

## Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Dexrazoxano para prevenção de cardiomiopatias - CONITEC

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
17/03/2016	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
17/03/2016	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
22/03/2016	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Os estudos realizados demonstram benefícios ao uso do cardioprotetor 2ª - Não 3ª - Sim, Acredito que o custo benefício deve ser considerado já que o impacto das complicações cardíacas devido a ausência do cardioprotetor podem ter grandes limitações as chances de cura do paciente, qualidade de vida e comorbidades 4ª - Sim, Mais uma vez a avaliação de custo benefício é necessária pois o impacto orçamentário do não uso do cardioprotetor pode acarretar em gastos muito superiores ao custo do medicamento 5ª - Sim, Como oncopediatra, é muito frustrante perder um paciente, com chances de cura da doença oncológica, devido aos efeitos adversos do tratamento, sendo que neste caso a cardioproteção está disponível.	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
30/03/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Através das evidências abaixo relacionadas venho requerer da CONITEC parecer favorável a ivabradina; A insuficiência cardíaca é a principal causa de internação cardiovascular no SISTEMA SUS. (também nos países). O custo destas internações é elevado principalmente diante de limitações de leitos e de possibilidade de internação nas emergências (“crise nacional” que saem na mídia a todo o momento); A ivabradina reduziu de maneira importante as internações hospitalares. Isto teria especial importância no nosso país não só pela redução de custo mas também pelas condições difíceis de nossas emergências. Também a não internação traria conforto aos pacientes. ; A CONITEC na análise econômica tem dados de que a medicação é custo efetiva (R\$ 9 571,62 ppor ano de vida salvo). É uma nova terapêutica muito mais competitiva do que outros procedimentos não custo-efetivos no Brasil e liberados pela CONITEC como ressincronizadores, desfibriladores, etc. A melhora clínica dos pacientes poderia prevenir a indicação destes procedimentos de maior custo. ; Adicionalmente, o estudo SHIFT teve como desfecho primário uma combinação de morte cardiovascular ou hospitalização por piora da insuficiência cardíaca, e os resultados mostraram que 24% dos pacientes do grupo Ivabradina e 29% no grupo placebo apresentaram um evento do ‘composite’ do desfecho primário, com uma redução de 18% no risco desse desfecho primário (HR 0.82, 95% CI 0.75-0.90, p&lt;0001). ; Sub-análise com frequência cardíaca mais elevada do que 70 b/min demonstrou redução da mortalidade. Isto levou a agência Europeia e o NICE a recomendar a utilização da medicação. ; Em relação à insuficiência cardíaca, 5% dos pacientes do grupo placebo e 3% do grupo Ivabradina apresentaram um evento de mortalidade por insuficiência cardíaca (p=0.014). Como foi um estudo “intention-to-treat” o trial tende a diminuir o resultado, ou seja, no mundo real deve ser maior o efeito. ; Estranhamente, do ponto de vista comparativo, a CONITEC não valoriza os resultados em tratamentos em cardiologia clínica da mesma maneira do que faz em outras especialidades como oncologia, eletrofisiologia, etc onde estudos de custo-efetividade para o Brasil não foram realizados, ou não são custo efetivos para o Brasil, mas são aprovados. Isto apesar as doenças cardiovasculares serem a principal causa de óbito nos países. No caso da ivabradina existe custo-efetividade. ; A experiência brasileira se inicia com a participação de 25 hospitais brasileiros e teve sua coordenação nacional feita pelo Instituto do Coração (InCor) do HC-USP, referência em insuficiência cardíaca para toda América Latina. Na análise da experiência do INCOR- HCFMUSP, houve notadamente melhora na classe funcional da NYHA, o que, considerando-se que são pacientes referenciados para um centro terciário, tem grande relevância do ponto-de-vista de manuseio prático dos pacientes com insuficiência cardíaca. Enquadrar-se-ia em um análise de Fase IV já que o estudo de Fase III randomizado, prospectivo, já realizado foi o SHIFT. Informações de fase III já estão definitivamente evidenciadas no estudo SHIFT, estudo de elevada qualidade científica e que contou com mais de 6.500 pacientes em todo o mundo. ; A Ivabradina veio preencher uma lacuna terapêutica importante, sendo reconhecida no algoritmo de tratamento da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca (documento oficial da SBC), e nas Diretrizes Internacionais. O tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca carece de alternativas terapêuticas para uma parcela significativa dos pacientes que não apresentam resposta, ou não toleram a titulação de dose com betabloqueadores. Essa limitação cria uma rotina de custos, internações recorrentes e deterioração de qualidade de vida que tem um grande impacto não apenas no paciente, e no</p>	



Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
04/04/2016	Grupos/associação/orga nização de pacientes	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. O relatório da Conitec considera que com os tempos de acompanhamento foi possível avaliar o que foi considerado desfecho intermediário (marcadores bioquímicos e ecocardiograma) e não os desfechos clínicos importantes como insuficiência cardíaca ou internação. Reconhece que os marcadores bioquímicos podem ser bons preditores de problemas cardíacos sintomáticos no futuro. Considerando a sobrevida média dos americanos, país onde se tem estudado muito a ação cardioprotetora do dexrazoxano, quanto tempo temos que esperar para se conseguir avaliar insuficiência cardíaca ou internação? Quantas internações e óbitos secundários a toxicidade cardíaca pelos antracíclicos teremos que ver para atingir os desfechos clínicos considerados importantes? Quantos adultos brasileiros sobreviventes de câncer na infância que receberam antracíclicos devem internar e morrer por cardiotoxicidade antes que se atinjam os desfechos considerados importantes no relatório? Dexrazoxano é uma medicação que primeiro protege o coração (prevenção da alteração de marcadores bioquímicos e medidas ecocardiográficas preditoras de cardiotoxicidade tardia) para no futuro, na idade adulta, evitar a morte por cardiotoxicidade. Para que esperar várias internações e óbitos por cardiotoxicidade quando já se tem evidência na literatura sobre a cardiomiopatia restritiva?</p> <p>2ª - Sim, A principal causa de morbidade e mortalidade do câncer em sobreviventes de longo prazo, e que não está relacionada ao próprio câncer, é a doença cardiovascular. Os sobreviventes de câncer têm risco 8 vezes maior de óbito por cardiopatia do que a população em geral (Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, et al. 2001. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. J. Clin. Oncol. 19:3163–729). Quando comparados com controle irmão, nos 30 anos após o diagnóstico do câncer o risco de insuficiência cardíaca é 15 vezes maior, de doença coronária avançada é 10 vezes maior e de ter um AVC é 9 vezes maior. Com o passar dos anos estes riscos aumentam (Reulen RC, Winter DL, Frobisher C, et al. 2010. Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. JAMA 304:172–79). Já é clássico e consagrado o conhecimento de que os antracíclicos causam cardiotoxicidade. A cardiotoxicidade aguda ocorre em menos de 1% das crianças, manifesta-se como insuficiência cardíaca aguda geralmente após 7 dias da infusão da quimioterapia e tem maior risco de desenvolver cardiotoxicidade no futuro (Adams MJ, Lipshultz SE. 2005. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention. Pediatr. Blood Cancer 44:600–614). A cardiotoxicidade precoce ocorre durante o primeiro ano de terapia e pode se manifestar como insuficiência cardíaca e derrame pericárdio (mais raro). Finalmente, a cardiotoxicidade tardia ocorre um ano ou mais após o tratamento e, além da disfunção cardíaca a longo prazo, é caracterizada pelo crescimento do miocárdio lesado e continuidade da lesão nos cardiomiócitos que pode levar a insuficiência cardíaca e morte. A grande maioria dos pacientes pediátricos desenvolvem a chamada cardiotoxicidade tardia, onde os sintomas se apresentam após um ano do uso do medicamento. Após 6 anos do fim do tratamento, em torno de 65% dos pacientes possuem anormalidades estruturais ou funcionais detectáveis no ventrículo esquerdo. Apesar de doses maiores de antracíclicos estarem relacionadas a maior risco de cardiotoxicidade (risco 11 vezes maior quando dose &amp;#8805; 300 mg/m<sup>2</sup>), qualquer dose de antraciclina tem relação com a lesão cardíaca: portanto, não há dose segura de antraciclina em relação ao desenvolvimento de cardiotoxicidade (Trachtenberg BH, Landy DC, Franco VI, et al. 2011. Anthracycline-associated</p>	

cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Pediatr. Cardiol.* 32:342–5349). Confirmando o achado de outros estudos, recentemente Asselin et al (Cardioprotection and Safety of Dexrazoxane in Patients Treated for Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Advanced-Stage Lymphoblastic Non-Hodgkin Lymphoma: A Report of the Children's Oncology Group Randomized Trial Pediatric Oncology Group 94042016. *J Clin Oncol.* 2015, 34:854-862) confirmaram mais uma vez que o uso de dexrazoxano previne contra o aumento da troponina T ( $p=0,04$ ) e as alterações ecocardiográficas observadas após 3 anos de seguimento são evidentes (redução da espessura da parede do ventrículo esquerdo, redução da fração de encurtamento do ventrículo esquerdo e redução da relação da dimensão da espessura do ventrículo esquerdo) para quem não usou dexrazoxane. Estas alterações ecocardiográficas mostram um músculo cardíaco mais fraco que leva a cardiomiopatia restritiva. Sobreviventes em longo prazo com cardiomiopatia restritiva tem maior risco de insuficiência cardíaca. Este estudo mostrou toxicidade hematológica similar entre os grupos de tratamento. Lipshultz et al (Impaired Mitochondrial Function Is Abrogated by Dexrazoxane in Doxorubicin-Treated Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors *Cancer* 2016;122:946-53) mostraram que após seguimento mediano de 7,8 anos, os pacientes que não usaram dexrazoxano apresentaram número mediano de cópias de mtDNA (DNA mitocondrial) significativamente maior em relação a quem usou dexrazoxano ( $p<0,001$ ). A cardiomiopatia do antracíclico está relacionada com o rompimento da produção de energia mitocondrial. A função cardíaca prejudicada em sobreviventes de câncer infantil tratados com doxorubicina é parcialmente mediada pela interrupção da produção de energia mitocondrial. Doxorubicina promove intercalação no DNA mitocondrial (mtDNA) e interrompe genes que codificam polipeptídeos que fazem trifosfato de adenosina. O aumento de mtDNA nos pacientes que não receberam dexrazoxano pode significar que este aumento é compensatório para tentar manter a função mitocondrial. No que diz respeito à mortalidade, ao surgimento de neoplasias secundárias e toxicidade hematológica, vários estudos tem mostrado que não houve diferença estatisticamente significativa entre os braços de análise dos estudos.

3ª - Sim, No Brasil, o INCA estimou para 2016 cerca de 12.600 casos novos de câncer em crianças e adolescentes. Segundo o raciocínio do relatório, 60% dessas crianças receberão antracíclicos. Pelo menos os casos que recebem altas doses de antraciclina (LLA alto risco, osteossarcoma, LMA, sarcoma de Ewing, linfoma não Hodgkin e linfoma de Hodgkin) merecem ser tratadas com dexrazoxane porque são crianças com alto potencial de desenvolver cardiotoxicidade pelo antracíclico. E a cada ano que se passa teremos mais crianças recebendo antracíclicos para a cura do câncer, também com potencial para a cardiotoxicidade e sem proteção. Seria interessante refazer o cálculo de QALY e do impacto orçamentário para estes pacientes que recebem altas doses de antraciclina.

4ª - Sim, No Brasil, o INCA estimou para 2016 cerca de 12.600 casos novos de câncer em crianças e adolescentes. Segundo o raciocínio do relatório, 60% dessas crianças receberão antracíclicos. Pelo menos os casos que recebem altas doses de antraciclina (LLA alto risco, osteossarcoma, LMA, sarcoma de Ewing, linfoma não Hodgkin e linfoma de Hodgkin) merecem ser tratadas com dexrazoxane porque são crianças com alto potencial de desenvolver cardiotoxicidade pelo antracíclico. E a cada ano que se passa teremos mais

