

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA  
MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Pâmela Posser Poletto

**ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS E DESFECHOS DE  
PACIENTES COM NEUROBLASTOMA TRATADOS EM SERVIÇO DE  
REFERÊNCIA EM ONCOLOGIA PEDIÁTRICA NO SUL DO BRASIL**

Santa Maria, RS  
2018

**Pâmela Posser Poletto**

**ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS E DESFECHOS DE PACIENTES COM  
NEUROBLASTOMA TRATADOS EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM  
ONCOLOGIA PEDIÁTRICA NO SUL DO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS) como requisito para obtenção do título **de Mestre em Ciências da Saúde**.

Orientadora: Dra. Virgínia Maria Cóser

Santa Maria, RS  
2018

Poletto, Pâmela  
ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS E DESFECHOS DE  
PACIENTES COM NEUROBLASTOMA TRATADOS EM SERVIÇO DE  
REFERÊNCIA EM ONCOLOGIA PEDIÁTRICA NO SUL DO BRASIL /  
Pâmela Poletto.- 2018.  
63 p.; 30 cm

Orientador: Virgínia Maria Cóser  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós  
Graduação em Ciências da Saúde, RS, 2018

1. Neuroblastoma 2. Câncer 3. Criança I. Cóser, Virgínia  
Maria II. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

---

© 2018

Todos os direitos autorais reservados a Pâmela Posser Poletto. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte.

Endereço: Rua Cristal, n. 360, Bairro Camobi, Santa Maria, RS. CEP: 97110-762

Fone (0xx)55 3213 1878; e-mail: pamipp@hotmail.com

**Pâmela Posser Poletto**

**ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS E DESFECHOS DE PACIENTES COM  
NEUROBLASTOMA TRATADOS EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM  
ONCOLOGIA PEDIÁTRICA NO SUL DO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS) como requisito para obtenção do título de **Mestre em Ciências da Saúde**.

**Aprovado em 30 de agosto de 2018:**



**Virgínia Maria Cóser, Dra. (UFSM)**  
(Presidente/Orientador)



**Angela Regina Maciel Weinmann, Dra. (UFSM)**



**Maria do Carmo dos Santos Araújo, Dra. (UFN)**

**Santa Maria, RS**  
**2018**

## DEDICATÓRIA

A todos os amigos, colegas, familiares e namorado, pelo carinho, paciência, força, motivação e presença em minha vida, permitindo que eu pudesse alcançar mais esta conquista.

## AGRADECIMENTO

A concretização deste trabalho somente foi possível graças a pessoas especiais que eu tive a graça de conhecer, e desfrutar da presença em minha vida. Desta maneira, agradeço de forma especial:

- À minha orientadora, Virgínia Maria Cóser, pelo incentivo, pelas ideias, disponibilidade e pelas vezes que compreendeu minhas dificuldades e não desistiu da missão de passar seus conhecimentos profissionais sempre com carinho e mão firme de mãe.
- Aos meus pais, Volnei Luis Poletto e Lucélia Teresinha Posser Poletto, que sempre incentivaram a busca pelo conhecimento, pela carreira, e principalmente pela independência, ressaltando a importância de nunca, em hipótese alguma, abandonar a honestidade e transparência. Eles que batalharam para proporcionar todas as condições que sua filha necessitou para chegar onde seus pés e sua determinação permitiram, sem nunca desistir ou desacreditar, são meu maior orgulho e exemplo. Perdoem esta filha que não voltou mais para casa, pois andando descobri que o mundo é minha casa, e onde vocês estiverem, cá ou lá, estará meu coração. Amo muito vocês.
- Ao meu namorado, Luiz Alberto Flores Júnior que sempre tem estado presente na minha vida desde o dia em que nos conhecemos e contribui grandemente com seu amor, fortalecendo meu eu pessoal e afetivo para que o eu profissional possa mostrar seu melhor.
- À minha sogra, Maria Lúcia Pozatti Flores, que com paciência ajudou-me grandemente com a análise estatística e tentando diminuir meu pavor com números.
- Aos colegas de sala de aula e de trabalho, pela paciência nos dias de grande estresse e pelo incentivo e retaguarda.

## EPÍGRAFE

“Quando acabamos de fazer tudo o que viemos fazer aqui na terra, podemos sair de nosso corpo, que aprisiona nossa alma assim como um casulo aprisiona a futura borboleta. E, na hora certa, podemos deixa-lo para trás, e não sentimos mais dor, nem medo, nem preocupações – estamos livres como uma linda borboleta voltando para casa, para Deus...”

(de Uma Carta a uma criança com câncer – A Roda da Vida de Elisabeth Kübler-Ross)

“A terapia do câncer equivale a espancar um cão com uma vara para livrá-lo das pulgas.”  
(Anna Deaveare Smith, Let Me Down Easy)

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”

(Madre Teresa de Calcutá)

## RESUMO

### ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS E DESFECHOS DE PACIENTES COM NEUROBLASTOMA TRATADOS EM HOSPITAL DO INTERIOR DO RIO GRANDE DO SUL

AUTORA: Pâmela Posser Poletto

ORIENTADORA: Virgínia Maria Cóser

O Neuroblastoma é um tumor embrionário do sistema nervoso autônomo, desenvolvendo-se tipicamente na glândula adrenal ou gânglios para-espinhais. Ocorre em crianças, com idade média de 17 meses ao diagnóstico. É o câncer mais comum a ser diagnosticado no primeiro ano de vida. A apresentação clínica é variável, tendo características de massa expansiva na região em que se aloja. Neste trabalho o objetivo foi descrever o diagnóstico de Neuroblastoma de crianças tratadas no Serviço de Hematologia-Oncologia do Hospital Universitário de Santa Maria no estado de Rio Grande do Sul, perpassando pelo desfecho e intercorrências experimentadas por eles. As informações foram coletadas dos prontuários médicos dos pacientes tratados entre 01/01/1999 e 31/12/2015, e os dados analisados através de médias e frequências. Após o cruzamento das variáveis, foi usado o Coeficiente de Correlação de Pearson e por fim, foram construídas as curvas de sobrevida de Kaplan Meier. Nesta amostra, composta de 28 pacientes, encontramos uma frequência de 70,37% de neuroblastoma de alto risco com Estadio 4, com média de idade ao diagnóstico de 29 meses. O gene MYCN foi testado em 82,15% dos pacientes, sendo que 52,38% deles estavam amplificados. Óbitos ocorreram em 50% de nossa amostra, e todos os pacientes pertenciam ao Estadio 4. Entre os recidivados (n=15) 20% foram resgatados. A sobrevida global encontrada foi de 89,3% em um ano, 64,3% em dois anos, 53,6% em cinco anos. A sobrevida livre de eventos em um ano foi de 82,1% e em dois anos de 53,6%. Concluimos que os resultados encontrados, são em sua maioria concordantes com a literatura, e que são necessárias melhorias nos esquemas de tratamento oferecidos, especialmente para pacientes com doença de alto risco e os que apresentam recidivas.

**Palavras-chave:** Neuroblastoma. Diagnóstico. Sobrevida. MIBG.



## ABSTRACT

### CLINICAL ASPECTS, DIAGNOSES AND DEFECTS OF PATIENTS WITH NEUROBLASTOMA TREATED IN A HOSPITAL INSIDE THE RIO GRANDE DO SUL

AUTHOR: Pâmela Posser Poletto

ORIENTADORA: Virginia Maria Cóser

Neuroblastoma is an embryonic tumor of the autonomic nervous system, typically developing in the adrenal gland or para-spinal ganglia. It occurs in children, with an average age of 17 months at diagnosis and is the most common cancer to be diagnosed in the first year of life. The clinical presentation is variable, having expansive mass characteristics in the region where it is housed. The objective of this study was to describe the diagnosis of Neuroblastoma in children treated at the Hematology-Oncology Service of the University Hospital of Santa Maria in the state of Rio Grande do Sul, Brazil, through the outcome and interurrences experienced by them. The information was collected from the medical records of the patients treated between 01/01/1999 and 12/31/2015, and the data analyzed through averages and frequencies. After crossing the variables, the Pearson Correlation Coefficient was used and, finally, the Kaplan Meier survival curves were constructed. In this sample, composed of 28 patients, we found a frequency of 70.37% of high-risk neuroblastoma with Stage 4, with mean age at diagnosis of 29 months. The MYCN gene was tested in 82.15% of the patients, with 52.38% of them being amplified. Deaths occurred in 50% of our sample, and all patients belonged to Stage 4. Among the relapsed (n = 15), 20% were rescued. Overall survival was 89.3% in one year, 64.3% in two years, 53.6% in five years. Event-free survival at 1 year was 82.1% and in two years it was 53.6%. It is concluded that the results found are mostly consistent with the literature and that improvements are needed in the treatment regimens offered, especially for patients with high-risk disease and those with relapses.

**Keywords:** Neuroblastoma. Diagnosis. Survival. MIBG.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
FISH	Hibridização Fluorescente in situ
GD2	Disialogangliosídeo
GM-CSF	Granulocyte-macrophage Colony-stimulating Factor
HUSM	Hospital Universitário de Santa Maria
HVA	Ácido Homovanílico
IL-2	Interleucina 2
INPC	International Neuroblastoma Pathology Committee
INSS	International Neuroblastoma Staging System
LDH	Desidrogenase Láctica
MIBG	Metaiodobenzilguanidina
MYCN	MYCN proto-oncogene, bHLH transcription fator
NB	Neuroblastoma
NSE	Enolase Neuro-específica
PHOX2B	Paired Like Homeobox 2B (gene)
SG	Sobrevida Global
SLE	Sobrevida Livre de Eventos
SNC	Sistema Nervoso Central
VMA	Ácido Vanilmandélico

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação de SHIMADA	21
Tabela 2 – Sistema Internacional de Estadiamento do NB	23
Tabela 3 – Tabela demonstrativa das características dos pacientes com NB analisados	31
Tabela 4 – Exames Laboratoriais dos pacientes ao diagnóstico do NB	35
Tabela 5 – Tratamento quimioterápico e efeitos colaterais experimentados pelos pacientes em estudo	39
Tabela 6 – Sequência de tratamento pós quimioterapia dos pacientes com NB em estudo	41
Tabela 7 – Reavaliações, Recidiva e Situação atual dos pacientes com NB	43

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Representação Gráfica dos estádios clínicos do neuroblastoma conforme proposto pelo INSS	22
Figura 2 – Imagem demonstrativa da técnica de FISH do gene MYCN em lâminas de células de medula óssea	25
Figura 3 – Procedência dos pacientes com NB	34
Figura 4 – Sintomas iniciais dos pacientes ao diagnóstico de NB	35
Figura 5 – Imagem demonstrativa da técnica de FISH do gene MYCN em lâminas de <i>imprint</i> de biópsia tumoral	37
Figura 6 – Imagem demonstrativa da técnica de FISH do gene MYCN em lâminas de células de medula óssea	38
Figura 7 – Curva de sobrevida global dos pacientes com NB do diagnóstico ao óbito	44
Figura 8 – Curva de sobrevida livre de evento dos pacientes com NB do diagnóstico até a recidiva	45
Figura 9 – Curva de sobrevida livre de evento dos pacientes com NB do diagnóstico até o evento (recidiva + refratariedade)	46
Figura 10 – Sobrevida global dos pacientes comparando o tipo de evento: recidiva, não recidiva, refratariedade	47

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 OBJETIVOS.....	16
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	16
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	17
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	28
4.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	29
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	30
7 CONCLUSÃO.....	48
REFERÊNCIAS .....	50
APÊNDICES .....	54
APÊNDICE A - TERMO DE CONFIDENCIALIDADE.....	54
APÊNDICE B - FICHA DE COLETA DE DADOS .....	55
ANEXOS.....	61
ANEXO A – FOLHA DE APROVAÇÃO DA GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA DO HUSM.....	61
ANEXO B – FOLHA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	62

## 1 INTRODUÇÃO

No Brasil, em 2014, o câncer respondeu pela oitava posição entre as causas de óbito entre crianças de 0 a 4 anos, e é a principal causa de morte na faixa etária de 5 a 19 anos de acordo com o SIM – Sistema de Informação de Mortalidade. O percentual mediano dos tumores pediátricos brasileiros, observados nos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) encontra-se próximo de 3%, podendo-se estimar, portanto, que tenha ocorrido aproximadamente 12.600 casos novos de câncer em crianças e adolescentes até os 19 anos em 2016. A Região Sul, dentro deste levantamento realizado pelo INCA juntamente com o Ministério da Saúde em 2017, foi responsável por apresentar cerca de 1.320 casos novos em 2016.

Como relembra RIES LAG et al., 1999, o NB é um tumor embrionário do sistema nervoso autônomo, derivado de células da crista neural e ocorre quase que exclusivamente em crianças jovens, desenvolvendo-se tipicamente nas glândulas adrenais ou gânglios paravertebrais. Ele é o tumor sólido de origem extra cranial mais comum em crianças, responsável por 7% das doenças malignas diagnosticadas em crianças entre 0 e 14 anos de idade e ainda, por aproximadamente 15% dos óbitos infantis causados por câncer, conforme revisa SALAZAR BM et al., 2016.

O NB é um câncer infantil com uma grande variação de possíveis cursos de evolução, como regressão espontânea, maturação induzida por quimioterapia, maturação espontânea e progressões com grande agressividade também podem ser vistas em um número previsível de pacientes (BERTHOLD et al., 2017).

Os NBs de alto risco são reconhecidamente de pior prognóstico e ainda não apresentam uma resposta satisfatória mediante os tratamentos convencionais. Os pacientes que se enquadram no Estadio 4, metastático por definição, têm mais risco para refratariedade e morte. Os protocolos tendem a incorporar quimioterapia agressiva com derivados de platina, transplante autólogo de medula óssea, uso de ácido Retinoico, exposição ao metaiodobenzilguanidina (MIBG) terapêutico e radioterapia preventiva de envolvimento do sistema nervoso central (SNC). Todavia, existe a necessidade de analisar a sobrevivência dos pacientes submetidos a esses tratamentos, bem como a toxicidade causada pelos mesmos (PROTOCOLO DE TRATAMENTO DE NEUROBLASTOMA DE ALTO RISCO NEURO IX, 2000).

Sendo assim, é necessário avaliar os resultados encontrados com o tratamento dos pacientes com neuroblastoma do Hospital Universitário de Santa Maria, e se os mesmos são concordantes com o da literatura mundial. Ao iniciar este trabalho, acreditou-se que os resultados seriam compatíveis com os encontrados em outros centros de referência, considerando a limitação de métodos diagnósticos e terapêuticos disponíveis para a patologia em estudo e a possibilidade de uso da maioria das tecnologias envolvidas nestes métodos, no referido hospital.

Justifica-se assim esta pesquisa, que com a realização da análise do perfil clínico dos pacientes estudados, bem como do desfecho da doença a partir do tratamento ofertado, poderá proporcionar às crianças diagnosticadas com NB, uma opção terapêutica que represente a melhor intervenção disponível para essa condição.

A produção de dados é a base para alavancar novas pesquisas, que apresentem dados mais robustos, especialmente por esta se tratar de uma doença bastante rara e com alta letalidade em seus estádios mais altos.

## **2 OBJETIVOS**

O objetivo foi descrever o perfil clínico dos pacientes diagnosticados e/ou tratados no HUSM para neuroblastoma, no período de 1999 a 2015, assim como as intercorrências e desfechos experimentados por eles neste período.

### **2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever os dados clínicos dos pacientes diagnosticados e/ou tratados para NB;
- Verificar a ocorrência de eventos adversos dos tratamentos utilizados;
- Analisar os resultados obtidos dos referidos tratamentos;
- Estimar a sobrevida livre de eventos (SLE);
- Estimar a sobrevida global (SG);



### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O NB é um tumor originário das células embrionárias do sistema nervoso simpático e foi inicialmente descrito por Virchow, em 1864, e posteriormente foi assim nomeado por Wright, em 1910 (WRIGHT, 1910). O NB é um tumor pediátrico cuja apresentação clínica pode variar de rápida progressão com disseminação metastática, apesar de tratamentos agressivos, à completa regressão espontânea ou diferenciação para ganglioneuroma, tumor benigno.

