

# Avaliação do efeito da associação do Rituximab ao protocolo de quimioterapia Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisolona (CHOP) no tratamento de linfomas Não-Hodgkin

Fuste, P.<sup>1</sup>; Pereira, C.<sup>1</sup>; Reis, A.<sup>1</sup>; Serrano, V.<sup>1</sup>; Aranha, L.<sup>2</sup>; Costa, A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Estudante do 4.º ano da Licenciatura em Farmácia, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

<sup>2</sup> Docente da Licenciatura em Farmácia, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

## INTRODUÇÃO

O protocolo de quimioterapia ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona (CHOP) e, posteriormente, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona (R-CHOP) têm sido utilizados como terapêutica em Linfomas não-Hodgkin (LNH) como o Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) e o Linfoma Folicular (LF).<sup>1</sup> O LDGCB constitui o tipo de LNH mais frequente, com uma incidência de 40% e o LF representa cerca de 25% de todos os LNH-B.<sup>2,3</sup> O anticorpo monoclonal rituximab foi associado ao protocolo de quimioterapia CHOP, pois este apresenta actividade sobre a maioria das células CD20+, sendo este um marcador expresso pela maioria das células B de linfomas.<sup>3</sup>

Actualmente, em oncologia, além dos ganhos clínicos que possam advir de novas opções terapêuticas, têm também vindo a ser analisadas as suas consequências a nível económico, devido ao aumento significativo das despesas com a Saúde.<sup>4</sup> Assim, nos últimos anos, têm vindo a realizar-se estudos que avaliam parâmetros clínicos e de custo efectividade decorrentes da associação do rituximab ao CHOP, relativamente a este protocolo de quimioterapia isolado.

Este trabalho teve como **objectivo** comparar os ganhos terapêuticos da associação do rituximab ao CHOP face a este protocolo de quimioterapia isolado, através da avaliação de indicadores clínicos (probabilidade de sobrevivência, probabilidade de sobrevivência sem sintomas, taxa de resposta, toxicidade, risco de infecção) e de custo efectividade descritos na literatura publicada nos últimos 5 anos.

## METODOLOGIA

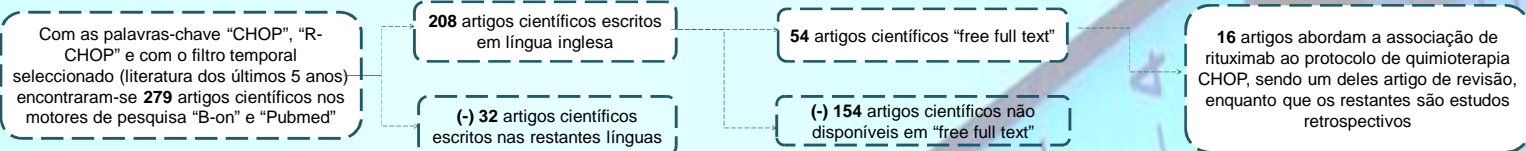


Figura 1 - Sistematização do processo de pesquisa

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O rituximab pode provocar a lise de células CD20+ por diversos mecanismos, nomeadamente activação complementar, citotoxicidade anticorpo-dependente mediada por células, indução de apoptose, bloqueio da transição G<sub>1</sub>-S, dano na diferenciação e aumento da fosforilação das proteínas celulares.<sup>3</sup> Consequentemente, a associação deste anticorpo monoclonal ao protocolo de quimioterapia CHOP produz algumas alterações nos indicadores clínicos (probabilidade de sobrevivência, probabilidade de sobrevivência sem sintomas, taxa de resposta, toxicidade, risco de infecção) e de custo efectividade descritos na literatura publicada nos últimos 5 anos e abaixo apresentados.