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>crianças recebendo antracíclicos para a cura do câncer, também com potencial para a cardiotoxicidade e sem proteção. Seria interessante refazer o cálculo de QALY e do impacto orçamentário para estes pacientes que recebem altas doses de antraciclina.</p> <p>5ª - Sim, Assim, solicitamos que a indicação para a incorporação de dexrazoxano que foi feita pela Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica, entidade que reúne renomados experts brasileiros que tratam o câncer pediátrico, seja aceita em benefício dos sobreviventes de câncer pediátrico.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
04/04/2016	Instituição de saúde	<p>1ª - Concordo totalmente com a recomendação preliminar. O CÂNCER Pediátrico é curado em 70% dos casos. Entretanto muitas crianças morrerão em função de sequelas do tratamento na fase adulto. A incidência de insuficiência cardíaca congestiva, evidenciada clinicamente, tem sido reportada entre 2,8 a 10%. Aproximadamente 2 em cada 3 crianças apresentarão alguma complicação cardíaca e cerca de 40% poderá desenvolver alguma consequência 30 anos ou mais após o término do tratamento, podendo evoluir a óbito decorrente da progressão dessa indesejável sequela.</p> <p>2ª - Sim, A cardio-oncologia é um assunto de crescente interesse na medicina mundial, tanto por oncologistas como por cardiologistas, principalmente na população pediátrica. O diagnóstico precoce e a evolução do tratamento das neoplasias da infância e adolescência proporcionou notável sucesso terapêutico, possibilitando crescente aumento na sobrevida, e conseqüente seguimento a longo prazo, e de suas complicações. As complicações cardiovasculares têm sido as principais causas de morbidade e mortalidade entre os sobreviventes ao câncer infanto-juvenil, depois da recidiva da doença, malignidades secundárias e infecções. A incidência de insuficiência cardíaca congestiva, evidenciada clinicamente, tem sido reportada entre 2,8 a 10%. Aproximadamente 2 em cada 3 crianças apresentarão alguma complicação cardíaca e cerca de 40% poderá desenvolver alguma consequência 30 anos ou mais após o término do tratamento, podendo evoluir a óbito decorrente da progressão dessa indesejável sequela. A cardiotoxicidade é definida por alterações estruturais, elétricas e funcionais no miocárdio. É considerada como o efeito colateral mais grave do tratamento com quimioterápicos, principalmente relacionada à doxorubicina e demais antracíclicos. Crianças e adolescentes são especialmente susceptíveis aos efeitos cardiotóxicos dos quimioterápicos, principalmente os antracíclicos, uma vez que a perda de miócitos prejudica o crescimento e desenvolvimento cardíacos, resultando em inadequada massa ventricular esquerda e conseqüente cardiomiopatia. Dentre as estratégias para prevenção da cardiotoxicidade o dexrazoxano tem mostrado resultados favoráveis em estudos randomizados, confirmados por marcadores bioquímicos e parâmetros ecocardiográficos. Achados consistentes do efeito cardioprotetor em crianças foram descritos por Wexler em 1996 com uma incidência de cardiotoxicidade subclínica de 67% no grupo placebo contra 22% no grupo tratado com dexrazoxano. Da mesma forma, Lipshultz demonstrou, em 2004, em pacientes com leucemia linfóide aguda (LLA) de alto risco, randomizados para receber dexrazoxano e que após 6 a 8 meses do início do protocolo, quase 50% dos pacientes no grupo controle apresentavam elevação de troponina contra menos de 10% no grupo com dexrazoxano. Durante o acompanhamento de 4 anos desta amostra, observou-se menor queda da fração de encurtamento ao ecocardiograma, menor perda da massa ventricular esquerda e da espessura miocárdica do ventrículo esquerdo no grupo tratado com dexrazoxano. Em 2015, COG (Children's Oncology Group) demonstrou que não foi encontrada associação significativa entre o uso do dexrazoxano com aumento da mortalidade, nem com mortalidade relacionada a segunda neoplasia, nem tampouco com recidiva o câncer original, demonstrando segurança em sua administração. Em nosso serviço, o dexrazoxano é administrado rotineiramente nos pacientes de alto risco tratados com antracíclicos, com notado sucesso na proteção cardíaca confirmando dados da literatura mundial (dados não publicados). A recomendação de cardioproteção surgiu da observação de extenso grupo de pacientes tratados previamente à disponibilidade dessa medicação que evoluíram com insuficiência cardíaca congestiva, e atualmente necessitam de</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
--------------	-----------------	---------------------------	------------

seguimento atento por conta de sua gravidade e morbidade, sem sequer abordar o custo desse tratamento para a instituição e o Estado a médio e longo prazo, devido a uso de medicações sem previsão de suspensão, além do seguimento clínico, e a possibilidade de realização de transplante cardíaco. Posto tudo isso, consideramos de vital importância o uso do dexrazoxano antes da infusão das antraciclinas, considerando as melhores perspectivas de vida dos pacientes tratados por câncer na faixa etária infanto-juvenil.