Dados do INCA apontam o câncer como principal causa de morte infantil e de adolescentes por doença, no Brasil, e segunda causa de óbito de maneira geral, perdendo apenas para acidentes e mortes violentas. Em 2014 contabilizou-se 2724 mortes por câncer infanto-juvenil no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A incidência do neuroblastoma é maior no primeiro ano de vida (64/milhão) do que no segundo ano de vida (29/milhão), sendo que 41% dos casos de NB estudados no Programa SEER realizado nos EUA foi diagnosticado nos primeiros 3 meses de vida. Este estudo também analisou pacientes tratados no período compreendido entre 1975 e 1995, verificando o aumento da incidência do NB ao longo das décadas analisadas, e concluindo que um aumento na incidência do NB foi observado na população com menos de um ano de vida ao diagnóstico. Entretanto, levantou-se como possível causa deste aumento, uma melhora na sensibilidade de diagnóstico de casos assintomáticos, através da disseminação do uso da ultrassonografia fetal, uma vez que nas outras faixas etárias este aumento não foi evidenciado. A conhecida propensão à regressão espontânea do neuroblastoma em crianças menores de 1 ano de idade, suporta esta hipótese. (RIES LAG et al., 1999)

Em outro estudo realizado na Alemanha, (com análise do período entre 1979 e 2015), BERTHOLD, F. et al. 2017, mostra um aumento da incidência do NB de 7% em 10 anos, principalmente nos estágios 1-3 e 4S. E mais uma vez, o aumento de casos é atribuído à melhora da sensibilidade diagnóstica e não a uma maior ocorrência do tumor. Especialmente, porque as taxas de incidência foram duas vezes maiores nas instituições que realizavam o rastreio neonatal do NB. Em alguns países, como Japão, Alemanha, Áustria e Canadá, visando à detecção precoce do neuroblastoma, foi implantado o *screening* neonatal. Esta estratégia foi abandonada pois não modificou a incidência do NB de alto risco no primeiro ano de vida; não houve modificação na mortalidade da doença e grande parcela dos casos detectados naquela faixa etária apresentavam regressão espontânea do tumor (PARK, J.R. et al. 2010).

O aumento da incidência do NB no Estadio 4, aumentou na faixa etária menor de um ano e diminuiu na faixa entre um e dois anos, permitindo a conclusão de que esta modificação ocorreu por diagnósticos mais precoces. Levando a média de idade ao diagnóstico de 23 para 15 meses de idade para todos os estadios. A média de idade ao diagnóstico do Estadio 4 foi de 41 meses (BERTHOLD, F. et al. 2017). O NB tem taxa de prevalência 6,5% maior na população masculina quando comparada à feminina, com uma proporção de aproximadamente 1,2:1.

Entre diferentes países, pode-se perceber diferentes incidências do NB. Conforme MORENO F. et al., a incidência do NB de zero a 14 anos por milhão varia entre: 3,8 no México; 5,9 no Brasil; 8,3 na Argentina e 13,7 na Alemanha, entre outros. Uma associação entre estas grandes variações e as diversidades socioeconômicas, foram admitidas como causa das baixas incidências, possivelmente secundária a poucos recursos diagnósticos, curva de aprendizado limitada e subnotificação dos casos. Variações regionais têm sido descritas no Brasil, onde cidades com alto desenvolvimento socioeconômico tem incidência significativamente maior de neuroblastoma, e o inverso ocorre em cidades com baixo status socioeconômico (KAMIHARA, J. et al., 2017).

Segundo (JING, H.E. et al. 2017), o NB é uma doença multifatorial que resulta de múltiplas interações entre fatores ambientais e herança genética. A média de idade ao diagnóstico é baixa na maioria dos casos. Há a necessidade de se investigar eventos pré concepção e gestacionais pois poucos estudos foram desenvolvidos até o momento, e sem força estatística, com dados suficientes para comprovar tais fatores de risco. Até o momento, medicações e hormônios usados durante a gestação são os fatores mais sugestivo de aumento de risco para neuroblastoma (RIES, L.A.G. et al. 1999). Uma predisposição genética pode ocorrer em pacientes que possuem outras enfermidades originárias da crista neural como Neurofibromatose Tipo 1, Doença de Hirschsprung e Síndrome de Hipoventilação Central Congênita. Casos de neuroblastoma familiar também já foram reportados. (PARK et al. 2008) (CLAUSEN, 1989) (MARIS, 2010).

A apresentação clínica é bastante variada e se relaciona à localização do tumor, tamanho, grau de invasão, efeitos da secreção catecolaminas e sintomas causados por síndromes para neoplásicas (COLON; CHUNG, 2011). O NB pode surgir em qualquer lugar ao longo do sistema nervoso simpático, sendo que a maioria dos tumores (65%) surge no abdome, e mais de metade destes originários da glândula adrenal. Locais adicionais de origem incluem o pescoço, tórax e pelve. Existe uma relação entre idade e local da doença, com crianças de menor

idade mais propensas a apresentarem sítios primários torácico e cervical. (PARK; EGGERT; CARON, 2008).

A disseminação da doença ocorre através das vias linfáticas e hematogênica. A disseminação hematogênica mais frequente é para a medula óssea, ossos, fígado e pele, afetando raramente os pulmões e parênquima cerebral. Alguns sinais e sintomas do NB metastático são típicos, como a proptose e equimose peri-orbitária que surge quando o tumor infiltra os ossos retro orbitários (“olhos de guaxinim”) e a dor óssea, quando há infiltração de medula óssea ou ossos, que podem levar a dificuldade de deambulação e irritabilidade em crianças pequenas. Sintomas inespecíficos como febre, emagrecimento e apatia são frequentes. Quanto às síndromes para neoplásicas, se destacam a síndrome de opsomoclonus, síndrome de Horner ou paralisia óculo-simpática, diarreia intratável, sintomas compressivos e hipertensão arterial (CARTUM, 2010).

Para o diagnóstico, deve ser realizado exame físico cuidadoso, incluindo avaliação da presença de hipertensão arterial, além de foco no abdome para a detecção de massas, palpação dos ossos procurando sinais de deformidades, exame oftalmológico e ectoscopia. Os testes laboratoriais incluem hemograma, catecolaminas urinárias, proteínas, DHL (Desidrogenase Láctica) e ferritina. Estudos radiológicos incluindo imagens de tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve devem ser realizados para investigação e estadiamento. Exames de cintilografia com  $I^{123/131}$  metaiodobenzilguanidina (MIBG) tornaram-se amplamente aceitos para o estadiamento inicial, bem como para a avaliação da resposta ao tratamento (RUFINI, 2006). O MIBG acumula nas células catecolaminérgicas e permite assim identificar a doença primária ou metastática, se presente. Metástases ósseas devem ser avaliadas através de cintilografia óssea com Tecnécio, e pode ser especialmente útil com análise por MIBG negativa. Protocolos atuais requerem avaliação com ambas cintilografias. A análise da medula óssea deve conter biópsia e aspirado bilateral para exclusão de doença metastática. O NB na medula óssea pode ser difícil de distinguir de outros tumores da infância compostos por células redondas, pequenas e azuis. Biópsia ou ressecção do tumor primário (conforme estadio e localização da massa) deve ser realizada para coleta de amostras de tecido de boa qualidade, para análise biológica da lesão. O patologista deve incluir toda a peça, pois diferentes regiões podem exibir diferentes histologias. A análise histopatológica deve incluir imuno-histoquímica, microscopia eletrônica e análise citogenética. Será firmado o diagnóstico, portanto, diante de presença documentada de infiltrado neoplásico seja na punção aspirativa de medula óssea, biópsia de medula óssea, ou pela análise anatomopatológica de fragmento tumoral (CARTUM, 2010).

Os tumores da crista neural podem ser classificados conforme grau de maturação e diferenciação celular do tumor, como Neuroblastoma, Ganglioneuroblastoma ou Ganglioneuroma. Sendo a suprarrenal o principal sítio acometido pelo NB, ressaltando que células cromafins compõem esta glândula, e produzem catecolaminas e neuropeptídios, além de células sustentaculares que são semelhantes às células de Schwann, e algumas células ganglionares esparsas.

Em sua histologia, os NB são compostos por células pequenas, redondas e azuis formando densos ninhos celulares em uma matriz fibrovascular, além de pseudo-rosetas de Homer-Wright que são observadas em 15 a 50% das amostras. As células do tumor típico, apresentam-se uniformes, com citoplasma escasso e núcleos hiperacrômicos. Um processo neurítico, também chamado de neuropil, é uma característica patognomônica das células do neuroblastoma. Na análise imuno-histoquímica a Enolase Neuro-específica (NSE), Cromogranina, Sinaptofisina e manchas imuno-histoquímicas S-100 são geralmente positivas.

Em contraste, o ganglioneuroma é um tumor benigno composto de células ganglionares maduras, células de Schwann e processos neuríticos, enquanto os ganglioneuroblastomas podem apresentar todo o espectro de diferenciação entre neuroblastoma e ganglioneuroma. Nódulos neuroblásticos estão presentes na adrenal dos fetos entre 17 e 18 semanas gestacionais e em sua maioria regridem espontaneamente, entretanto alguns destes podem persistir e levar ao desenvolvimento do neuroblastoma (LACAYO, N.J. 2017).

A partir do aspecto histológico do tumor surgiu a classificação de Shimada, a qual leva em consideração, para a determinação de grau de risco, o aspecto histológico específico, índice de cariorrexia (número de células tumorais em mitose e em processo de ruptura nuclear) e também a idade na qual o tumor incide. Em 1999, essa classificação foi revisada pelo INPC (*International Neuroblastoma Pathology Committee*) e foram estabelecidos dois grupos classificados em histologia favorável e desfavorável (PARK et al., 2008), conforme disposto na Tabela 1.

Tabela 1 – Classificação de SHIMADA para prognóstico do NB.

CLASSIFICAÇÃO PATOLÓGICA INTERNACIONAL DO NEUROBLASTOMA		PROGNÓSTICO
<b>NEUROBLASTOMA</b> *FAVORÁVEL	ESTROMA SCHWANNIANO POBRE	FAVORÁVEL
<18 MESES	Pobremente diferenciado ou em diferenciação e baixo ou intermediário índice de cariorrexia no tumor	
18 MESES A 5 ANOS	Em diferenciação com baixo índice de cariorrexia	
*DESFAVORÁVEL		DESFAVORÁVEL
<18 MESES	Tumor indiferenciado com alto índice de cariorrexia	
18 MESES A 5 ANOS	Tumor indiferenciado, ou pobremente diferenciado, com intermediário ou alto índice de cariorrexia	
> 5 ANOS	Todos os tumores	
<b>GANGLIONB NODULAR</b>	Composto: Estroma Schwanniano rico e pobre	DESFAVORÁVEL
<b>GANGLIONB MISTO</b>	Estroma Schwanniano rico	FAVORÁVEL
<b>GANGLIONEUROMA</b>		FAVORÁVEL
*EM MATURAÇÃO	Estroma Schwanniano dominante	
*MADURO		

Fonte: SHIMADA et al. Cancer (1999) 86: 364-372

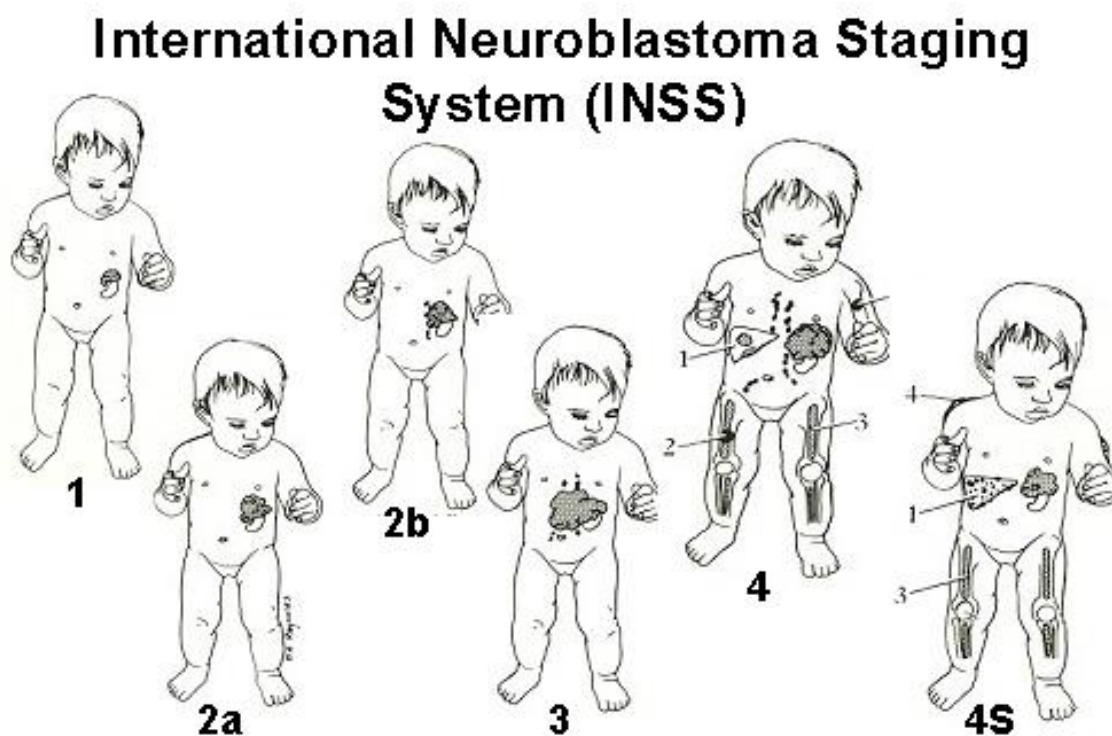
Em 2005, uma conferência no Canadá discutiu critérios para um novo sistema de estadiamento baseado no momento do diagnóstico e formulou a *International Neuroblastoma Risk Group Staging System* (INRGSS): L1) tumor loco regional não envolvendo estruturas vitais; L2) tumor loco regional envolvendo uma ou mais estruturas vitais; M) doença metastática à distância; Ms) doença metastática confinada a pele e/ou medula óssea (crianças menores de 18 meses com tumores L1/L2) (MONCLAIR, 2009).

Outras variáveis, que embora não interfiram na estratificação dos riscos dos subgrupos dos pacientes com NB, que são importantes no acompanhamento terapêutico e preditivos de resposta ao tratamento (com piora do prognóstico) são os seguintes marcadores séricos: desidrogenase láctica (DHL), ferritina, Enolase Neuro-Específica (NSE) e o disialogangliosídeo (GD2). A dosagem urinária das catecolaminas excretadas também é útil na investigação diagnóstica e inclui o ácido vanilmandélico (VMA) e ácido homovanílico (HVA), a relação VMA / HVA também pode ser utilizada (SHUSTER, 1992). Na revisão apresentada no Medscape por LACAYO, 2017, mais de 90% dos pacientes com NB apresentam elevação

urinária do HVA e/ou VMA. As proporções anormais de DHL, ferritina e cromossomo 1p estão constantemente presentes e é maior nos pacientes de alto risco.

Se faz necessária uma divisão entre grupos de maior ou menor gravidade para possibilitar uma individualização no tratamento, bem como para ser utilizada na avaliação de prognóstico e sobrevida dos pacientes. Para tanto, já foram propostos vários sistemas de estadiamento para o NB. O Sistema Internacional de Estadiamento de Neuroblastoma (INSS) propôs, em 1991, uma divisão conforme podemos visualizar na Figura 1 e conforme descrito na Tabela 2.

Figura 1 – Representação Gráfica dos estádios clínicos do neuroblastoma conforme proposto pelo INSS: **1, 2a, 2b, 3, 4, 4S** correspondem aos diferentes estádios clínicos. 1-Fígado; 2-ossos; 3-MO; 4- pele.



Fonte: Sánchez, I.P.; et al. 2015

Tabela 2 - Sistema Internacional de Estadiamento do Neuroblastoma.

CLASSIFICAÇÃO	DEFINIÇÃO
1	Tumor localizado com excisão macroscópica completa, com ou sem doença residual microscópica, linfonodos ipsilaterais representativos, negativos para o tumor microscopicamente (linfonodos anexados e removidos com o tumor primário podem ser positivos).
2A	Tumor localizado com excisão macroscópica incompleta, linfonodos ipsilaterais representativos não aderentes negativos para o tumor microscopicamente.
2B	Tumor localizado com ou sem excisão macroscópica completa, com linfonodos ipsilaterais representativos não aderentes positivos para o tumor. Linfonodos contralaterais aumentados devem ser negativos microscopicamente.
3	Tumor unilateral irressecável, infiltrante através da linha média, com ou sem envolvimento regional de linfonodo; ou tumor unilateral localizado com envolvimento de linfonodo regional contralateral; ou tumor na linha média com extensão bilateral com infiltração (ressecável) ou envolvimento de linfonodo.
4	Qualquer tumor primário com disseminação para linfonodos distantes, osso, medula óssea, fígado, pele e outros órgãos (exceto os definidos para a classificação 4S)
4S	Tumor primário localizado (conforme definições para 1, 2A e 2B), com disseminação limitada à pele, fígado e medula óssea. Limitada a crianças com idade inferior a 1 ano.

