situação: Em andamento Natureza: Projetos de pesquisa
Alunos envolvidos: Graduação (3);
Integrantes: Francisco Hélder Cavalcante Félix (Responsável); ; Glauce Maria de Barros Viana; Juvenia Bezerra Fontenele; Juliana Costa Albuquerque; Jamille Araújo Félix; Rosane Aline Magalhães; Marta Maria de França Fonteles

2008 - Atual AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DE TUMORES CEREBRAIS PEDIÁTRICOS NO HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN ENTRE 2007-2010
Descrição: Objetivos gerais: construir o perfil epidemiológico dos pacientes submetidos a tratamento para tumores do sistema nervoso central no Serviço de Onco-Hematologia Pediátrica do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2008. Objetivos específicos: avaliar a resposta ao tratamento dos tumores do sistema nervoso central no Serviço de Onco-Hematologia Pediátrica do HIAS, construindo uma curva de sobrevida geral de todos os pacientes e curvas de sobrevida por subgrupos. Identificar subgrupos de acordo com o prognóstico de resposta ao tratamento, tentando correlacionar tratamento com resposta e sobrevida. Avaliar quais os possíveis fatores inerentes ao tratamento que podem ter se correlacionado ao prognóstico. Traçar um perfil epidemiológico do subgrupo de pacientes composto de tumores inoperáveis de tronco cerebral e tálamo, além de gliomas de alto grau de malignidade (grau III e IV da OMS), que tem aparentemente tido melhor resposta que o esperado, avaliando sua resposta terapêutica

e comparando com dados de nosso serviço coletados em anos anteriores. A partir destas observações, montar teoria(s) sobre o(s) possível(eis) fator(es) que determinou(aram) essa resposta diferencial ao tratamento instituído, a fim de propor ensaio(s) clínico(s) a partir desta(s) teoria(s). Em 2011, nova consulta à Comissão de Ética em Pesquisa foi realizada para ampliar a coleta de dados para pacientes diagnosticados até dezembro de 2010, tendo sido aprovada.
Situação: Em andamento Natureza: Projetos de pesquisa
Alunos envolvidos: Graduação (6);
Integrantes: Francisco Hélder Cavalcante Félix (Responsável); ; Juvenia Bezerra Fontenele
Número de produções C,T & A: 1/

2008 - 2011 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS COM TUMOR CEREBRAL TRATADOS NO SERVIÇO DE ONCO-HEMATOLOGIA DO HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN ENTRE 2000 A 2006

Descrição: O propósito desse trabalho é avaliar o perfil epidemiológico e fazer a análise de sobrevida dos pacientes submetidos a tratamento para tumores do sistema nervoso central no Serviço de Onco-Hematologia Pediátrica do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), no período de 2000 a 2006, visto que nele se concentram os pacientes pediátricos com neoplasias cerebrais do Sistema Único de Saúde (SUS) da cidade de Fortaleza e de todo interior do estado do Ceará. O melhor conhecimento da população acometida por este grupo de patologias neoplásicas é importante para avaliar as estratégias atualmente utilizadas no diagnóstico e tratamento dos tumores cerebrais da infância no HIAS, bem como para planejar intervenções adequadas a este grupo específico de pacientes.
Situação: Concluído Natureza: Projetos de pesquisa
Alunos envolvidos: Especialização (1);
Integrantes: Francisco Hélder Cavalcante Félix (Responsável); ; Nádia Mendonça Trompieri; Juvenia Bezerra Fontenele; Karine Martins da Trindade; Orlandira Leite de Araujo; Firmo Holanda
Número de produções C,T & A: 1/ Número de orientações: 1;

2007 - 2008 AVALIAÇÃO DAS REAÇÕES ADVERSAS DA QUIMIOTERAPIA NOS TUMORES CEREBRAIS NO HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN ENTRE 2002-2006