3ª - Não

4ª - Não

5ª - Sim,

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
04/04/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. As cardiomiopatias associadas aos efeitos tóxicos das antraciclinas são gravíssimas e irreversíveis, comprometendo a intensidade e qualidade de vida dos pacientes que foram tratados e conseguiram sobreviver ao câncer. Vários estudos comprovaram a eficácia e importância da cardioproteção através do uso do dexrazoxano.</p> <p>2ª - Sim, Recomendação preliminar relativa à proposta de incorporação do dexrazoxano para prevenção de cardiomiopatias associadas à utilização de antraciclinas. Recentemente, o INCA (Instituto Nacional de Câncer) publicou “assim como em países desenvolvidos, no Brasil, o câncer já representa a primeira causa de morte (7% do total) por doença entre crianças e adolescentes de 1 a 19 anos, para todas as regiões”, com uma estimativa de aproximadamente 12.600 casos novos por ano em 2016 e em 2017, e uma taxa de cura em torno de 70 %. Dentre as principais causas de morbidade e mortalidade relacionadas ao câncer e ao seu tratamento estão a falta de resposta com progressão da própria doença, infecções (diante de um paciente imunologicamente deprimido) e as complicações cardiovasculares. As antraciclinas são agentes quimioterápicos bastante potentes no tratamento e cura do câncer infanto-juvenil. Estão presentes na grande maioria dos protocolos, considerados um dos responsáveis diretos por esse sucesso terapêutico. Suas cinco atuais apresentações (doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina e mitoxantrone), apesar da comprovada eficácia, apresentam estreita relação com as citadas complicações cardiovasculares. Historicamente, os efeitos tóxicos causados diretamente no coração dos pacientes sob tratamento pelo câncer têm sido motivo de importantes estudos e publicações nacionais e internacionais, inclusive tema de discussões entre especialistas nas áreas da oncologia e da cardiologia, mais recentemente agrupados em reuniões das assim denominadas Sociedades de Cardio-Oncologia no Brasil e no exterior. A comunidade científica vem apresentando ao longo dos anos evidências concretas dessa importante consequência do tratamento quimioterápico, denominada Cardiotoxicidade, predominantemente representada pela insuficiência cardíaca, mas também por arritmias, doenças coronarianas e até morte súbita. As lesões cardíacas induzidas pelas antraciclinas são gravíssimas e irreversíveis, usualmente diagnosticadas através de observações clínicas, exames laboratoriais (biomarcadores cardíacos), eletrocardiogramas e ecocardiogramas. Podem se manifestar durante o tratamento quimioterápico ou após o término do mesmo. Dependendo da predisposição de cada indivíduo e de determinados fatores de risco (baixa idade ao tratamento, gênero feminino, associação com radioterapia, sobrepeso e a crescente dose administrada de antraciclinas, dentre outros), e da extensão das lesões, os sintomas podem se apresentar de forma aguda ou de forma lenta, gradual e silenciosa ao longo de poucos anos. Aproximadamente 40% das crianças tratadas pelo câncer com antraciclinas poderão desenvolver cardiomiopatias, comprometendo a qualidade de vida desse jovem que inicia uma nova fase ativa de vida física e intelectual (sociabilidade, profissão, atividades físicas, sexualidade, maternidade, dentre outras importantes limitações), frequentemente induzindo-os a situações de insatisfação e revolta consigo mesmos. Esses pacientes necessitam de acompanhamento cardiológico medicamentoso e multiprofissional por toda a vida, podendo em alguns casos necessitar transplante cardíaco. O ônus desse tratamento por toda a vida reflete-se em maiores custos financeiros e sociais a todos. Desde o final da década de 60, inúmeros estudos têm alertado quanto a pacientes cardiopatas nas faixas etárias pediátrica e adulta vítimas do tratamento oncológico pelas</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>