Fonte: Kliegman, R.M. et al. tratado de Pediatria. 18ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.

MARIS, J.M. 2010, diz que pacientes com NB esporádico ou familiar, que também apresentam Síndrome da Hipoventilação Central, Doença de Hirschsprung ou ambos, geralmente apresentam mutações de perda no gene PHOX2B. Assim, o teste para mutações em ALK e PHOX2B devem ser considerados sempre que os pacientes têm história familiar ou outras condições fortemente sugestivas de mutação transmissível altamente penetrante, como tumores primários de adrenal bilaterais. Embora as mutações de ALK e PHOX2B sejam responsáveis pela maioria dos casos familiares de neuroblastoma, genes familiares adicionais podem ser descobertos. Além disso, o estudo também mostrou que uma variação relativamente comum do número de cópias em 1q21 está associada ao desenvolvimento de neuroblastoma (DISKIN, S.J. 2009). As aberrações do número de cópias do DNA caem em duas amplas categorias de prognóstico: ganhos cromossômicos que resultam em hiperdiploidia e estão associados a um prognóstico favorável e aberrações cromossômicas segmentares, como amplificação de MYCN e perda ou ganho regional de material cromossômico, que tendem a estar associados a pior desfecho (JANOUEIX-LEROSEY, I. et al. 2009).

O atual tratamento para os NB's de alto risco pode ser dividido em três diferentes fases: indução da remissão, consolidação da remissão e manutenção. O aumento da intensidade da quimioterapia de indução está associado com aumento das taxas de Sobrevida Global (SG), conforme os dados disponíveis (MARIS, J. M. 2010).

O esqueleto do esquema de indução mais usado inclui ciclos intensivos de Cisplatina e Etoposide, alternando com Vincristina, Doxorubicina e Ciclofosfamida. Recentemente, investigadores do COG adicionaram Topotecano neste regime de indução devido a atividade antineuroblastoma mostrada em casos de uso em recidiva da doença. O tratamento que tem sido utilizado para os pacientes com doença de alto risco é multimodal e inclui: quimioterapia, cirurgia, radioterapia, ácido cis-retinóico, imunoterapia (maior impacto naqueles que não apresentaram progressão até o momento desta terapia), MIBG terapêutico e TAMO (LOUIS, C.U.; SHOHET, J.M. 2015). O nível de resposta ao final da indução é fortemente correlacionado com o resultado final do tratamento, dessa maneira as pesquisas têm visado alcançar remissão ao nível molecular no término desta primeira fase do tratamento. Novos métodos para esta mensuração têm sido explorados, além da dosagem no compartimento hematopoiético (MARIS, J.M. 2010).

O Neuroblastoma é o único entre os tumores sólidos humanos que tem mostrado, em estudos clínicos randomizados, um aumento na SLE com Indução seguida de quimioterapia mieloablativa seguida de TAMO. Clássicos experimentos da década de 80, mostraram que as linhagens celulares do NB frequentemente podem ser induzidas à diferenciação sob exposição de retinóicos. Dessa forma o ácido 13-cis-retinóico foi testado e usado após o TAMO, comprovando diminuição do risco de recidiva naquela amostra.

As células do NB quase que uniformemente expressam o GD2 em sua superfície, provendo um alvo tratável com abordagens imunoterapêuticas passivas. O anticorpo monoclonal quimérico ch14.18 tem mostrado atividade antitumoral, com aumento dramático na SLE em 2 anos do grupo tratado de 46 para 66% (YU et al. 2010).

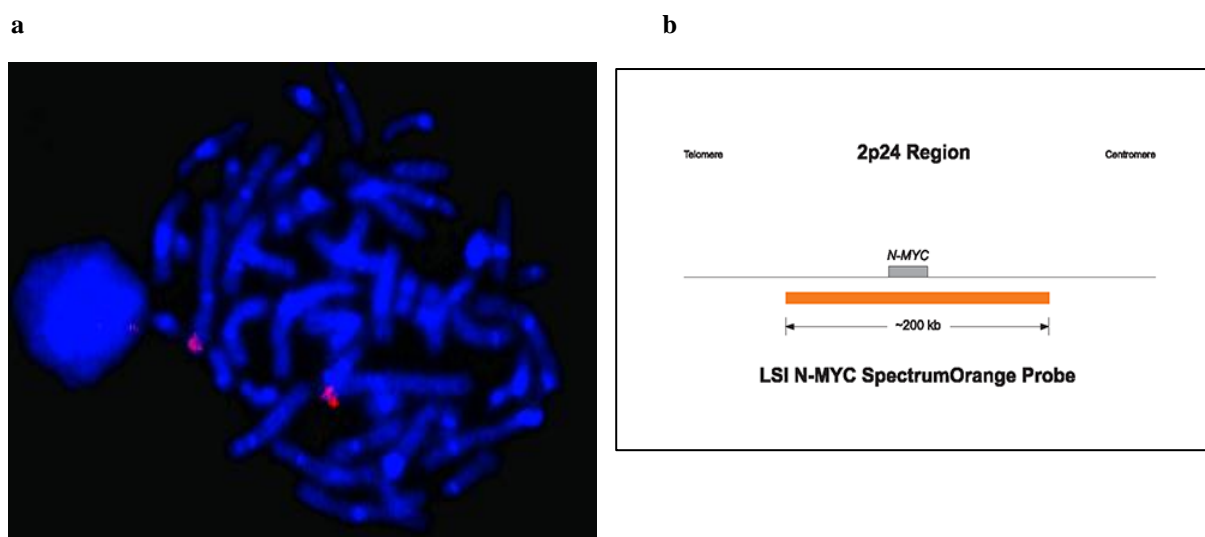
Devido a origem no sistema nervoso simpático em desenvolvimento, a maioria dos neuroblastomas expressam transportadores da norepinefrina na superfície de suas células. Esse fato foi explorado para o desenvolvimento da técnica de captação cintilográfica com MIBG, análogo da norepinefrina. Investigadores têm se aproveitado desse alvo molecular para fornecer altos níveis de radiação para células tumorais, apesar do fato de que transportadores de norepinefrina não estão ativamente envolvidos no processo oncogênico. Atuais esforços estão focados em integrar a radioterapia com MIBG terapêutico na fase de consolidação da remissão.



O oncogene MYCN, localizado no cromossomo 2p24.3, desempenha um papel importante no desenvolvimento do neuroblastoma, e sua amplificação é encontrada em 20% dos casos e confere mau prognóstico. Durante a embriogênese normal e o desenvolvimento da crista neural, o MYCN é expresso transitoriamente nas células migratórias da face ventro-lateral da crista, destinadas a se tornarem os gânglios simpáticos. Desta forma, é compreensível encontrarmos grande quantidade de MYCN em Neuroblastoma pobremente diferenciado. A amplificação de MYCN é definida como mais de 10 cópias, ou aumento superior a quatro vezes no número em comparação com a sonda de referência localizada no cromossomo 2 (DE BERNARDI et al.). Analisa-se a presença desta amplificação por técnicas moleculares, como a hibridização fluorescente in situ (FISH) (Medscape – LACAYO, 2017). Na Figura 2, imagem da técnica de FISH, empregada nas amostras de tumores e/ou medula óssea dos pacientes analisados neste trabalho, mostrando metáfase normal.

Entretanto, muitos casos de NB de alto risco com mínima ou nenhuma expressão de MYCN sugerem outros mecanismos da oncogênese que independem da regulação do MYCN. Um dos mecanismos relacionados, que foi encontrado em quase todos os casos de NB familiar, são as mutações de ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase).

Figura 2 – Imagem demonstrativa da técnica de FISH do gene MYCN em lâminas de células de medula óssea.



**a** - Paciente nº 18, Metáfase normal: MYCN dois sinais; **b** - desenho da sonda comercial Vysis® LSI N-MYC SpectrumOrange Probe

Fonte: **a** - Imagem cedida pelo Laboratório de Citogenética do Serviço de Hematologia-Oncologia do HUSM – 2011. **b** - Imagem do site do fabricante, disponível em <https://www.molecular.abbott/us/en/chromosome/2#>.

Alterações genéticas ou mutações epigenéticas únicas não são encontradas no NB, mesmo após sequenciamento de mais de 1000 casos. Alterações estruturais do genoma não têm sido ligadas diretamente à gênese do NB, por exemplo, deleção de 1p, amplificação de MYCN ou ganho do 17q podem identificar diferentes subtipos de NB e impactar na sobrevida. Dessa forma, com ampla heterogeneidade molecular, pode-se afirmar que o NB representa um espectro de doença. Clinicamente, isso se converte em um desafio com tumores fenotipicamente e morfológicamente semelhantes, porém com respostas muito variadas ao tratamento. Assim sendo, tem-se investido grande esforço em caracterizar as maneiras de ativação da oncogênese nos subtipos mais agressivos e fatais (LOUIS, C.U.; SHOHET, J.M, 2015). A partir disso, pode-se formar dois grupos em relação ao prognóstico: favorável e desfavorável. No primeiro, encontram-se os cariótipos triploides, ausência de anormalidades em 1p e ausência de amplificação de MYCN; já no segundo, há pseudodiploidia, deleções em 1p e amplificação de MYCN (ODONE FILHO, 2010).

Um subgrupo de pacientes com NB metastático não é considerado de alto risco, estes são classificados como Estadio IVS pelo INSS, e podem apenas ser observados. Entretanto, os pacientes pertencentes a este grupo, mas que possuem idade inferior a dois meses de vida ao diagnóstico e/ou hepatomegalia têm risco de rápida progressão da doença sendo fortemente recomendado o início de tratamento quimioterápico precoce.

O prognóstico do NB depende da idade, Estadio, biologia molecular e características citogenéticas do tumor. O tipo mais favorável apresentado por RIES LAG, 1999, tem sobrevida relativa de 83% em 5 anos. Eles também demonstram um aumento das taxas de sobrevida de 35% para 55% em crianças diagnosticadas com 1 a 4 anos quando comparado o período de 1975-84 com 1985-94. Mas nenhuma mudança neste período para as crianças diagnosticadas com mais de 4 anos de idade (40%). Segundo MARIS, 2010, o NB tem demonstrado melhora em relação à sobrevida em 5 anos, houve aumento de 52% durante o período de 1975 até 1977 para 74% durante o período de 1999 a 2005. Entretanto, estes dados devem ser atribuídos ao aumento das taxas de cura das formas mais benignas da doença, uma vez que os dados entre as crianças com NB de alto risco tem demonstrado modesto aumento no mesmo período, apesar do dramático escalonamento na intensidade da quimioterapia ofertada.

DE BERNARDI et al. 2008, demonstrou que apenas cirurgia é efetiva e segura como tratamento para crianças de Estadio 1 e 2 se MYCN não estiver amplificado. A viabilidade de apenas cirurgia para pacientes de Estadio 3 foi suportada por uma série retrospectiva de 14 pacientes tratados apenas com cirurgia, comparados com 39 pacientes que receberam

quimioterapia neoadjuvante, com ou sem radioterapia pré cirúrgica, onde as taxas de SG permaneceram em 85% e 97% respectivamente. Assim sendo, os dados suportam o conceito “surgery alone” para Estádios 1,2 e 3 desde que ausentes sintomas que requerem quimioterapia imediata.

Enquanto os grupos de baixo risco têm mostrado excelentes resultados no mundo todo, apenas com variação na intensidade do tratamento, a sobrevida dos pacientes de NB de alto risco continua em torno de 30% em 10 anos. Japoneses e Alemães apresentam taxas de SG de 34% para pacientes com amplificação de MYCN e nos pacientes sem esta alteração os japoneses apresentam SG de 42% contra 47% dos alemães. Pacientes com estágio 4 tiveram SG em 10 anos de 29% na Itália e 28% na Alemanha. Os resultados de tratamentos do NB de alto risco têm aumentado muito pouco nas últimas 3 décadas, sem diferenças significativas entre os diferentes grupos de estudo, e continuam desapontantes.

Na atualização de YU et al. 2010 referente ao estudo fase III de 2010, que comparava o uso do ácido cis-retinóico sozinho com ácido cis-retinóico mais IL-2, mais GM-CSF mais anti GD2, seus resultados demonstram aumento na sobrevida com o uso da imunoterapia, de 4 anos livre de eventos de 48% para 59%; e SG de 59% para 74%. Devido a porcentagem, ainda que pequena, de mutações e aberrações de ALK, uma alternativa em potencial é a adição de um inibidor alvo de tirosina-quinase para ALK para estes pacientes. Têm-se procurado melhores biomarcadores para avaliação de resposta terapêutica, os dois indicadores mais estudados incluem marcação radiológica com MIBG e mensuração de marcadores de doença residual mínima em sangue periférico e medula óssea durante vários momentos do tratamento.

O tratamento de pacientes com recaída ou doença refratária permanece sendo um desafio. Recentemente MODAK et al. 2014, demonstrou que pacientes com lesão única na recidiva podem ser resgatados e recomenda o uso de agentes com reconhecida ação antineuroblastoma. Entretanto, com o avanço em terapias alvo e melhor conhecimento genético e biológico dos tumores no momento da recidiva (que podem ser diferentes que o diagnóstico original), pode-se gerar escolhas mais racionais para o tratamento destas crianças em específico (LOUIS, C.U.; SHOHET, J.M, 2015).

Os protocolos de tratamento utilizados na maioria dos serviços de oncologia pediátrica do Brasil, para Neuroblastomas de Alto Risco, são os propostos e conduzidos pelo Grupo Cooperativo Brasileiro para o Estudo dos Neuroblastomas: Neuro IX e Neuro X, propostos respectivamente nos anos de 2000 e 2010.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

Utilizou-se uma amostra de conveniência, constituída de 28 pacientes.

Estabeleceu-se como critério de inclusão: pacientes recebidos, diagnosticados e tratados para Neuroblastoma no referido serviço, no período de primeiro de Janeiro de 1999 a 31 de Dezembro de 2015.

Os pacientes foram identificados através do registro digital realizado pelo serviço de Hematologia-Oncologia Pediátrica e solicitados os prontuários para revisão após liberação da Gerência de Ensino e Pesquisa do HUSM (GEP/HUSM).

As informações foram coletadas dos prontuários médicos, sendo elas:

- Sexo
- Idade
- Procedência
- Data de nascimento
- Data do diagnóstico
- Sintomas iniciais
- Exames Laboratoriais ao diagnóstico
- Imagens ao diagnóstico
- Estadio segundo INRSS
- Protocolo de tratamento e número de ciclos de quimioterapia
- Exames de reavaliação
- Efeitos colaterais do tratamento
- Data do fim do tratamento
- Recidiva e suas características
- Desfecho

Entre os 28 pacientes que constituem a amostra deste estudo, dois apresentaram diagnóstico ainda intra-útero e um terceiro paciente teve ressecção da massa tumoral em outro setor da instituição, sem a suspeita e investigação diagnóstica adequada. Devido à dificuldade de estadiamento destes pacientes e seguimento sem outros tipos de tratamento além da biópsia excisional, alguns dos dados deste estudo foram calculados para um N=25, especialmente os relacionados ao tratamento e seus para efeitos.

#### **4.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

O trabalho foi desenvolvido seguindo as recomendações da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) que norteia aspectos éticos sobre pesquisas em seres humanos no Brasil. Iniciado após a apreciação e aprovação da GEP/HUSM, e do Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM (CEP/UFSM).

Parecer do CEP sob número: 66085117.3.0000.5346

Por tratar-se de estudo retrospectivo e apenas com revisão de prontuário, não havendo interferência no tratamento e nem exame direto do paciente, os pesquisadores se comprometeram a assinar um termo de confidencialidade dos dados, eximindo a necessidade de termo de consentimento livre e esclarecido.

Os pesquisadores garantem que os dados foram analisados e apresentados de forma anônima, preservando o sigilo das informações, e comprometem-se em manter a privacidade das informações vinculadas aos participantes do estudo. Os dados serão armazenados pelo pesquisador, em seu computador pessoal.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise descritiva dos dados foi realizada através do cálculo de médias e desvio padrão para as variáveis quantitativas, enquanto que para as variáveis qualitativas foi calculado a frequência absoluta e percentuais.

