

**16/05/2016**

**17/2016**

**BEVACIZUMABE PARA CÂNCER DE CÓLON METASTÁTICO/AVANÇADO**

**SOLICITANTE: assessor de Juiz João Carlos Lopes**

**NÚMERO DO PROCESSO: 0023717-43.2016.8.13.0713**

**1ª VARA Cível da Comarca Viçosa**

**AUTOR: F.M.L.**

**Reú: IPSEMG**

**SOLICITAÇÃO/ CASO CLÍNICO**

*De:****João Carlos P. M. Lopes - Ass.****<**joaolopes@tjmg.jus.br**>
Data: 12 de maio de 2016 16:00
Assunto: Consulta técnica 0713.16.2371-7 - Comarca Viçosa
Para: NatsSaude<**natssaude@gmail.com**>

Prezados, boa tarde!
Solicito informações técnicas sobre o seguinte caso:
Trata-se de processo ajuizado por F.M.L.D.H. contra o IPSEMG - Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais, pleiteando o fornecimento do medicamento Bevacizumabe (Avastin), com aplicação quinzenal, por tempo indeterminado, tendo em vista o diagnóstico de neoplasia de cólon.
Obrigado.
Cordialmente,
João Carlos Lopes
Assessor de Juiz
1ª Vara Cível da Comarca de Viçosa*

Segundo relatório médico trata-se de paciente do sexo feminino, com 55 anos de idade, portadora de câncer de cólon, KRAS mutado, diagnosticado em 2012; submetida a vários tratamentos (cirurgia para retirada do tumor primário, cirurgia para retirada das metástases, quimioterapia com FOLFOX, apresentando reação alérgica ao mesmo). Mas, progredindo da doença em janeiro de 2016, evoluindo com novas metástases no pulmão e fígado, que não podem ser ressecadas. Médica assistente solicita o tratamento com o esquema FOLFIRI mais bevacizumabe sob justificativa da possibilidade de aumento da sobrevida global da paciente.

**PERGUNTA ESTRUTURADA**

P: paciente portadora de câncer de cólon metastático, avançado

I: FOLFIRI+bevacizumabe

C: FOLFIRI, melhor cuidado paliativo

O: aumento da sobrevida global, melhora da qualidade de vida, segurança ( eventos adversos, toxicidade)

**SOBRE A DOENÇA E SEU TRATAMENTO**

No Brasil, os tumores de cólon e reto estão entre as cinco localizações anatômicas mais importantes em termos de mortalidade para ambos os sexos. As maiores taxas de mortalidade padronizadas por câncer de cólon/reto são observadas nas regiões Sul e Sudeste. Nos últimos anos, tem-se observado aumento na ocorrência de casos dos 40 aos 60 anos.

A cirurgia é o único procedimento que possibilita a cura na doença locorregional. Os pacientes com a doença metastática geralmente não podem ser curados e o tratamento é realizado com quimioterapia. A doença metastática tem prognóstico ruim, com sobrevida de apenas alguns meses sem tratamento. Nos ensaios clínicos,os melhores tempos de sobrevida tem sido obtidos com regimes quimioterápicos que adicionam irinotecano (ou oxaliplatina, ou vice versa) ao regime conhecido como Protocolo de Gramont ( fluoruracil mais ácido folínico). Esses tratamentos sucessivos, denominados FOLFOX (com oxaliplatina) ou FOLFIRI (com irinotecano) resultam em uma mediana de sobrevida[[1]](#footnote-1) de cerca de 21 meses.1

**SOBREA MEDICAÇÃO BEVACIZUMABE**

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que inibe seletivamente a proteína Vascular Endotelial GrowthFactor (VEGF), impedindo que a mesma se ligue ao receptor de VEFG. A função dessa proteína é estimular a angiogênese e regular a permeabilidade vascular, participando, assim, da hemostasia fisiológica. No entanto, em condições patológicas, a permeabilidade endotelial é uma importante etapa para o crescimento, a propagação e a metástase do tumor, pois permite o extravasamento das células plasmáticas para o espaço extracelular, as quais criam um microambiente de fibrina, facilitando a formação de novos vasos. O bevacizumabe tem indicação de bula para o tratamento do câncer colorretal metastático (CCRm): “o bevacizumabe, em combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma metastático do cólon ou do reto”. Esta indicação figura entre outras indicações, como no câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente, no câncer de mama metastático ou localmente recorrente, no câncer metastático e/ou avançado de células renais e no câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário.2

 **SOBRE A MEDICAÇÃO BEVACIZUMABE+ FOLFIRI NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE CÓLON METASTATICO/AVANÇADO**