antraciclina. Várias estratégias de prevenção foram então estudadas, tais como uso de complexos vitamínicos e medicamentos comumente utilizados com ação sobre o próprio sistema cardiovascular, porém sem comprovações quanto à eficácia nessa prevenção. No início da década de 70, o dexrazoxano foi, então, apresentado com o intuito de agregar valor a esse objetivo. Esta droga atua inibindo reações enzimáticas causadas pelas antraciclina que induzem a lesões no interior do núcleo da célula miocárdica bem como age como quelante do íon ferro inibindo a formação de radicais livres intracelulares, ambos mecanismos comprovadamente reconhecidos como responsáveis pela morte celular. Ao longo dos anos, particularmente a partir do início da década de 90, estudos de entidades internacionalmente reconhecidas e revisões sistemáticas têm sido apresentados demonstrando a importância da utilização do dexrazoxano antes da infusão das antraciclina, com evidências científicas de seu efeito cardioprotetor em crianças e adultos, sem influência quanto à eficácia do tratamento oncológico propriamente dito. Sua utilização fora, em 2007, equivocadamente, associada ao surgimento de segundas neoplasias e mielodisplasia em uma pequena amostra de pacientes tratados por linfoma do tipo Hodgkin, onde houveram associações de drogas e irradiação, sabidamente responsáveis por tais efeitos secundários, além da natural probabilidade devido à própria natureza dessa doença. Logo em seguida, porém, outros estudos robustos com crianças tratadas por diversos tipos de câncer (leucemias, linfomas, sarcomas) não demonstraram tal relação e enfatizaram a importância do dexrazoxano. Atualmente, o dexrazoxano é o único agente com efeito reconhecidamente cardioprotetor, segundo revisões de instituições internacionais. Dentre inúmeras publicações, mais recentemente, o Children's Oncology Group (COG), reconhecido grupo de especialistas em oncologia pediátrica dos Estados Unidos da América, publicou mais um estudo multicêntrico, randomizado (1:1), (POG 9404), com 537 crianças (média de 9,8 anos de idade e 360mg/m<sup>2</sup> de dose cumulativa de doxorubicina), onde o dexrazoxano foi usado imediatamente antes da dose de doxorubicina, em pacientes tratados por leucemia linfoblástica aguda ou linfoma do tipo não-Hodgkin. Após 6 anos de seguimento, houve diferença estatisticamente significativa em favor do grupo que usou o dexrazoxano como cardioprotetor, no que diz respeito aos níveis de troponina T cardíaca (marcador de lesão cardíaca), parâmetros ecocardiográficos, e prevalência de toxicidades e infecção, bem como ocorrência de neoplasias secundárias. Do mesmo modo, como em tantos outros estudos, não houve diferença na resposta ao tratamento oncológico, propriamente dito, ou seja, interferência na eficácia terapêutica. Finalmente, o COG, mais uma vez, concluiu o estudo recomendando o dexrazoxano como medicamento cardioprotetor em crianças e adolescentes que venham a ser tratadas com antraciclina. Esses pacientes, devem permanecer sob avaliações oncológicas e cardiológicas dentro de uma rotina habitual, considerando seu histórico e evolução clínica diante de tantos outros fatores relacionados à doença de base. Reconhecemos a riqueza de dados e evidências científicas publicadas que comprovam a eficácia do dexrazoxano como protetor cardíaco contra os importantes efeitos lesivos induzidos pelas antraciclina. Acreditamos ser essa uma atitude de prevenção primária que influenciará na melhor e maior perspectiva de vida desses sobreviventes. Devemos, pois, considerar o dexrazoxano como adjuvante no protocolo de tratamento do câncer com antraciclina na população infanto-juvenil coberta pelo Sistema Único de Saúde do Brasil. Dra. Maria Verônica Câmara dos Santos CREMESP: 61.287 Por favor, vide também: 1. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM.