As expectativas de Sobrevida Global (SG): tempo decorrido da data do diagnóstico até a data do óbito; e Sobrevida livre de eventos (SLE): tempo decorrido da data do diagnóstico até a data de progressão ou óbito, foram avaliadas através da curva de sobrevida de Kaplan-Meier. Este método permite a construção de curvas com as estimativas das probabilidades de sobrevivência em função do tempo de observação. Foi utilizada como ponto de corte nas curvas de sobrevida, a medida da mediana. Justifica-se essa escolha, pois a mediana não é influenciada por pontos “*outliers*” nas mensurações, os quais influenciam a média.

Na Tabela 3, encontram-se os dados que caracterizam a amostra. Eles permitem concluir que 59,26% são do sexo masculino, que a idade média dos pacientes ao diagnóstico foi de 29 meses (intervalo de confiança de 21 meses a 46 meses, admitindo-se um nível de significância de 5%) e a mediana foi de 31 meses.

Considerando a classificação pelo INSS, 70,37% dos pacientes pertenciam ao Estadio 4; 14,82% ao Estadio 3; 7,41% ao Estadio 1 e 7,41% ao Estadio 4S; nenhum dos pacientes se enquadrava no Estadio 2. A evolução destes pacientes foi de 50% de óbitos, sendo que apenas um deles faleceu por intercorrências relacionadas ao TAMO e não à progressão da doença.

Os dados foram analisados com aplicação do Coeficiente de Correlação de Pearson, com os seguintes resultados: a amplificação de MYCN e o sexo não apresentam correlação significativa com os óbitos; o Estadio da doença (-0,54401) e a idade ao diagnóstico (-0,53272) apresentam correlação de força média, inversa com os óbitos, significando que quanto mais velhos os pacientes ao diagnóstico, maiores as taxas de óbito; encontrou-se fraca relação direta entre estadio e idade (0,196047), ou seja, quanto maior a idade, maior estadio. Estadio e sexo não apresentaram correlação significativa.

Tabela 3 – Tabela demonstrativa das características dos pacientes com NB analisados.

PACIENTE	SEXO	IDADE AO DIAGNÓSTICO EM MESES	DATA DO DIAGNÓSTICO	ESTADIO CLÍNICO	MÉTODO DIAGNÓSTICO	EVOLUÇÃO
1	M	26	14/09/2012	4	BXTU - MYCN	*Óbito
2	F	88	17/02/2003	4	BXTU	*Óbito
3	M	53	22/09/2003	4	MO	**Óbito
4	F	31	02/05/2006	4	Cintilo MIBG	*Óbito
5	M	7	08/10/2007	4	BXTU	VLD
6	F	33	02/02/2008	4	MO	*Óbito
7	F	38	13/03/2008	4	BXTU	*Óbito
8	F	55	25/08/2008	1	BXTU	VLD
9	M	7	01/12/2009	4	BXTU	VLD
10	M	32	28/09/2012	4	MO	*Óbito
11	M	33	31/01/2013	4	MO	*Óbito
12	M	47	01/03/2013	4	MO	VT
13	F	11	09/08/2005	3	BXTU	VLD
14	F	10	30/05/2008	4	BXTU	VLD
15	M	74	04/06/2008	4	BXTU	*Óbito
16	M	12	17/02/1999	4	BXTU	*Óbito
17	M	0,12	14/06/2009	1	BXTU	VLD
18	M	44	03/05/2011	4	BXTU	*Óbito
19	M	4	01/03/2012	4	BXTU	VLD
20	F	56	02/05/2013	4	BXTU	*Óbito
21	F	15	28/04/2014	3	BXTU	VLD
22	F	45	07/02/2014	3	BXTU	VLD
23	M	142	11/09/2014	4	BXTU	*Óbito
24	M	22	28/05/2015	4	BXTU	*Óbito
25	F	5	26/02/2014	4S	BXTU	VLD
26	M	7	05/12/2009	3	BXTU	VLD
27	M	9	19/07/2004	4S	BXTU	VLD
28	M	0,4	11/04/2013	3	BXTU	VLD

M – Masculino; F – feminino; BXTU – Biópsia Tumoral; MO – Biópsia de Medula Óssea; Cintilo MIBG – Cintilografia com Iodo marcado; VLD – Vivo Livre de Doença; VT – Vivo em Tratamento; \*Óbito: morte por progressão da doença; \*\*Óbito: morte durante Transplante Autólogo de Medula Óssea.

Fonte: Própria (2018).

Os dados que caracterizaram a amostra deste estudo, embora com algumas reservas, refletem os já publicados por outros autores, em outros centros. A incidência da doença em relação aos sexos, já descrita por LOUIS AND SHOHET, 2015, é de número discretamente

maior em meninos, em acordo com nossa amostra que apresenta 59,26% de meninos, traduzindo-se em uma proporção de 1,4:1.

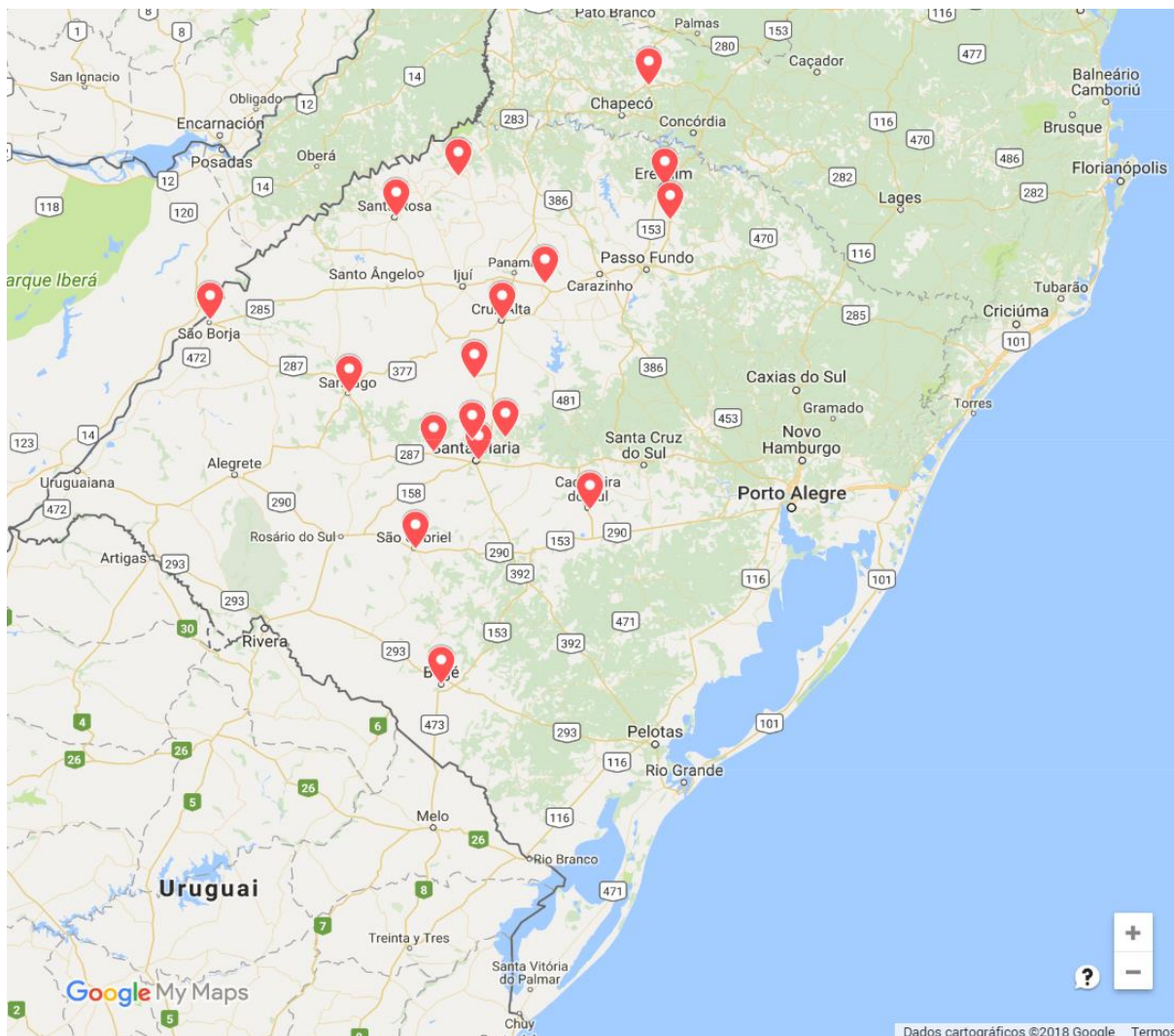
A média de idade encontrada por MARIS, 2010, foi de 17 meses, enquanto a idade média dos pacientes deste trabalho foi de 29 meses. Esta diferença possivelmente possa ser atribuída por não se ter nunca instituído neste serviço, programas de rastreio neonatal; devido a subdiagnóstico de casos auto resolutivos de baixo estadio; ou ainda, devido ao atraso nos diagnósticos. Da mesma maneira, a distribuição por estadios mostrou predomínio dos casos de alto risco, sendo que 70,37% dos pacientes pertenciam ao Estadio 4, dados bastante diferentes da literatura mundial. O estudo de coorte de COHN S et al. 2009, que envolveu 3 continentes com um n= 3.199, mostra 37% de pacientes em Estadio 4; No mesmo artigo, através dos dados de sua tabela, podemos ver que a SG em 5 anos dos pacientes com Estadio 4 é de 36% enquanto que no grupo que envolve todos os estadios esta sobrevida é de 70%. Neste estudo, 50% dos pacientes evoluíram para o óbito, sendo que todos pertenciam ao Estadio 4.

O Estadio da doença e a idade ao diagnóstico estão correlacionados, significando que quanto maior a idade, maior estadio. E quanto mais velhos os pacientes ao diagnóstico, maiores as taxas de óbito. A força dessas correlações, não são tão fortes, muito provavelmente devido ao pequeno tamanho da amostra, não possibilitando descrevê-las com p-valor confiável.

A procedência dos pacientes foi dividida pelas mesorregiões geográficas do Rio Grande do Sul, e assim encontramos um paciente procedente da região Centro Oriental (3,57%), 14 da região Centro Ocidental (50%), 9 da região Noroeste (32,14%), e 3 da região Sudoeste (10,71%). Encontra-se incluído na amostra um paciente procedente da região Oeste do estado de Santa Catarina (3,57%). Na Figura 3 podemos ver esta distribuição no mapa.



Figura 3 – Procedência dos pacientes com NB.



Santa Maria - 9 pacientes; Cruz Alta - 3; Santa Rosa - 2; as demais cidades, um paciente: Tupaciretã; Santiago; Ivorá; Humaitá; São Martinho da Serra; Bagé; Santa Bárbara do Sul; Cachoeira do Sul; São Borja; São Pedro do Sul; São Gabriel; Getúlio Vargas; Erechim; Xanxerê – SC.

Fonte: Própria (2018).

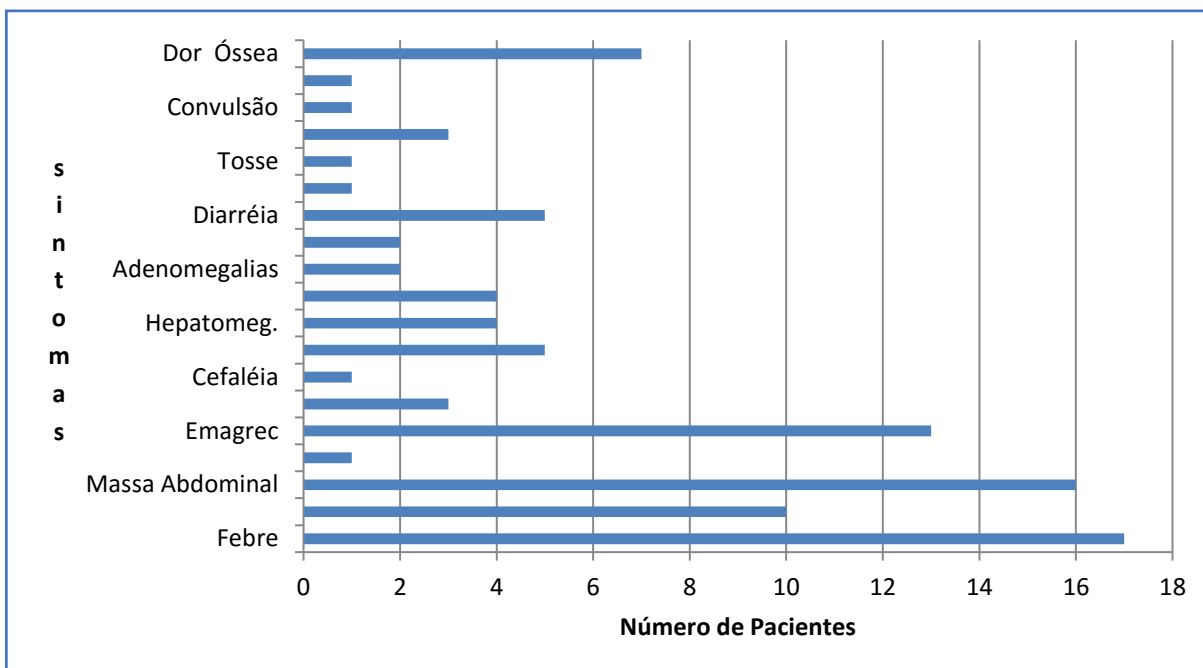
A procedência dos pacientes, que são aceitos praticamente de todas as regiões do Rio Grande do Sul, em sua grande maioria derivou de cidades da região oeste do estado.

Os sintomas iniciais do NB normalmente são bastante inespecíficos, dependendo da região acometida e do grau de disseminação da doença (COLON; CHUNG, 2011). Os sintomas iniciais apresentados pelos pacientes estão resumidos na Figura 4.

Verificou-se que 60,71% apresentavam febre, 57,14% massa abdominal e 46,42% emagrecimento. Dois dos sintomas mais frequentes em nosso estudo, contemplam a síndrome paraneoplásica, reforçando o comportamento inespecífico dos primeiros sinais da doença, e até

silencioso por vezes. O segundo sintoma mais presente demonstra outro comportamento já descrito por LOUIS AND SHOHET, 2015, de sítio abdominal como o mais comum.

Figura 4 - Sintomas iniciais dos pacientes ao diagnóstico de NB.



Fonte: Própria (2018).

Os resultados de exames laboratoriais ao diagnóstico dos pacientes, estão dispostos na Tabela 4, onde podemos observar que a média do VMA urinário foi de 14,76 mg/24h e a mediana de 8,1 mg/24h, com desvio padrão de  $\pm 15,53$  mg/24h. O intervalo de confiança foi realizado admitindo-se um nível de significância de 5%. Entre os valores de VMA analisados 52,38% estavam dentro da normalidade para a faixa etária.

Observa-se que a média da dosagem urinária do HVA foi de 15,32 mg/24h e a mediana de 3,5 mg/24h, com desvio padrão  $\pm 21,00$  mg/24h. Entre eles, 53,84% encontravam-se dentro da faixa de normalidade. A média da dosagem sérica da Ferritina foi de 223,74 ng/mL e a mediana de 123 ng/mL, com desvio padrão de  $\pm 285,45$ mg/mL. A média da dosagem sérica do DHL foi de 1584,07 u/L e a mediana de 1124,50 u/L, com desvio padrão de  $\pm 1860,56$  u/L. Alterações de hemograma foram encontradas em 75% dos pacientes, sendo a anemia a alteração mais recorrente. Quanto à análise de amplificação do gene MYCN, 82,15% dos pacientes foram

submetidos à investigação, sendo que 52,38% deles apresentaram tal amplificação, e um dos pacientes possuía material inadequado para a análise.

Em relação ao acometimento da medula óssea, 92,85% foram testados e destes, 46,15% apresentavam comprometimento ao diagnóstico; 50% apresentavam exame normal; 3,84% o material coletado foi inadequado para análise.

Tabela 4 – Exames Laboratoriais dos pacientes ao diagnóstico do NB.