Descrição: Avaliar os efeitos colaterais da quimioterapia antineoplásica em pacientes com tumores cerebrais, avaliando vários fatores, entre eles a intensidade, a combinação e o tipo das drogas, a localização do tumor, a idade do paciente e as condições médicas coexistentes.
Situação: Concluído Natureza: Projetos de pesquisa
Alunos envolvidos: Graduação (1); Especialização (1);
Integrantes: Francisco Hélder Cavalcante Félix (Responsável); ; Gilma Montenegro Padilha Holanda; Karine Martins da Trindade; Orlandira Leite de Araujo

2007 - Atual PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES EM SEGUIMENTO PÓS TRATAMENTO PARA CANCER PEDIÁTRICO NO HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN NO PERÍODO DE JUNHO DE 2007 A JUNHO DE 2008

Descrição: Objetivo geral: • Delinear o perfil clinico-epidemiológico dos pacientes em seguimento pós tratamento para câncer pediátrico no Hospital Infantil Albert Sabin no período de junho de 2007 a junho de 2008.Objetivos específicos:• Traçar o perfil dos diagnósticos dos pacientes em seguimento,delineando os mais comuns,seus respectivos estágios no momento do diagnóstico,bem como os meios utilizados para realização dos mesmos.• Compilar os diferentes tratamentos realizados,a duração e o sucesso dos mesmos.• Correlacionar a terapêutica utilizada(tipos de drogas,nível de radiação e técnica e extensão cirúrgicas) com efeitos tardios e seqüelas a longo prazo.• Traçar padrão antropométrico desses pacientes no momento do diagnóstico e ao longo do tratamento e seguimento e correlacionar com padrão da população não exposta aos mesmos riscos.• Identificar fatores de risco que impliquem em maiores chances de efeitos tardios e seqüelas.• Traçar perfil dos pacientes recidivados e sucesso da terapêutica utilizada.• Traçar perfil dos pacientes com segundo tumor primário e identificar fatores de risco,bem como avaliar sucesso terapêutico.• Delinear status performance dos pacientes no momento da pesquisa.• Identificar fatores laboratoriais de mau prognóstico no diagnóstico imuno-histo-patológico.
Situação: Em andamento Natureza: Projetos de pesquisa
Alunos envolvidos: Especialização (2);

Integrantes: Francisco Hélder Cavalcante Félix (Responsável); ; Juvenia Bezerra Fontenele; Livia Albuquerque; Viviany de Sousa Viana
Número de orientações: 2;

Revisor de periódico

1. African Health Sciences
Vínculo

2009 - Atual Regime: Parcial

2. Journal of Pediatric Infectious Diseases
Vínculo

2009 - Atual Regime: Parcial

3. Archives of Internal Medicine
Vínculo

2008 - Atual Regime: Parcial

4. Journal of Musculoskeletal Pain
Vínculo

2007 - Atual Regime: Parcial

Producão

Produção bibliográfica
Artigos completos publicados em periódicos

1. **Felix, F. H. C.**, ARAUJO, O. L., TRINDADE, K. M., TROMPIERI, N. M., Fontenele, J. B.
Survival of children with malignant brain tumors receiving valproate: a retrospective study. Child's Nervous System (Online). , v.29, p.195 - 197, 2013.

2. **Felix, Francisco H. C.**, Fontenele, Juvenia B., Teles, Milena G., Bezerra Neto, João E., Santiago, Márcia H. A. M., Picanço Filho, Roberto L., Menezes, Dalgimar B. de, Viana, Glauce S. B., Moraes, Manoel O. de
Cyclosporin safety in a simplified rat brain tumor implantation model. Arquivos de Neuro-Psiquiatria (Impresso). , v.70, p.52 - 58, 2012.

3. FONTENELE, Juvenia Bezerra, **Felix, Francisco Helder Cavalcante**
Exercise for fibromyalgia: evidence for an integrated modulation of autonomic and nociception neural regulation. Rheumatology International (Berlin. Internet). , v.32, p.4075 - 4076, 2012.