### Probabilidade de sobrevivência e probabilidade de sobrevivência sem sintomas

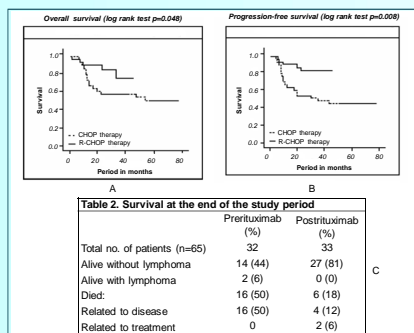


Figura 2 - Sobrevivência ao longo do tempo (A), sobrevivência sem sintomas (B) e sobrevivência no final do estudo (C) em doentes com LDGCB, tratados com CHOP ou R-CHOP<sup>5</sup>

A probabilidade de sobrevivência aumentou de 62,5% para 81,8% e a probabilidade de sobrevivência sem sintomas de 59,4% para 81,8%.<sup>5</sup>

### Toxicidade

A adição de rituximab ao protocolo CHOP não aumenta a sua cardiotoxicidade. No entanto, os pacientes com LDGCB devem ser seguidos após os tratamentos de quimioterapia pela possibilidade desta ser assintomática.<sup>7,8</sup>

### Taxa de resposta

	CHOP	R-CHOP
Patients, n		
Documented	205	223
Evaluable	205	222
Remission		
CR, n (%)	35 (17)	44 (2)
PR, n (%)	150 (78)	170(77)
Overall response, CR + PR, n (%; 95% CI)	185 (90.85-94)	214 (96.33-98)
Minor response or stable disease, n (%)	11 (5)	4 (2)
Disease progression during therapy, n (%)	7 (3)	2 (1)
Death during therapy, n (%)	2 (1)	2 (1)

Figura 3 – Taxa de resposta em doentes com LF, tratados com CHOP ou R-CHOP<sup>3</sup>

A taxa de resposta é de 20% nos pacientes com LF apresentando remissão completa quando tratados com R-CHOP e de 17% nos submetidos ao tratamento com CHOP. Na remissão parcial, os resultados obtidos foram de 77% e 73% para R-CHOP e CHOP, respectivamente.<sup>3</sup>

### Custo-efectividade

Category	CHOP (€)	R-CHOP (€)
Disease-free survival	3.80	5.40
Non-disease-free survival	1.04	0.44
Total years of survival	4.84	5.83
Quality-adjusted life-years	3.59	4.66

Figura 5 – Anos de sobrevivência (A) e custos médios (em euros) do CHOP versus R-CHOP (B), num período de 15 anos, em doentes com LDGCB<sup>4</sup>

O protocolo de quimioterapia R-CHOP apresenta uma relação de custo-efectividade inferior a 20000 euros por QALY (*Quality-Adjusted Life-Year*) ganha.<sup>4</sup>

### Risco de Infecção

Complications	Total (%)	R-CHOP group (%)	CHOP group (%)	P <sup>a</sup>
No. of patients	69	34	35	-
≥ 1 fever episodes	54 (78.3)	28 (82.4)	26 (72.3)	NS
Infection episode				
≥ 1	48 (69.6)	26 (76.4)	22 (62.9)	NS
≥ 2	40 (58.0)	22 (64.9)	18 (51.4)	NS
Microorganisms				
≥ 1 fungal infections	20 (29.0)	14 (41.7)	6 (17.1)	0.03
≥ 1 bacterial infections	44 (63.8)	24 (70.5)	20 (57.1)	NS
≥ 1 viral infections	3 (4.3)	1 (2.9)	2 (5.7)	NS
Infection-related death	13 (18.8)	6 (17.6)	7 (20)	NS

Figura 4– Complicações infecciosas em doentes com LDGCB, tratados com CHOP ou R-CHOP<sup>6</sup>

Na presença dos factores de risco associados "idade superior a 80 anos" e "afecção da medula óssea", a incidência de infecção fúngica é de 41,7% e 17,1% no protocolo R-CHOP e CHOP, respectivamente.<sup>6</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A associação de rituximab ao protocolo de quimioterapia CHOP permite obter resultados clínicos e de custo-efectividade significativamente positivos face à utilização do CHOP isolado.

Em indivíduos com mais de 80 anos e afecção da medula óssea, a utilização do protocolo R-CHOP deverá ser ponderada, devido ao aumento do risco de infecção fúngica (24% em relação ao CHOP).