PACIENTE	VMA	HVA	FERRITINA	DHL	HMG	MYCN	MO
1	58	–	90	484	A	AMPL	MI
2	–	–	–	1196	A	N	A
3	23,8	–	1326	995	A	N	A
4	2,6*	–	224	5380	A	–	N
5	–	–	204,9	621	A	–	N
6	–	–	–	2269	A	AMPL	A
7	–	–	–	969	A	N	A
8	1*	–	61	365	N	–	N
9	20,8	1,4*	5,72	399	A	AMPL	N
10	26,9	26,5	432	1760	A	N	A
11	14,9	13	311	406	A	AMPL	A
12	33,9	30,1	123	433	A	AMPL	A
13	0,3*	0,9*	22	1351	A	AMPL	N
14	–	–	36,7	1082	N	AMPL	N
15	31,6	3,5*	224	1304	N	N	A
16	21,2	–	68	2060	A	–	N
17	–	–	–	–	–	–	–
18	1*	50	422,7	1375	A	MI	A
19	1,1*	1,6*	119	221	N	AMPL	A
20	30,6	63,4	350	2661	A	AMPL	A
21	4,8*	–	115	2258	A	N	N
22	0,8*	–	138,6	1167	N	N	N
23	8,1*	5,4	577,3	417	A	MI	N
24	4,6*	–	203,9	9045	A	AMPL	N
25	2,3*	1,3*	33,1	1056	A	N	N
26	20,8	1,4*	3,34	399	A	AMPL	N
27	–	–	54,9	1513	A	–	A
28	0,9*	0,7*	–	–	N	–	–

VMA - ácido vanilmandélico: VALOR - dosagem urinária em mg/24h VALOR\* - níveis normais; HVA - ácido homovanílico: VALOR - dosagem urinária em mg/24h VALOR\* - níveis normais; DHL- Desidrogenase Láctica: VALOR - nível sérico em u/L; Ferritina sérica – valor em ng/mL; HMG- hemograma: A - alterado, N - normal; NMYC: AMPL – amplificado, N - não amplificado; MI - material inadequado; MO – medula óssea: A – alterada, N – normal, MI – material inadequado.

Fonte: Própria (2018).

Os dados foram submetidos à análise do Coeficiente de Correlação de Pearson, com os seguintes resultados: a análise da relação entre a dosagem do VMA e os óbitos revela que quanto maior a concentração urinária do VMA, maior o número de óbitos. Embora esta correlação seja fraca (-0,38318); ao analisar-se o número de óbitos em pacientes com ou sem alteração do VMA para a faixa etária, concluímos que a frequência de óbitos é maior na população com VMA alterado embora a correlação também seja fraca (-0,33636). A média e mediana dos valores do VMA urinário, assim como o alto valor do desvio padrão, evidenciou a heterogeneidade da amostra. Entre os valores de VMA analisados 52,38% estavam dentro da normalidade para a faixa etária, enquanto alguns pacientes apresentavam valores exponencialmente maiores do que a referência para sua faixa etária. Possivelmente por conta da amostra limitada, seja em seu total, ou quando analisados apenas os pacientes com alteração deste exame, os valores de p encontrados foram altos, diminuindo a significância dos achados.

A análise da relação entre a dosagem do HVA e os óbitos nos revela que quanto maior a concentração urinária do HVA, maior o número de óbitos (-0,53412); ao analisar-se o número de óbitos em pacientes com ou sem alteração do HVA para a faixa etária, concluímos que a frequência de óbitos é maior na população com HVA alterado (-0,69048), apresentando um  $p < 0,05$ . A dosagem urinária do HVA encontrava-se dentro da faixa de normalidade em 53,84% da amostra e a análise da relação entre a dosagem do HVA e os óbitos revelou que a frequência de óbitos é maior na população com HVA alterado, apresentando um  $p < 0,05$ . Este exame, que muitas vezes acaba sendo subsolicitado, seja por esquecimento ou confundimento com outras catecolaminas urinárias, mostra sua importância no contexto da doença, uma vez que está diretamente correlacionado com a taxa de óbitos. Em pacientes com estadiário intermediário, ele pode ser um indicador de necessidade de terapias mais intensas e de maior uso como marcador da doença durante o *follow up*.

A análise da relação entre a dosagem da Ferritina e os óbitos revelou que quanto maior a concentração sérica da Ferritina, maior o número de óbitos (-0,5511). A literatura mostra relação da Ferritina com a taxa de SG, sendo que níveis normais são encontrados em 50% dos pacientes e estes apresentam SG em 5 anos de 87%, contra 52% entre os que apresentam elevação da ferritina, COHN S et al. 2009.

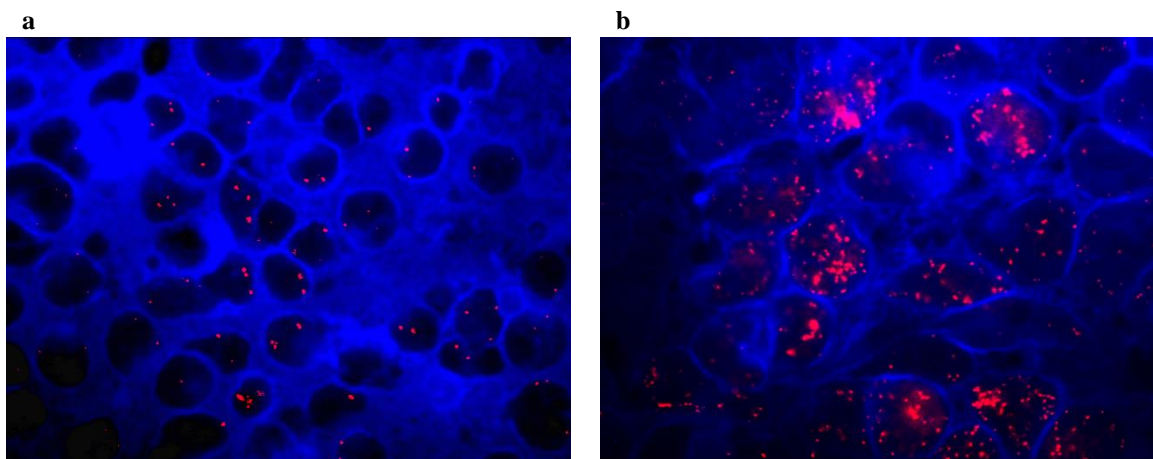
A análise da relação entre a dosagem sérica da DHL e os óbitos revelou que quanto maior a sua concentração, maior o número de óbitos (-0,34439) embora a correlação não seja significativa. Ambas as dosagens elevadas, Ferritina e DHL, tem sido relatadas como marcadores de mau prognóstico há décadas, como cita BERTHOLD, F., 2017.

Alterações de hemograma foram encontradas em 75% dos pacientes, sendo a anemia a alteração mais recorrente. A análise entre as alterações de hemograma e o acometimento da medula óssea pela doença demonstrou que não há correlação, possivelmente porque a maioria das alterações encontradas eram de anemia isolada. A anemia, sem o acometimento das outras linhagens do hemograma, sugere ter causa metabólica e não de produção. Quando a medula óssea é acometida pela neoplasia, as alterações comprometem todas as linhagens celulares.

O comprometimento da medula óssea apresenta correlação direta com os óbitos (0,442308), fato compreensível uma vez que o comprometimento da MO pelo NB eleva o Estadio para 4.

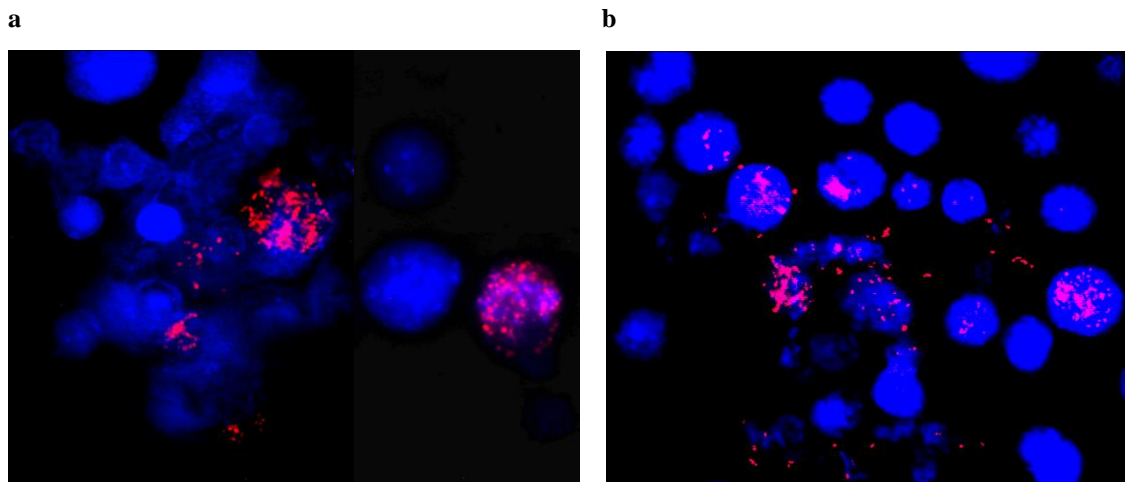
Quanto à análise de amplificação do gene MYCN, muitos centros apresentam dificuldades para sua realização devido ao alto custo e necessidade de curva de aprendizado. Conforme relata CARTUM, J. 2010 em serviço de referência de São Paulo, menos de 40% dos pacientes acompanhados foram submetidos a tal investigação. Neste estudo 82,15% dos pacientes foram submetidos à análise do gene MYCN, sendo que 52,38% deles apresentaram tal amplificação, e um dos pacientes possuía material inadequado para a análise. A amplificação de MYCN e o sexo não apresentam correlação significativa com os óbitos. Nas Figuras 5 e 6 podem-se visualizar resultados com e sem amplificação do MYCN na técnica de FISH.

Figura 5 - Imagem demonstrativa da técnica de FISH do gene MYCN em lâminas de *imprint* de biópsia tumoral **a** - Paciente nº 25: MYCN sem amplificação; **b** - Paciente nº 22: MYCN amplificado.



Fonte: Imagens cedidas pelo Laboratório de Citogenética do Serviço de Hematologia-Oncologia do HUSM – 2014.

Figura 6 - Imagem demonstrativa da técnica de FISH do gene MYCN em lâminas de células de medula óssea: **a** - Paciente nº 19: MYCN amplificado; **b** - Paciente nº 20: MYCN amplificado.



Fonte: Imagens cedidas pelo Laboratório de Citogenética do Serviço de Hematologia-Oncologia do HUSM – 2012/2013.

A análise dos esquemas de tratamento, bem como as respostas obtidas deles, foram efetuadas após exclusão dos pacientes de número 8, 17 e 28, pois os mesmos foram submetidos apenas a biópsia excisional nos dois primeiros casos, e incisional no último caso. Constituindo-se a neste ponto, uma amostra total de 25 pacientes.

O tratamento quimioterápico instituído, bem como seus efeitos colaterais mais relevantes estão resumidos na Tabela 5. O estadiamento foi definido pelos critérios do INSS, a partir dos exames de imagem realizados na investigação diagnóstica. Cada paciente foi avaliado dentro de suas particularidades e manifestações iniciais com Tomografias Computadorizadas, Cintilografias, Ultrassonografias e Ressonâncias Magnéticas. Dois pacientes tiveram diagnóstico por imagem através de Ultrassonografia obstétrica morfológica, ainda intra-útero.

Quanto ao tipo de tratamento estabelecido, 40% foram tratados conforme o Protocolo Neuro X; 36% pelo Protocolo Neuro IX e 24% dos pacientes fizeram outros tratamentos e não seguiram protocolos específicos, com esquemas de drogas individualizados, ou então seguindo somente os ciclos de indução e consolidação da remissão propostos pelos protocolos de alto risco do grupo brasileiro, devido ao fato de apresentarem estadios mais baixos.

Tabela 5 – Tratamento Quimioterápico e Efeitos Colaterais experimentados pelos pacientes em estudo.

PACIENTE	PROTOCOLO	CICLOS QTX	NEUTROPENIA	NEUTROPENIA FEBRIL	UTI
1	Neuro X	10	10	2	–
2	Neuro IX	8	6	0	–
3	Neuro IX	6	6	4	–
4	Neuro IX	6	6	6	–
5	Neuro IX	6	6	6	Ins. Resp.
6	Neuro IX	6	6	6	SARA
7	Neuro IX	6	6	4	–
9	Outro	4	0	0	–
10	Neuro X	9	9	1	–
11	Neuro X	10	10	2	Bacteremia
12	Neuro X	10	10	1	–
13	Outro	3	1	0	–
14	Neuro IX	6	2	0	–
15	Neuro IX	6	5	3	–
16	Outro	15	0	7	–
18	Neuro X	10	7	2	–
19	Neuro X	10	10	4	–
20	Neuro X	8	8	1	–
21	Neuro IX	6	6	3	–
22	Neuro X	10	10	3	–
23	Neuro X	4	4	0	–
24	Neuro X	10	5	3	Ascite Quilosa
25	Outro	3	3	0	–
26	Outro	4	0	0	–
27	Outro	3	1	1	Sepse

CICLOS QTX - número de ciclos de quimioterapia; NEUTROPENIA – número de episódios de neutropenia; NEUTROPENIA FEBRIL – número de episódios de neutropenia febril; UTI – causa da internação em UTI/secundária ao tratamento. Neuro IX – Protocolo de tratamento de 2000; Neuro X – protocolo de tratamento de 2010.

Fonte: Própria (2018).

A média do número de ciclos foi de 7,16 e a mediana 6, com desvio padrão de  $\pm 3$  ciclos. Episódios de neutropenia foram vivenciados por 88% dos pacientes e 72% apresentaram episódios de neutropenia febril. A média do número de episódios de neutropenia foi de 5,48 e a mediana de 6, com desvio padrão de  $\pm 3,39$ . A média do número de episódios de neutropenia febril foi de 2,36 e a mediana 2, com desvio padrão de  $\pm 2,21$ . Pode-se perceber que quase todos os ciclos de quimioterapia comprometem a função medular dos pacientes, tornando-os suscetíveis a infecções oportunistas. Mesmo com o uso do GM-CSF em todos os episódios

de neutropenia severa (contagem de neutrófilos inferior a 500) e cuidados de isolamento protetor, aproximadamente 1/3 dos episódios de neutropenia acabou evoluindo para neutropenia febril.

Episódios de internação em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) decorrente do tratamento foram cinco, tendo cada paciente internado apenas uma vez. Conclui-se, portanto, que 20% dos pacientes que receberam tratamento quimioterápico apresentaram intercorrência grave com necessidade de internação em UTI. Todos os pacientes que necessitaram de internação em UTI estavam sendo tratados por protocolos, sendo que 60% deles recebiam esquema terapêutico do Neuro IX.

Os dados foram analisados com aplicação do Coeficiente de Correlação de Pearson, com os seguintes resultados: Os óbitos não apresentam diferença quando comparados aos diferentes protocolos instituídos, assim como aos episódios de neutropenia febril.

A sequência do tratamento, após a quimioterapia inicial, foi disposta na Tabela 6. A ressecção da massa tumoral após quimioterapia neoadjuvante foi realizada em 44% dos pacientes e entre estes, 54,54% apresentavam Neuroblastoma com áreas de maturação ao anatomopatológico. Apenas 32% pacientes receberam Radioterapia, sendo que 50% deles tinha intenção curativa e os demais, paliativa.

O MIBG terapêutico foi administrado em 44% dos pacientes e entre estes, cinco pacientes (45,45%) apresentavam doença em progressão no laudo do MIBG terapêutico. Um total de cinco pacientes (20%) foram submetidos a TAMO, cinco pacientes receberam Retinoico sendo que quatro destes, estão contidos no grupo do TAMO. Entre os pacientes transplantados, 60% evoluiu para óbito. Os pacientes que receberam retinóico, são em sua maioria os mesmos que foram submetidos ao TAMO, (exceto aquele que evoluiu para óbito durante o TAMO e outro paciente que não foi transplantado, porém fez uso da medicação), e 60% deles permanecem vivos. A RTX curativa foi realizada em quatro pacientes e apenas um permanece vivo.

Os dados foram analisados com aplicação do Coeficiente de Correlação de Pearson, com os seguintes resultados: a ressecção do tumor, assim como o MIBG, não apresentara correlação com os óbitos. O resultado do anatomopatológico pós ressecção tumoral apresenta correlação direta (0,693375) com os óbitos, refletindo que a imaturidade/indiferenciação o tumor está correlacionado com a ocorrência dos óbitos.



Tabela 6 - Sequência de Tratamento pós Quimioterapia dos pacientes com NB em estudo.