4. Araujo, Orlandira L. de, Trindade, Karine M. da, Trompieri, Nadia M., Fontenele, Juvenia B., **Felix, Francisco H. C.**
Analysis of survival and prognostic factors of pediatric patients with brain tumor. Jornal de Pediatria (Impresso). , v.87, p.425 - 432, 2011.

5. **Felix, Francisco Helder Cavalcante**
Comment on `Autonomic cardiovascular control and responses to experimental pain stimulation in fibromyalgia syndrome¿. Journal of Psychosomatic Research. , v.71, p.435 - , 2011.

6. **Felix, Francisco Helder Cavalcante**, Trompieri, Nadia Mendonça, de Araujo, Orlandira Leite, da Trindade, Karine Martins, FONTENELE, Juvenia Bezerra

Potential Role for Valproate in the Treatment of High-Risk Brain Tumors of Childhood¿Results from a Retrospective Observational Cohort Study. Pediatric Hematology and Oncology. , v.28, p.556 - 570, 2011.

7. **Felix, Francisco Helder Cavalcante**
Tratamento dos hemangiomas da infância. Revista de Saúde da Criança e do Adolescente. , v.3, p.39 - 45, 2011.

8. FONTENELE, Juvenia Bezerra, Leal, Luzia Kalyne A. M., Silveira, ER, **Felix, F. H. C.**, Bezerra Felipe, CF, VIANA, Glauce Maria de Barros
Antiplatelet effects of piplartine, an alkamide isolated from Piper tuberculatum: possible involvement of cyclooxygenase blockade and antioxidant activity. Journal of Pharmacy and Pharmacology. , v.61, p.511 - 515, 2009.

9. **Félix, Francisco Hélder C.**, Leal, Luzia Kalyne A. M., FONTENELE, Juvenia Bezerra
Cloak and dagger: the case for adult onset still disease and hemophagocytic lymphohistiocytosis. Rheumatology International (Berlin). , v.29, p.973 - 974, 2009.

10. FONTENELE, Juvenia Bezerra, LEAL, Luzia Kalyne Almeida Moreira, **FÉLIX, Francisco Hélder Cavalcante**
Comment on: Is there any evidence to support the use of antidepressants in painful rheumatological conditions? Systematic review of pharmacological and clinical studies & Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: a systematic review of its efficacy. Rheumatology (Oxford). , v.48, p.322 - , 2009.

11. FONTENELE, Juvenia Bezerra, **Felix, Francisco Helder Cavalcante**
Fibromyalgia and Related Medically Unexplained Symptoms: A Lost Link Between Cardiovascular and Nociception Modulation. Journal of Musculoskeletal Pain. , v.17, p.67 - 79, 2009.

12. **Félix, Francisco Hélder Cavalcante**, FONTENELE, Juvenia Bezerra
Neurogenetics Can Help Turn Pain Concepts More Objective. Pain Medicine (Malden). , v.10, p.1147 - 1148, 2009.

13. **Felix, Francisco Helder Cavalcante**
Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis: a rare disease in pediatric patients. Jornal de Pediatria (Impresso). , v.85, p.277 - , 2009.

14. FONTENELE, Juvenia Bezerra, Fontenele, J. B., FÉLIX, Francisco Hélder Cavalcante, Leal, L. K. A. M., Silveira, E. R., Viana, G. S. B.
Studies on the anti-oedematogenic properties of a fraction rich in lonchocarpin and derricin isolated from Lonchocarpus sericeus. Natural Product Research. , v.23, p.1677 - 1688, 2009.

15. FÉLIX, Francisco Hélder Cavalcante, FONTENELE, Juvenia Bezerra
UL97: Old Enzyme, New Functions in Viral Oncogenesis of Brain Tumors. Science (New York, N.Y.: Online). , v.323, p.e-letter - , 2009.