O artigo que mostra aumento da sobrevida global nos pacientes com câncer de cólon metastático em uso de bevacizumabe (citado pela médica assistente) não testa o bevacizumabe associado ao esquema FOLFIRI, testa o bevacizumabe associado ao esquema IFL. Os esquemas FOLFIR e IFL, apesar do uso das mesmas drogas, diferem na forma de administração das mesmas e, portanto, são considerados esquemas diferentes na oncologia. O estudo IFL mais bevacizumabe foi estudo duplo cego, financiado pelo fabricante, que envolveu 923 pacientes com câncer de cólon metastático sem tratamento prévio para doença avançada/ metastática. Os pacientes foram randomizados para receber IFL (irinotecano 125 mg/m2 + fluorouracil bolus de 500 mg/m2 + ácido folínico bolus de 20 mg/m2) + placebo, semanalmente por 4 semanas em cada ciclo de 6 semanas, ou IFL + bevacizumabe (5 mg/kg IV a cada duas semanas). O ensaio incluía inicialmente um terceiro braço aberto sem irinotecano, de fluorouracil+ ácido folínico + bevacizumabe, que foi descontinuado após uma análise interina pré-planejada. Esse terceiro braço tinha o objetivo de avaliar se a associação causava mais efeitos colaterais do que o IFL + placebo. A mediana de sobrevida (desfecho primário) foi menor no grupo que recebeu IFL+ placebo (15,6 versus 20,3 meses) em relação ao IFL + bevacizumabe. No entanto, as falhas metodológicas deste ensaio são preocupantes: 11,4% do grupo IFL + placebo receberam subsequentemente quimioterapia de segunda linha, comparado com a 27,4% do grupo IFL + bevacizumabe, colocando, portanto, o grupo do placebo em desvantagem. Além disso, os autores da revisão ressaltam que o esquema IFL é um pouco inferior ao esquema FOLFIRI padrão. 3

Recentemente, foi publicado artigo avaliando a efetividade do bevacizumabe associado à terapia padrão (FOLFOX ou FOLFIRI) para tratamento de primeira linha do câncer de cólon metastático. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber FOLFIRi ou FOLFOX4 mais bevacizumabe ( braço A) ou somente FOLFIRI ou FOLFOX4 ( braço B). Foram incluídos 376 pacientes; depois de mediana de seguimento de 36 meses foi observado que não houve diferença entre os grupos em relação à sobrevida global, mas o grupo que recebeu o bevacizumabe apresentou mais eventos adversos (hipertensão, sangramento, proteinúria e astenia).4

O bevacizumabe é uma medicação muita tóxica, com riscos de eventos adversos severos. Está associado ao aumento da pressão arterial, necessitando do uso de anti-hipertensivos. Também pode estar associado com trombose arterial e aumento do risco de acidente vascular cerebral e de infarto agudo do miocárdio. Outros eventos adversos relatados são sangramento (nasal, pelo reto, em metástases cerebrais e no próprio tumor), perfuração intestinal, retardo da cicatrização de feridas, diminuição dos glóbulos brancos do sangue (neutrófilos), diarreia grave. 5

**CONCLUSÃO**

Não foi demonstrado em estudo clínico que a associação do bevacizumabe ao FOLFORI aumenta a sobrevida global dos pacientes com câncer de cólon metastático/avançado. O bevacizumabe é uma droga com alta toxicidade, inclusive, potencialmente fatal. Assim, diante da ausência de benefício e do risco aumentado de eventos adversos graves, que podem prejudicar ainda mais o paciente com doença grave e terminal, **o NATS não recomenda esta medicação.**

**REFERÊNCIAS**

1. Best L, Simmonds P, Baughan C, et al. Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(2). doi:10.1002/14651858.CD001545.pub2.
2. Brasil. Agencia Nacional de VigilanciaSanitaria - ANVISA. Avastin (bevacizumabe). [bula de medicamento]. [Acesso em 01 abr 2015]. Disponível em:http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11136772014&pIdAnexo=2359803.
3. Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004; 350(23):2335-42.
4. Passardi A, Nanni O, Tassinari D, Turci D, Cavanna L, Fontana A et al.Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: final results for first-line treatment from the itaca randomized clinical trial. Ann Oncol. 2015 Jun;26(6):1201-7.
5. Bevacizumab: new drug. Metastatic colorectal cancer: good in theory, not in practice. Prescrire Int. 2006;15(83):94-97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16764097>.
1. Mediana de sobrevida: Tempo decorrido até a morte de metade dos pacientes incluídos no estudo [↑](#footnote-ref-1)