PACIENTE	RESSECÇÃO	AP	RTX	MIBG TERAP.	LAUDO	TAMO	RETINÓICO
1	S	NB MAT	curativa	S	EST.	S	S
2	S	NB	–	S	NORMAL	–	–
3	N	–	–	S	PROG.	S	–
4	S	OUTRO	–	S	PROG.	–	–
5	S	GNB	–	N	–	–	–
6	N	–	–	N	–	–	–
7	S	NB MAT	–	N	–	–	–
9	N	–	–	N	–	–	–
10	N	–	–	N	–	–	–
11	N	–	Paliativa	S	PROG.	–	–
12	N	–	curativa	S	EST.	S	S
13	N	–	–	N	–	–	–
14	S	NB MAT	–	S	EST.	–	S
15	S	NB MAT	Curativa	S	PROG.	–	–
16	N	–	Paliativa	N	–	–	–
18	S	NB MAT	curativa	S	EST.	S	S
19	N	–	–	N	–	–	–
20	N	–	Paliativa	N	–	–	–
21	S	GNB	–	N	–	–	–
22	S	OUTRO	–	S	EST.	S	S
23	N	–	Paliativa	N	–	–	–
24	S	NB MAT	–	S	PROG.	–	–
25	N	–	–	N	–	–	–
26	N	–	–	N	–	–	–
27	N	–	–	N	–	–	–

RESSECÇÃO: S – sim; N – não; AP - Anatomopatológico; NB – Neuroblastoma; GNB – Ganglioneuroblastoma; NB MAT – Neuroblastoma com áreas de maturação; MIBG TERAPÊUTICO: S – sim; N – não; LAUDO do MIBG Terapêutico: EST. – estável; PROGR. – Progressão da doença; TAMO: S – sim; RETINOICO: S – sim. Fonte: Própria (2018).

Durante as diferentes fases de tratamento, os pacientes foram submetidos a reavaliações, as quais foram resumidas na Tabela 7, assim como as condições atuais de cada paciente, o tempo de *follow up* até o final da coleta dos dados deste trabalho, as características da recidiva e o tempo do diagnóstico ao óbito. A reavaliação 1 foi realizada após 2 ciclos de quimioterapia, a reavaliação 2 pós 4 ciclos, e a reavaliação 3 foi pré RTX.

Dezessete pacientes dos 25 analisados (68%) foram submetidos à primeira reavaliação e dentre estes, 58,82% apresentaram boa resposta ao tratamento. Na segunda reavaliação, 15 pacientes foram submetidos aos exames e dentre estes, 73,33% tiveram uma boa resposta ao tratamento, mostrando que mais tempo de quimioterapia apresenta melhores resultados. Na terceira reavaliação, 20 pacientes foram submetidos aos exames, e entre estes 40% dos pacientes tiveram uma boa resposta ao tratamento e em 30% a doença progrediu apesar da

quimioterapia. Esta última reavaliação nos sugere que há um momento em que a quimioterapia passa a perder a efetividade. Alguns dos pacientes não reavaliados neste estudo, foram submetidos aos exames de reavaliação, porém o subregistro e falta de laudos disponíveis prejudicou a coleta destes dados.

O MIBG terapêutico foi administrado em 44% dos pacientes e entre estes, cinco pacientes (45,45%) apresentavam doença em progressão no laudo do MIBG terapêutico. Um total de cinco pacientes (20%) foram submetidos à TAMO, e cinco pacientes receberam retinoico. Sendo o retinoico parte da terapia de manutenção, compreendem-se as baixas porcentagens de uso, uma vez que muitos pacientes não chegam àquele momento e outros, teoricamente, não necessitariam. Entre os pacientes transplantados, 60% evoluiu para óbito. Os pacientes que receberam retinoico são em sua maioria os mesmos que foram submetidos ao TAMO, (exceto aquele que evoluiu para óbito durante o TAMO e outro paciente que não foi transplantado, porém fez uso da medicação), e 60% deles permanecem vivos. A RTX curativa foi realizada em quatro pacientes e apenas um permanece vivo.

A Tabela 7 ainda permite observar que a taxa de recidivas foi de 53,57%, sendo o sítio primário o local mais acometido (46,66%), seguido dos ossos (26,66%), crânio (20%) e abdome (6,66%). O tempo de ocorrência das recidivas se dividiu em precoce, ocorrendo em 33,33% nos primeiros meses de follow up, ou durante o tratamento, sendo estes 66,66%. Reincluiu-se nesta análise os pacientes de número 8, 17 e 28 pois o risco de recidiva não se exclui mesmo nos baixos estádios.

O *status* atual dos pacientes foi de óbito em 50% da amostra, e apenas um paciente (3,57%) ainda estava em tratamento no período analisado. O tempo entre o diagnóstico e o óbito teve uma média em meses de 22,07 e uma mediana de 20, com desvio padrão de  $\pm 15,24$ . O tempo de *follow up* nos pacientes vivos teve uma média em meses de 97,57 e uma mediana de 94,50, com desvio padrão de  $\pm 39,34$ .

Os dados foram analisados com aplicação do Coeficiente de Correlação de Pearson, com os seguintes resultados: a resposta após cada reavaliação, apresentou fraca correlação inversa com os óbitos, ou seja, a taxa de óbitos aumentaria em pacientes com laudo de progressão ou doença estável (-0,4264). As taxas de recidiva por estadio ficaram em: 93,33% das recidivas ocorreram em pacientes com estadio 4 e apenas um paciente com estadio 3 evoluiu com recidiva. Também se verificou que 100% dos óbitos ocorreram em pacientes com estadio 4, sendo que entre os pacientes com estadio 4, a taxa de óbito ficou em aproximadamente 79%. Entre os pacientes falecidos, 35,71% apresentavam amplificação de MYCN. Entre os pacientes

recidivados, apenas 20% foram resgatados. O tempo de follow up não apresenta correlação com o estadio.

Tabela 7 – Reavaliações, recidiva e situação atual dos pacientes com NB.

PACIENTE	1ª REAVAL.	2ª REAVAL.	3ª REAVAL.	RECIDIVA LOCALIZ.	RECIDIVA TEMPO	STATUS ATUAL	ÓBITO meses	FOLLOW UP/ meses
1	–	BR	Estável	Crânio	DT	O	24	–
2	Estável	Estável	Estável	–	–	O	13	–
3	–	–	BR	Ossos	DT	O	24	–
4	BR	BR	BR	Sítio Primário	DT	O	15	–
5	BR	BR	BR	–	–	FT	–	114
6	BR	Estável	BR	–	–	O	8	–
7	Estável	BR	BR	Sítio Primário	DT	O	20	–
8	–	–	–	–	–	FT	–	164
9	Estável	BR	–	Sítio Primário	Precoce	FT	–	97
10	Progr	–	Progr	Ossos	DT	O	9	–
11	–	Estável	Progr	Ossos	DT	O	21	–
12	–	–	–	Sítio Primário	Precoce	T	–	92
13	BR	–	–	–	–	FT	–	143
14	BR	–	Estável	–	–	FT	–	110
15	Estável	–	Estável	Sítio Primário	Precoce	O	43	–
16	BR	BR	Progr	Crânio	DT	O	22	–
17	–	–	–	–	–	FT	–	88
18	BR	BR	Estável	Ossos	Precoce	O	65	–
19	BR	–	BR	–	–	FT	–	65
20	–	–	Progr	Crânio	DT	O	8	–
21	BR	BR	BR	–	–	FT	–	50
22	–	–	BR	–	–	FT	–	87
23	Progr	Estável	Progr	Sítio Primário	DT	O	17	–
24	–	BR	Progr	Abdome	DT	O	20	–
25	BR	BR	Estável	–	–	FT	–	45
26	Estável	BR	–	Sítio Primário	Precoce	FT	–	97
27	–	–	–	–	–	FT	–	165
28	–	–	–	–	–	FT	–	49

ESTADIO – valor conforme INSS; 1ª/2ª/3ª REAVALIAÇÃO: BR – boa resposta; Progr – Progressão; RECIDIVA TEMPO: DT - durante o tratamento; STATUS ATUAL: O – Óbito; FT – Fora de Tratamento; T – Tratamento; ÓBITO: tempo até o óbito em meses; FOLLOW UP: tempo de acompanhamento em meses.

Fonte: Própria (2018).

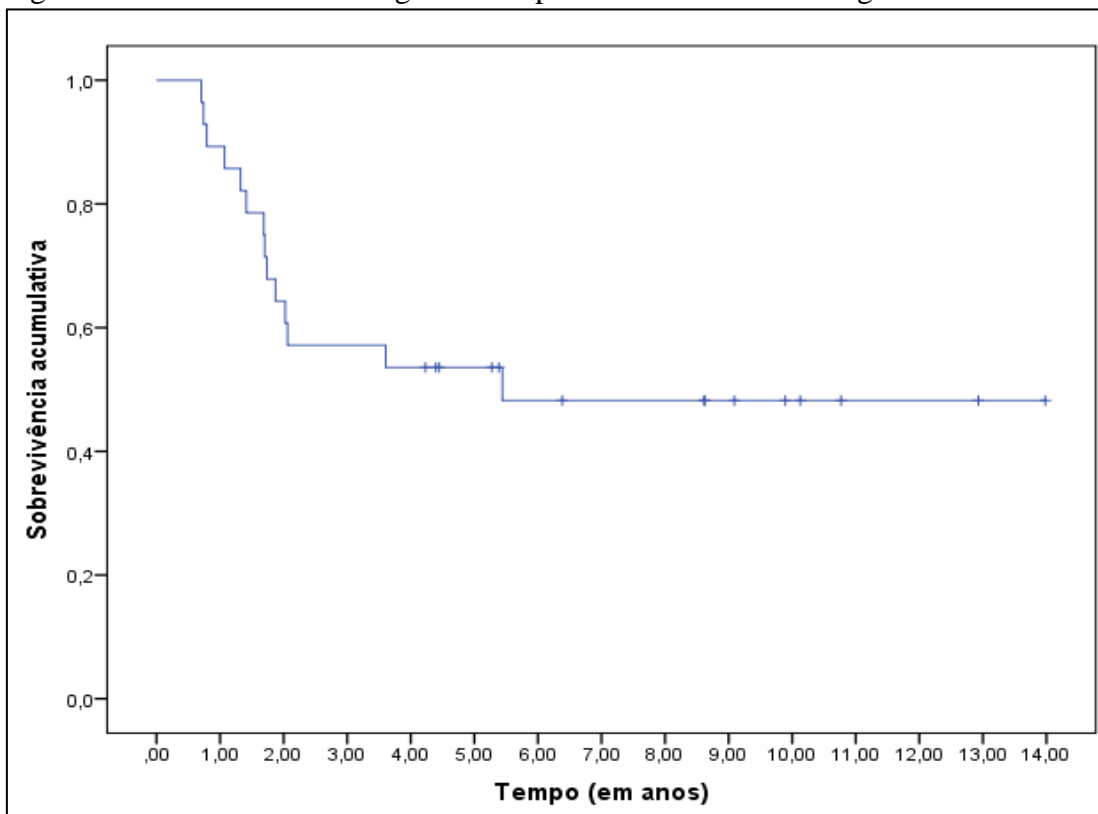
Os três pacientes excluídos da análise de tratamentos, sendo dois deles recém-nascidos, e outro de estadió baixo ao diagnóstico (embora com mais de quatro anos de idade), foram tratados somente com cirurgia e observação, com remissão espontânea completa do tumor naquele que não teve a massa ressecada, apenas biopsiada. Os três permanecem vivos, sem intercorrências.

No estudo de avaliação das taxas de sobrevivência entre os pacientes analisados, o resultado foi binário - sobrevivência ou óbito. O objetivo foi estimar o tempo em anos decorrido da data do diagnóstico até a data de óbito (SG) e também o tempo decorrido da data do diagnóstico até a data de progressão/recidiva da doença (SLE).

Foi usado o método de Kaplan-Meier, sendo que para cada período de tempo calcula-se a probabilidade de sobreviver, dada no eixo vertical. O tempo de seguimento em anos, é uma variável quantitativa e expressa a diferença entre as datas do diagnóstico até o desfecho.

Os valores estimados das proporções de sobrevida global para os pacientes com Neuroblastoma, segundo o método de Kaplan Meier, foram de 89,3% em um ano, 64,3% em 2 anos, 53,6% em 5 anos, conforme o gráfico da Figura 7.

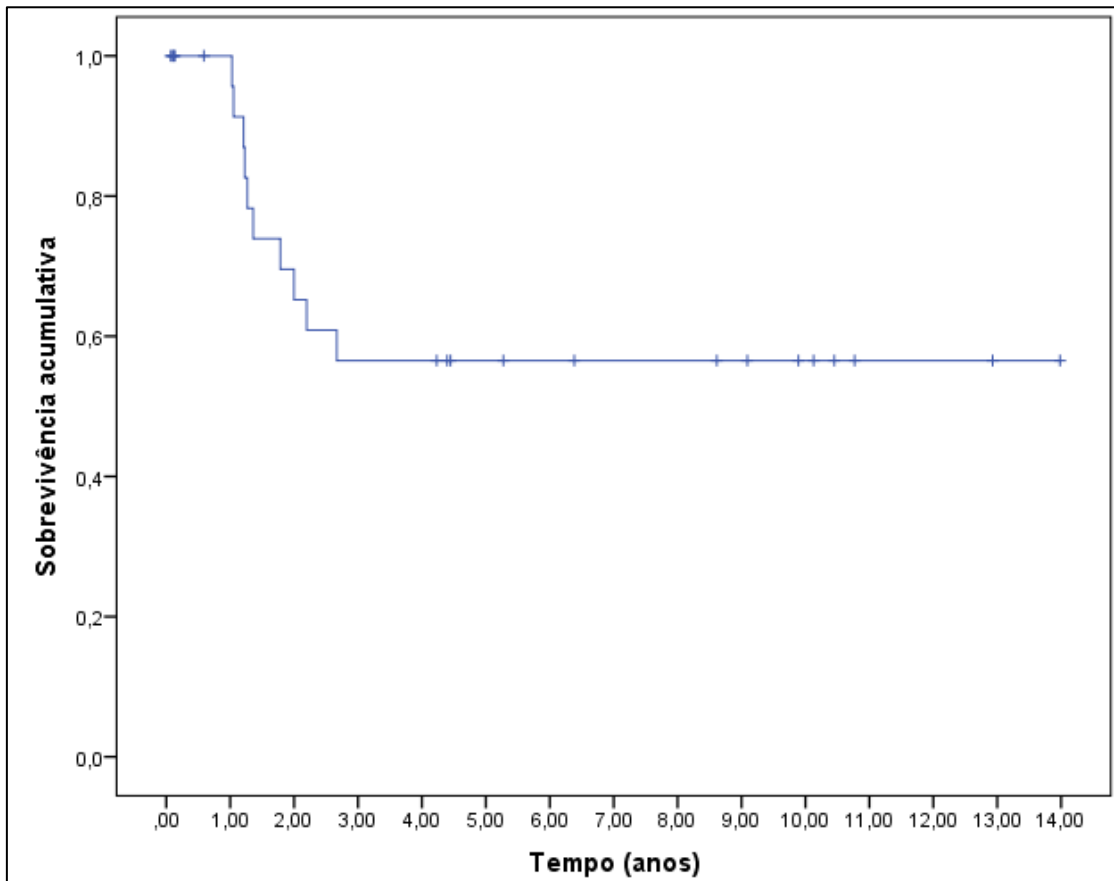
Figura 7 - Curva de sobrevida global dos pacientes com NB do diagnóstico até o óbito.



Fonte: Própria (2018).

No Gráfico da Figura 8, foi considerada a recidiva como o evento, e pode-se observar que a probabilidade de sobrevida livre de evento em um ano é de 95,7%, em dois anos é de 65,2% e em 5 anos é de 56,5%. Dessa maneira conclui-se que o maior risco de recidiva ocorre entre o primeiro e segundo ano de tratamento/follow up.