Trabalhos publicados em anais de eventos (resumo)

1. BASTOS, Maria Vilani Rodrigues, ALBUQUERQUE, J. C., MAGALHAES, R. A., LEMOS, T. L. G., **Felix, Francisco Helder Cavalcante**, FONTENELE, Juvenia Bezerra
Atividade antioxidante do tectol, uma quinona dimérica isolada de Lippia sidoides Cham. no teste do DPPH In: XXX Encontro de Iniciação Científica da UFC - Encontros Universitários 2011, 2011, Fortaleza.
XXX Encontro de Iniciação Científica da UFC - Encontros Universitários 2011. , 2011.

2. MAGALHAES, R. A., FELIX, J. A., MAIA FILHO, P. A., BASTOS, Maria Vilani Rodrigues, **Felix, Francisco Helder Cavalcante**, FONTENELE, Juvenia Bezerra
Avaliação da atividade antinociceptiva da venlafaxina em modelos animais de dor In: XXX Encontro de Iniciação Científica da UFC - Encontros Universitarios 2011, 2011, Fortaleza.
XXX Encontro de Iniciação Científica da UFC - Encontros Universitarios 2011. , 2011.

3. FELIX, J. A., VIANA, G. A., MASULLO, L. F., BASTOS, Maria Vilani Rodrigues, **Fel"x, Francisco Helder Cavalcante**, FONTENELE, Juvenia Bezerra
Avaliação do potencial antiplaquetário da pulegona na agregação plaquetária induzida em plasma humano pelo difosfato de adenosina In: XXX Encontro de Iniciação "ientífica da UFC - Encontros Universitãrios 2011, 2011, Fortaleza.
XXX Encontro de Iniciação Científica da UFC - Encontros Universitãrios 2011. , 2011.

4. BARCELOS, P. S. V., TRINDADE, V. C., AGUIAR, L. M., Chagas, G. B. R., LOPES FILHO, A. S., HOLANDA, F. J. C. S., **Felix, Francisco Helder Cavalcante**
Sarcoma de Ewing de calota craniana em lactente : relato de caso In: 35o Congresso Brasileiro de Pediatria, 2011, Salvador.
Anais do 35o Congresso Brasileiro de Pediatria. , 2011.

5. TRINDADE, V. C., BARCELOS, P. S. V., AGUIAR, L. M., Chagas, G. B. R., **Felix, Francisco Helder Cavalcante**
Sarcoma granulocítico intramedular In: 35o Congresso Brasileiro de Pediatria, 2011, Salvador.
Anais do 35o Congresso Brasileiro de Pediatria. , 2011.

6. ALBUQUERQUE, J. C., MAGALHAES, R. A., FELIX, J. A., BASTOS, Maria Vilani Rodrigues, **Felix, Francisco Helder Cavalcante**, FONTENELE, Juvenia Bezerra
Tratamento com propranolol em crianças com hemangioma In: XXX Encontro de Iniciação Científica da UFC - Encontros Universitários 2011, 2011, Fortaleza.
XXX Encontro de Iniciação Científica da UFC - Encontros Universitários 2011. , 2011.

Produção técnica
Demais produções técnicas

1. **Felix, Francisco Helder Cavalcante**
Desenvolvimento de Terapias-Alvo e Farmacogenômica na Oncologia, 2012. (Outro, Curso de curta duração ministrado)

Orientações e Supervisões

Orientações e supervisões concluídas

Monografias de conclusão de curso de aperfeiçoamento/especialização

1. Lívia Albuquerque. **Avaliação do Nível de Hemoglobina e da Prevalência de Anemia em pacientes sobreviventes de câncer pediátrico atendidos no ambulatório do serviço de Onco-Hematologia do Hospital Infantil Albert Sabin**. 2009. Monografia (Residência Em Pediatria) - Hospital Infantil Albert Sabin

2. Viviany de Oliveira Viana. **PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES EM SEGUIMENTO PÓS TRATAMENTO PARA CANCER PEDIÁTRICO NO HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN NO PERÍODO DE JUNHO DE 2007 A JUNHO DE 2008**. 2009. Monografia (Residência Em Pediatria) - Hospital Infantil Albert Sabin