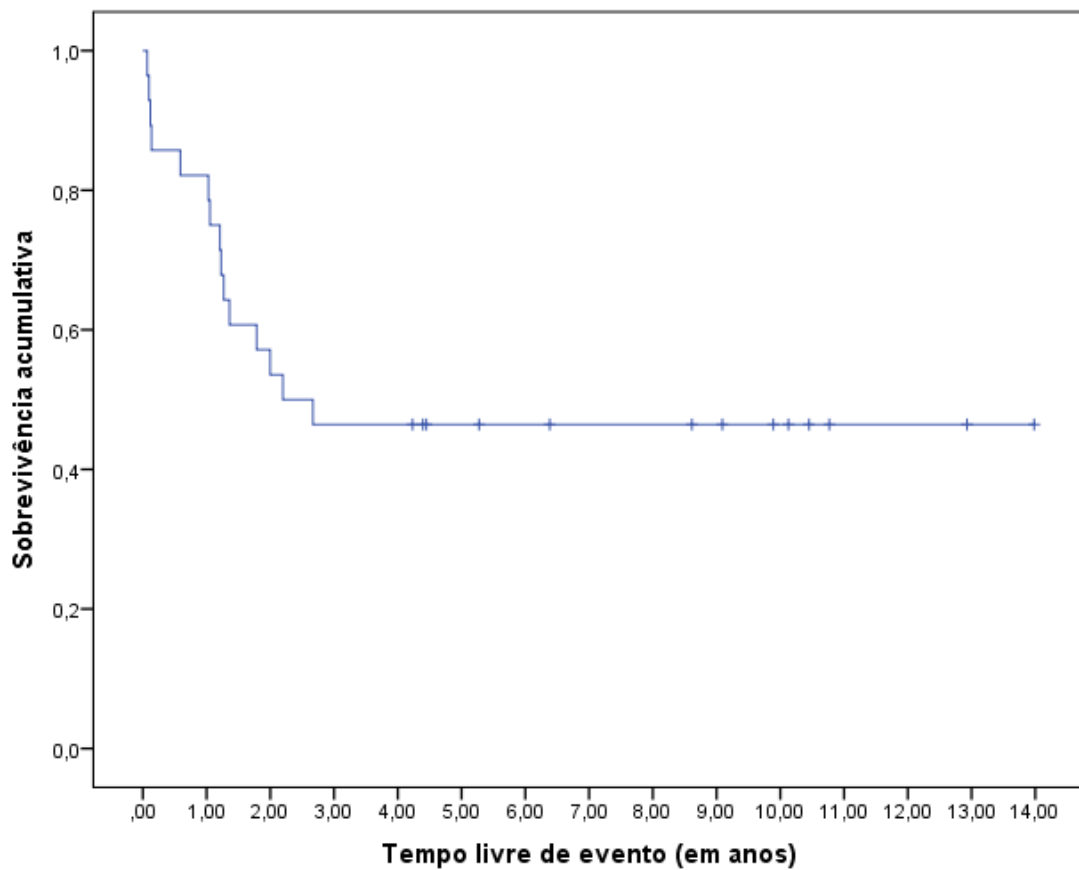
Figura 8: Curva de sobrevida livre de eventos dos pacientes com NB do diagnóstico até a recidiva.



Fonte: Própria (2018).

Na figura 9 estão apresentados os resultados da curva de sobrevida livre de evento considerando como evento a recidiva e os refratários. Observa-se que probabilidade de sobrevida livre de evento em 1 ano é de 82,1% e em dois anos foi de 53,6%.

Figura 9 - Curva de sobrevida livre de evento dos pacientes com NB do diagnóstico até o evento (recidiva + refratariedade).

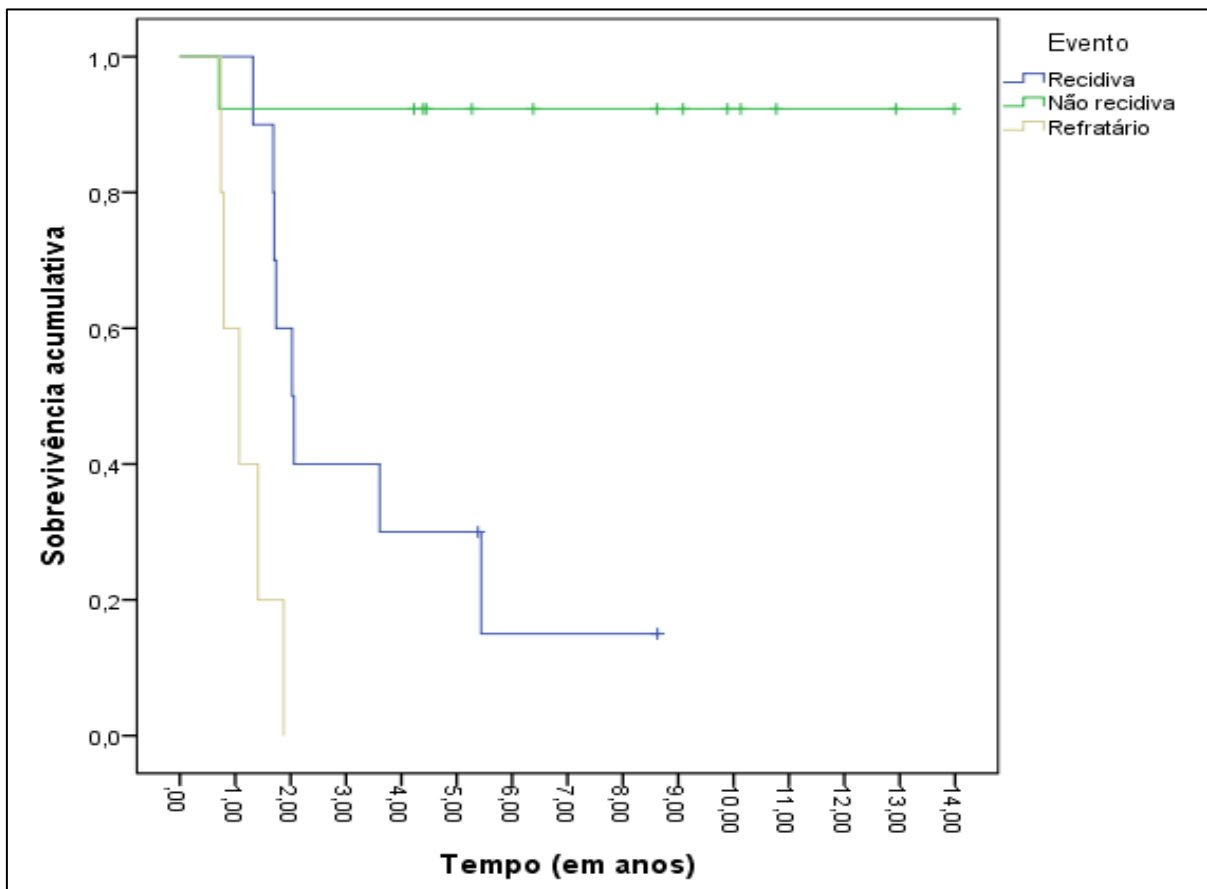


Fonte: Própria (2018).

Na Figura 10 é possível verificar a distribuição das curvas de sobrevida global, levando em consideração o tipo de evento. Verificou-se pelo log-rank que existe diferença entre as curvas de sobrevida (log-rank,  $p < 0,001$ ). Observa-se que a estimativa da sobrevida média até o óbito dos pacientes com recidiva foi de 3,52 anos (IC 95%: 1,91;5,13), de 12,56 (IC 95%: 11,04-14,89) em pacientes sem recidiva e para os pacientes refratários foi 1,18 (IC 95%: 0,76;1,59). O tempo mediano de seguimento foi 2,02 anos para os que recidivaram e de 1,07 para os refratários.

No estudo de SIMON T, 2011 ele relata uma taxa de recidiva de aproximadamente 60% de sua amostra com progressão para óbito.

Figura 10 - Sobrevida global dos pacientes comparando o tipo de evento: recidiva, não recidiva, refratariedade.



Fonte: Própria (2018).

## 7 CONCLUSÃO

Podemos concluir que a prevalência do neuroblastoma, no hospital estudado, é discretamente maior no sexo masculino e que a idade média dos pacientes ao diagnóstico foi 29 meses, dados que servem como sinal de alerta por se afastarem dos dados encontrados na literatura. Considerando a classificação pelo INSS, 70,37% dos pacientes pertenciam ao Estadio 4 e a evolução da amostra foi de 50% de óbitos.

Com a análise dos valores de VMA e HVA urinários, ficou ainda mais evidente sua importância ao diagnóstico. Alterações de hemograma, DHL e Ferritina foram encontradas na maioria dos pacientes, porém neste estudo não se conseguiu estabelecer correlação confiável com os desfechos. Quanto à análise do gene MYCN, a expressividade da amostra analisada e seus resultados, fornece bom embasamento para a sequência terapêutica, especialmente em pacientes com estadio intermediário.

Quanto ao tipo de tratamento estabelecido, as correlações com óbitos ou episódios de neutropenia febril não puderam ser estabelecidas. A média do número de ciclos de quimioterapia e episódios de neutropenia ficaram muito próximos, assim como os numerosos eventos febris, e necessidade de internação em UTI, permitindo concluir o já evidente poder mielotóxico da intensa quimioterapia administrada.

A ressecção da massa tumoral após quimioterapia revelando persistência de tumor ativo ainda que com áreas de maturação em 54,54% da amostra, e o MIBG terapêutico com 45,45% dos pacientes apresentando doença em progressão no seu laudo, ressaltam a agressividade dos tumores de alto risco, mesmo em fases mais avançadas do tratamento.

Um total de cinco pacientes foram submetidos à TAMO, e 60% deles evoluíram para óbito. Dos cinco pacientes submetidos à TAMO, quatro também receberam retinoico e 50% deles permanecem vivos.

A taxa de recidivas foi de 53,57%, sendo o sítio primário o local mais acometido. O tempo de ocorrência das recidivas mais recorrente foi durante o tratamento, ocorrendo em 66,66% destes pacientes. As recidivas ocorreram 93,33% das vezes no Estadio 4 e em apenas um paciente de estadio 3. O tempo entre o diagnóstico e o óbito teve uma média de 22 meses. O tempo de *follow up* nos pacientes vivos teve uma média de 97,57 meses. Também se verificou que 100% dos óbitos ocorreram em pacientes com estadio 4, com taxa de óbito de aproximadamente 79%.



Os valores estimados da SG foram de 89,3% em um ano, 64,3% em dois anos, 53,6% em cinco anos. Já a SLE, considerando a recidiva e os refratários, em um ano é 82,1% e em dois anos 53,6%. Na SG, a estimativa da sobrevida média até o óbito dos pacientes com recidiva foi de 3,52 anos, de 12,56 anos em pacientes sem recidiva e para os pacientes refratários foi 1,18 anos. O tempo mediano de seguimento foi 2,02 anos para os que recidivaram e de 1,07 para os refratários.

Este trabalho reflete uma realidade local e provavelmente de outros centros, pois encontramos dificuldades em localizar os registros bibliográficos para comparação dos resultados encontrados. Salientando como fatores dificultadores a raridade da doença, a não documentação adequada de estádios baixos autolimitados, que provavelmente fogem da estatística, o atraso do diagnóstico que elevou sobremaneira os casos de estágio 4.

## REFERÊNCIAS

BERTHOLD, F.; SPIX, C.; KAATSCH, P.; LAMPERT, F. **Incidence, Survival, and Treatment of Localized and Metastatic Neuroblastoma in Germany 1979–2015.** *Pediatr Drugs* (2017), 19:577–593.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Protocolo de diagnóstico precoce para oncologia pediátrica** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRODEUR, G.M.; CASTLEBERRY, R.P. **Neuroblastoma.** In: Pizzo PA, Poplack DG, Editors. *Principles and Practices of Pediatric Oncology.* 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippencott-Raven; 1997:761- 797.

BRODEUR, G.M.; SEEGER, R.C.; SCHWAB, M.; VARMUS, H.E.; BISHOP, J.M. **Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage.** *Science.* 1984; 224:1121–4. [PubMed: 6719137]

CANETE, A.; GERRARD, M.; RUBIE, H.; CASTEL, V.; DI CATALDO, A.; MUNZER, C.; LADENSTEIN, R.; BRICHARD, B.; BERMUDEZ, J.D.; COUTURIER, J.; DE BERNARDI, B.; PEARSON, A.J.; MICHON, J. **Poor survival for infants with MYCN-amplified metastatic neuroblastoma despite Intensified treatment:** the International Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma Experience. *J Clin Oncol.* 2009; 27:1014–9.

CARTUM, J. **Variáveis de prognóstico em crianças maiores de um ano portadoras de neuroblastoma disseminado.** Tese (doutorado) – Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Pediatria. São Paulo, 2010.

COHN, S.L.; PEARSON, A.D.J.; et al. **The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report.** *Journal of Clinical Oncology.* 2009 Jan; 27(2): 289-297.

DE BERNARDI, B.; MOSSERI, V., RUBIE, H.; CASTEL, V.; FOOT, A.; LADENSTEIN, R.; LAUREYS, G.; BECK POPOVIC, M.; DE LACERDA, A.F.; PEARSON, A.D.; DE

KRAKER, J.; AMBROS, P.F.; DE RYCKE, Y.; CONTE, M.; BRUZZI, P.; MICHON, J. **Treatment of localised resectable neuroblastoma. Results of the LNESG1 study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group.** Br J Cancer. 2008; 99:1027–33.

DISKIN, S.J.; HOU, C.; GLESSNER, J.T.; et al. **Copy number variation at 1q21. 1 associated with neuroblastoma.** Nature. 2009; 459:987–91. [PubMed: 19536264]

EVANS, A. E. ET AL. **A review of 17 IV-S neuroblastoma patients at the Children's Hospital of Philadelphia.** Cancer, p. 45(5):833–9, 1980.

JANOUEIX-LEROSEY, I.; SCHLEIERMACHER, G.; MICHELS, E.; et al. **Overall genomic pattern is a predictor of outcome in neuroblastoma.** J Clin Oncol. 2009; 27:1026–33. [PubMed: 19171713]

KAMIHARA, J.; MA, C.; FUENTES, A. S.L.; GARRIDO, C.; FRAZIER, A.L.; RODRIGUEZ-GALINDO, C.; ORJUELA, M.A. **Socioeconomic status and global variations in the incidence of neuroblastoma: Call for support of population-based cancer registries in low-middle-income countries.** Pediatr Blood Cancer. 2017; 64:321–3.

KLIEGMAN, R.M.; BEHRMAN, R.E.; JENSON, H.B.; STANTON, B.F. **Tratado de Pediatria.** 18ªed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

LACAYO, N.J. **Pediatric Neuroblastoma.** Medscape - Updated: Oct 09, 2017. Disponível em <<https://emedicine.medscape.com/article/988284-overview>>. Último acesso em 27 jul. 2018.

LOUIS, C.U.; SHOHET, J.M.; **Neuroblastoma: Molecular Pathogenesis and Therapy.** Houston, Texas, USA. Annu Rev Med. 2015; 66: 49–63.

MARIS, J.M. **Recent Advances in Neuroblastoma.** N Engl J Med. 2010 June 10; 362(23): 2202–2211.

MODAK, S. **Generation and Administration of Autologous T cells Transduced with a 3rd Generation GD2 chimeric Antigen Receptor for Patients with Relapsed or Refractory Neuroblastoma.** Advances in Neuroblastoma Research ANR2014; Cologne, Germany. 2014. p. 1372014.

MORENO, F.; LOPEZ, M. J.; PALLADINO, M.; LOBOS, P.; GUALTIERI, A.; CACCIAVILLANO, W. **Childhood neuroblastoma: incidence and survival in Argentina. Report from the National Pediatric Cancer Registry, ROHA Network 2000–2012.** *Pediatr Blood Cancer.* 2016; 63:1362–7.

PARK, J.R.; EGGERT, A.; CARON, H. **Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment.** *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010 Feb;24(1):65-86.

RIES, L.A.G.; SMITH, M.A.; GURNEY, J.G.; LINET, M.; TAMRA, T.; YOUNG, J.L.; BUNIN, G.R. (eds). **Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program.** NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.

SALAZAR, B.M.; BALCZEWSKI, E.A.; UNG, C.Y.; ZHU, S. **Neuroblastoma, a Paradigm for Big Data Science in Pediatric Oncology.** *International Journal of Molecular Sciences,* 2017 Jan; 18(1): 37.

SÁNCHEZ, I.P.; et al. **Neuroblastoma: Clinical and radiological features in common and atypical locations.** *ECR, European Society of radiology,* 2015.

SCHWAB, M.; ALITALO, K.; KLEMPNAUER, K.H.; et al. **Amplified DNA with limited homology to myc cellular oncogene is shared by human neuroblastoma cell lines and a neuroblastoma tumour.** *Nature.* 1983; 305:245–8. [PubMed: 6888561]

SEEGER, R.C.; BRODEUR, G.M.; SATHER, H.; et al. **Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas.** *N Engl J Med.* 1985; 313:1111–6. [PubMed: 4047115]

SIMON, T.; BERTHOLD, F.; BORKHARDT, A.; KREMENS, B.; DE CAROLIS, B.; HERO, B. **Treatment and outcomes of patients with relapsed, high-risk neuroblastoma: results of German trials.** *Pediatr Blood Cancer.* 2011 Apr;56(4):578-83.

WRIGHT, J.H. **Neurocytoma or neuroblastoma, a kind of tumor not generally recognized?** Massachusetts, PLATES XLIV-XLVI, 1910.

YU, A.L.; et al. **Anti-GD2 Antibody with GM-CSF, Interleukin-2, and Isotretinoin for Neuroblastoma.** N Engl J Med. 2010 Sep 30; 363(14): 1324–1334.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A - TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

16

#### ANEXO A - TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

**TÍTULO DO PROJETO:** ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS E DESFECHO DOS PACIENTES COM NEUROBLASTOMA TRATADOS NO HUSM

**INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS:** Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)  
Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM)

#### AUTORES:

- 1) Pâmela Posser Poletto - médica do serviço de Hematologia - Oncologia Pediátrica do HUSM e mestranda.  
Contatos telefone: (55) 3213-1877 / 3213-1870
- 2) Virgínia Maria Cóser – médica do serviço de Hematologia – Oncologia do HUSM
- 3) Mauber Eduardo Schultz Moreira - médico do serviço de Hematologia - Oncologia Pediátrica do HUSM

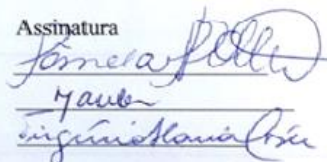
**LOCAL DE COLETA DE DADOS:** Serviço de Hematologia – Oncologia Pediátrica e no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico do Hospital Universitário de Santa Maria.

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados, e concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas na Secretaria do Serviço de Hematologia e Oncologia do Hospital Universitário de Santa Maria sob a responsabilidade das Mds. Pâmela Posser Poletto (mestranda) e Virgínia Maria Coser (orientadora) por um período de cinco anos. Após este período, os dados serão destruídos. Respeitando sempre, todas as normas preconizadas pelos Documentos Internacionais e a Resolução CNS nº 466/2012 do Ministério da Saúde para execução deste projeto.

#### Nome

1. Pâmela Posser Poletto
3. Mauber Eduardo Schultz Moreira
4. Virgínia Maria Cóser

#### Assinatura



Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM em 07/02/2017 e recebeu o número Caae 66085.117.3.0000.5346

Santa Maria, Novembro de 2016.

Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM: Av. Roraima, 1000 - 97105-900 - Santa Maria - RS -  
2º andar do prédio da Reitoria. Telefone: (55) 3220-9362 - E-mail: [cep.ufsm@gmail.com](mailto:cep.ufsm@gmail.com).

## APÊNDICE B - FICHA DE COLETA DE DADOS

### IDENTIFICAÇÃO

NOME	SAME
SEXO	PROCEDÊNCIA
IDADE AO DIAGNÓSTICO	DATA DO DIAGNÓSTICO

### AVALIAÇÃO LABORATORIAL INICIAL

DATA			
LEUCÓCITOS(/mm <sup>3</sup> )		DHL (u/L)	
NEUTRÓFILOS (/mm <sup>3</sup> )		FERRITINA	
HEMOGLOBINA (g/dL)		CREATININA (mg/dL)	
PLAQUETAS (/mm <sup>3</sup> )		TGO (u/L)	
VMA		TGP (u/L)	
HVA		BILIRRUBINAS (mg/dL)	

### AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA E PATOLÓGICA

BIÓPSIA TUMORAL DATA: RESULTADO:
BIÓPSIA/ASPIRADO DE MEDULA ÓSSEA DATA: RESULTADOS:
CITOGENÉTICA DATA: RESULTADO:
ULTRASSONOGRAFIA DE ABDOME DATA: RESULTADO:
TOMOGRAFIA DE TÓRAX DATA: RESULTADO:
TOMOGRAFIA DE ABDOME DATA: RESULTADO:
CINTILOGRAFIA ÓSSEA DATA: RESULTADO:
CINTILOGRAFIA DE MIBG DATA: RESULTADO:
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DATA: TOPOGRAFIA: RESULTADO:

**ACHADOS CLÍNICOS INICIAIS**

<input type="checkbox"/> ASSINTOMÁTICO	<input type="checkbox"/> HEPATOMEGALIA	<input type="checkbox"/> CEFALEIA
<input type="checkbox"/> FADIGA	<input type="checkbox"/> ESPLENOMEGALIA	<input type="checkbox"/> CONVULSÃO
<input type="checkbox"/> EMAGRECIMENTO	<input type="checkbox"/> FEBRE	<input type="checkbox"/> PARESTESIA OU PARSIA
<input type="checkbox"/> DISPNEIA	<input type="checkbox"/> DOR ÓSSEA	<input type="checkbox"/> HAS
<input type="checkbox"/> DIARRÉIA	<input type="checkbox"/> OLHOS DE GUAXINIM	<input type="checkbox"/> NEUROFIBROMATOSE T1
<input type="checkbox"/> MASSA ABDOMINAL	<input type="checkbox"/> S. DE HORNER	<input type="checkbox"/> S. HIPOV. CENTRAL CONGÊNITA

**CLASSIFICAÇÃO DE INRGSS:**

ESTADIO	CARACTERIZAÇÃO
1 <input type="checkbox"/>	Tumor localizado, confinado à área de origem; remoção macroscopicamente completa, com ou sem doença residual microscópica; linfonodos ipsi e contralaterais identificados livres de comprometimento neoplásico
2A <input type="checkbox"/>	Tumor unilateral com remoção macroscopicamente incompleta; linfonodos ipsi e contralaterais identificados livres de comprometimento neoplásico
2B <input type="checkbox"/>	Tumor unilateral com remoção macroscopicamente completa ou incompleta; linfonodos ipsilaterais comprometidos; linfonodos contralaterais identificados livres de comprometimento neoplásico
3 <input type="checkbox"/>	Tumor infiltrando-se através da linha mediana, com ou sem envolvimento regional de linfonodos; ou tumor unilateral, com envolvimento contralateral de linfonodos; ou ainda, tumor de linha média, com envolvimento bilateral de linfonodos
4S <input type="checkbox"/>	Tumor primário localizado conforme definido para estádios 1 ou 2, com disseminação metastática limitada a fígado, pele e medula óssea (infiltração ≤ 10% das células neoplásicas)
4 <input type="checkbox"/>	Disseminação do tumor a linfonodos distantes, ossos, medula óssea, fígado ou outros órgãos (exceto como definido em 4S)



## TRATAMENTO

1º PRÉ INDUTÓRIO	
INÍCIO: TÉRMINO: DROGAS E DOSES:	INTERCORRÊNCIAS:

2º PRÉ INDUTÓRIO	
INÍCIO: TÉRMINO: DROGAS E DOSES:	INTERCORRÊNCIAS:

REAVALIAÇÃO	DATA
RESULTADOS:	

1º INDUTÓRIO	
INÍCIO: TÉRMINO: DROGAS E DOSES:	INTERCORRÊNCIAS:

2º INDUTÓRIO	
INÍCIO: TÉRMINO: DROGAS E DOSES:	INTERCORRÊNCIAS:

REAVALIAÇÃO	DATA
RESULTADOS:	

3º INDUTÓRIO	
INÍCIO: TÉRMINO: DROGAS E DOSES:	INTERCORRÊNCIAS:

4º INDUTÓRIO	
INÍCIO: TÉRMINO: DROGAS E DOSES:	INTERCORRÊNCIAS:

REAVALIAÇÃO	DATA
RESULTADOS:	

CICLO EXTRA	
INÍCIO: TÉRMINO: DROGAS E DOSES:	INTERCORRÊNCIAS:

RADIOTERAPIA	
( ) NÃO ( ) SIM NUMERO DE SECÇÕES: DOSE:	INÍCIO: TÉRMINO:
INTUITO: ( ) CURATIVO ( ) PALIATIVO	

CIRURGIA	
( ) SIM ( ) NÃO. MOTIVO:	DATA:
INTERCORRÊNCIAS:	

MIBG ALTA DOSE
DATA: RESULTADO:

TAMO
DATA:
CONDICIONAMENTO:
INTERCORRÊNCIAS:

RETINÓICO	
DOSE:	DATA:
INTERCORRÊNCIAS:	

## RECIDIVA

DATA: LOCAL: TEMPO FORA DE TRATAMENTO:
--

ACHADOS CLÍNICOS
------------------

MEDICAÇÕES E DOSES PARA O RESGATE
-----------------------------------

## COMPLICAÇÃO

DATA:  EVENTO:  ACHADOS CLÍNICOS:
---

## DESFECHO


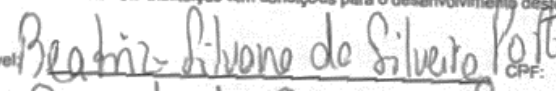
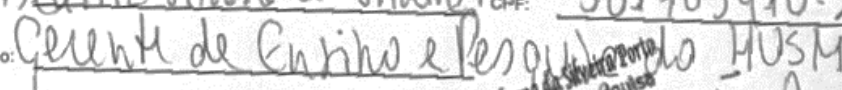
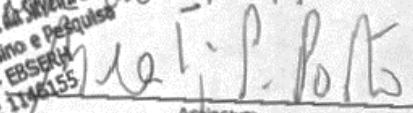
<input type="checkbox"/> EM TRATAMENTO      TEMPO DE SEGUIMENTO: DATA DA ÚLTIMA CONSULTA:
<input type="checkbox"/> EM REMISSÃO      TEMPO DE FOLLOW UP: DATA DA ÚLTIMA CONSULTA:
<input type="checkbox"/> EM RECIDIVA      SÍTIO: TEMPO DE TRATAMENTO DA RECIDIVA: DATA DA ÚLTIMA CONSULTA:
<input type="checkbox"/> ÓBITO      DATA: MOTIVO NA DECLARAÇÃO DE ÓBITO:

ANEXOS

ANEXO A – FOLHA DE APROVAÇÃO DA GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA DO HUSM

		Universidade Federal de Santa Maria Hospital Universitário de Santa Maria Gerência de Ensino e Pesquisa do HUSM Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares	
<b>REGISTRO DE PROJETOS</b>			
Nº Inscrição GEP <u>009/2017</u>		Data: <u>26/1/2017</u>	
Pesquisador(a): <u>Virgínia Maria Coia</u>		Função: <u>Médica</u>	
SIAPE: <u>2321681</u> E-mail: <u>vmcoia@ufsm.br</u>	Telefone: _____ Unidade/Curso: <u>Medicina Clínica</u>	Título: <u>Aspectos clínicos, diagnósticos e desfechos dos pacientes com neuroblastoma tratados no HUSM.</u>	
TIPO DE PROJETO: ( <input checked="" type="checkbox"/> ) Pesquisa ( <input type="checkbox"/> ) Extensão ( <input type="checkbox"/> ) Ensino ( <input type="checkbox"/> ) Institucional FINALIDADE: ( <input type="checkbox"/> ) TCC ( <input type="checkbox"/> ) Especialização ( <input checked="" type="checkbox"/> ) Mestrado ( <input type="checkbox"/> ) Doutorado ( <input type="checkbox"/> ) Pós-Doutorado ( <input type="checkbox"/> ) Iniciação Científica ( <input checked="" type="checkbox"/> ) Mestrado Profissional ( <input type="checkbox"/> ) Outros			
Qual programa: _____			
TIPO DE PESQUISA: ( <input type="checkbox"/> ) Inovações Tecnológicas em Saúde ( <input type="checkbox"/> ) Ciências Sociais e Humanas aplicadas a Saúde ( <input type="checkbox"/> ) Epidemiológico ( <input checked="" type="checkbox"/> ) Clínica Epidemiológica Observacional ( <input type="checkbox"/> ) Infraestrutura ( <input type="checkbox"/> ) Avaliação de Tecnologia em Saúde ( <input type="checkbox"/> ) Biomédica ( <i>Strito Sensu</i> ) ( <input type="checkbox"/> ) Pré-Clinica ( <input type="checkbox"/> ) Qualitativa ( <input type="checkbox"/> ) Sistema de Saúde Planejamento e Gestão de Políticas; Programa e Serviços da Saúde ( <input type="checkbox"/> ) Outras Ações de C & T ( <input type="checkbox"/> ) Ensaio Clínico: ( <input type="checkbox"/> ) Fase I ( <input type="checkbox"/> ) Fase II ( <input type="checkbox"/> ) Fase III ( <input type="checkbox"/> ) Fase IV - Multicêntrico: ( <input checked="" type="checkbox"/> ) Não ( <input type="checkbox"/> ) Sim, Qual? _____ - Período Execução: Ano (Início): <u>2016</u> , Ano (Término): <u>2017</u>			
FONTE DE FINANCIAMENTO: ( <input checked="" type="checkbox"/> ) Recursos do Pesquisador ( <input type="checkbox"/> ) HUSM ( <input type="checkbox"/> ) Edital Interno UFMS, Qual? _____ ( <input type="checkbox"/> ) Indústria Farmacêutica ( <input type="checkbox"/> ) Agência Pública de Fomento Nacional (Capes, Cnpq, Fapergs, etc) ( <input type="checkbox"/> ) Agência de Fomento Internacional ( <input type="checkbox"/> ) Outros, Qual? _____			
GRUPO DE PESQUISA: ( <input checked="" type="checkbox"/> ) Não ( <input type="checkbox"/> ) Sim, Qual? _____ OBS: A fonte de financiamento da pesquisa deverá estar claramente definida no projeto. Caso haja custos para o HUSM a forma de ressarcimento deverá estar definida no projeto.			
		<u>Virgínia Maria Coia</u> Pesquisador(a) responsável	
► SETORIAL: <b>AVALIAÇÃO E APROVAÇÃO INSTITUCIONAL</b>			
Setores Envolvidos	Concorda com o Projeto		Assinatura e Carimbo dos Responsáveis
UTERAC TURMA 2018/2019	( <input checked="" type="checkbox"/> ) Sim	( <input type="checkbox"/> ) Não	 Supervisor A. Z. Pentado Clube de Defesa do Conselho de Cuidado HUSM - EBSERH CRP/RS 03894 - SIAPE 379600
Div. Gestão Cuidado	( <input checked="" type="checkbox"/> ) Sim	( <input type="checkbox"/> ) Não	
	( <input type="checkbox"/> ) Sim	( <input type="checkbox"/> ) Não	
	( <input type="checkbox"/> ) Sim	( <input type="checkbox"/> ) Não	
	( <input type="checkbox"/> ) Sim	( <input type="checkbox"/> ) Não	
	( <input type="checkbox"/> ) Sim	( <input type="checkbox"/> ) Não	
► COMISSÃO CIENTÍFICA GEP/HUSM: <u>Aprovado</u> Data: <u>03/02/17</u> ► PARECER FINAL GEP/HUSM: <u>to CEP/UFMS</u> Assinatura e Carimbo: <u>M. T. P. P. P.</u> Data: <u>03/02/2017</u>			
A pesquisa só poderá ser iniciada após a aprovação do CEP/UFMS e entrega do parecer consubstanciado na GEP/HUSM.			

ANEXO B – FOLHA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

1. Projeto de Pesquisa: ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS E DESFECHOS DOS PACIENTES COM NEUROBLASTOMA TRATADOS NO HUSM			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 20			
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
<b>PESQUISADOR RESPONSÁVEL</b>			
5. Nome: Virginia Maria Cöser			
6. CPF: 402.631.930-04	7. Endereço (Rua, n.º): PRÉSIDENTE VARGAS PATRONATO 160 SANTA MARIA RIO GRANDE DO SUL 97020000		
8. Nacionalidade: BRASILEIRO	9. Telefone: (55) 9971-2788	10. Outro Telefone:	11. Email: vmcoser@gmail.com
<p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.</p>			
Data: <u>06</u> / <u>02</u> / <u>2017</u>		 Assinatura	
<b>INSTITUIÇÃO PROPONENTE</b>			
12. Nome: Universidade Federal de Santa Maria	13. CNPJ:	14. Unidade/Orgão: Hospital Universitário de Santa Maria	
15. Telefone: (55) 3220-8500	16. Outro Telefone:		
<p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.</p>			
Responsável:	 CPF: <u>501703410-20</u>		
Cargo/Função:	 Gerente de Ensino e Pesquisa do HUSM		
Data: <u>07</u> / <u>02</u> / <u>2017</u>	 Assinatura		
<b>PATROCINADOR PRINCIPAL</b>			
Não se aplica.			