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines (Review). The Cochrane Library 2011, Issue 6.2. Kalil Filho R. et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia 2011; 96(2Supl.1):1-52.3. Santos MVC et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Cardiologia 2013; 100(5 Supl.1): 1-68.4. Azeka E et al. I Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca e Transplante Cardíaco, no Feto, na Criança e em Adultos com Cardiopatia Congênita da Sociedade Brasileira de Cardiologia 2014;103 (6 Supl. 2):1-126.5. Asselin BL et al. Cardioprotection and Safetyof Dexrazoxane in Patients Treated for Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Advanced-Stage Lymphoblastic Non-Hodgkin Lymphoma: A Report of the Children`s Oncology Group Randomized Trial Pediatric Oncology Group 9404. J Clin Oncol 2016; 34 (8) March 10: 854-862</p> <p>3ª - Sim, Por favor, vide:1. Wong FL et al. Ann Intern Med 2014; May 20:672-83 - Cost-Effectiveness of the Children`s Oncology Group Long-Term Follow-Up Screening Guidelines for Childhood Cancer Survivors at Risk for Treatment-Related Heart Failure.2. Pimprapa Vejpongsa and Edward T.H. Yeh. JACC 2014; 64(9):938-45 - Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. Challenges and Opportunities.</p> <p>4ª - Sim, Por favor, vide em:1. Bocchi EA et al. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2009;93(1 supl. 1):1-71</p> <p>5ª - Sim, Gostaria de enfatizar a importância desse assunto tão delicado. Estamos tratando de crianças e adolescentes do Brasil, pertencentes a classe sócio-econômica menos favorecida,, o que representa a maioria de nossa população, atendidas para tratamento de Câncer pelo SUS. Não possuem condições financeiras para aquisição dessa medicação. Há mais de dez anos, trabalho com esse perfil de pacientes e sei o quanto é difícil adquirir a medicação, na dependência incerta de doações de entidades filantrópicas. Quando acometidos pela cardiotoxicidade e iniciam o acompanhamento cardiológico, tanto eles quanto os familiares questionam o por quê de não ter-se protegido o coração. São pacientes que permanecem e permanecerão em constante tratamento medicamentoso para insuficiência cardíaca crônica, pelo resto de suas vidas, além de intenso acompanhamento multiprofissional conjunto (psicologia, nutrição, reabilitação). São pacientes que solicitam auxílio da previdência social (aposentadoria) e dificilmente conseguem entrar para o mercado de trabalho. Quando entram no quadro de descompensação da insuficiência cardíaca, necessitam de vários dias de cuidados em unidades de terapia intensiva, podendo chegar precocemente ao óbito.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
04/04/2016	Empresa	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A literatura científica atual demonstra que o peso dos desfechos favoráveis em relação ao uso do dexrazoxano na cardioproteção de crianças (especialmente em tratamento com antraciclinas em altas doses), supera as dúvidas relacionadas a sua eficácia. É compreensível a dificuldade de se analisar o impacto da cardioproteção nos estudos clínicos uma vez que foram incluídos tanto pacientes pediátricos quanto adultos jovens. Dessa forma, o efeito cardioprotetor do dexrazoxano representa um benefício significativo, principalmente na população de pacientes com expectativa de vida a longo prazo, uma vez que isso faz dela uma população de alto risco para se tornar um adulto com graves sequelas cardíacas.</p> <p>2ª - Sim, Anexo descritivo das evidências científicas mais atualizadas sobre o assunto.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<a href="#">Clique aqui</a>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
04/04/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Sim, A cardio-oncologia é um assunto de crescente interesse na medicina mundial, tanto por oncologistas como por cardiologistas, principalmente na população pediátrica. O diagnóstico precoce e a evolução do tratamento das neoplasias da infância e adolescência proporcionou notável sucesso terapêutico, possibilitando crescente aumento na sobrevida, e consequente seguimento a longo prazo, e de suas complicações. As complicações cardiovasculares têm sido as principais causas de morbidade e mortalidade entre os sobreviventes ao câncer infanto-juvenil, depois da recidiva da doença, malignidades secundárias e infecções. A incidência de insuficiência cardíaca congestiva, evidenciada clinicamente, tem sido reportada entre 2,8 a 10%. Aproximadamente 2 em cada 3 crianças apresentarão alguma complicação cardíaca e cerca de 40% poderá desenvolver alguma consequência 30 anos ou mais após o término do tratamento, podendo evoluir a óbito decorrente da progressão dessa indesejável seqüela. A cardiotoxicidade é definida por alterações estruturais, elétricas e funcionais no miocárdio. É considerada como o efeito colateral mais grave do tratamento com quimioterápicos, principalmente relacionada à doxorubicina e demais antracíclicos. Crianças e adolescentes são especialmente susceptíveis aos efeitos cardiotoxícos dos quimioterápicos, principalmente os antracíclicos, uma vez que a perda de miócitos prejudica o crescimento e desenvolvimento cardíacos, resultando em inadequada massa ventricular esquerda e consequente cardiomiopatia. Dentre as estratégias para prevenção da cardiotoxicidade o dexrazoxano tem mostrado resultados favoráveis em estudos randomizados, confirmados por marcadores bioquímicos e parâmetros ecocardiográficos. Achados consistentes do efeito cardioprotetor em crianças foram descritos por Wexler em 1996 com uma incidência de cardiotoxicidade subclínica de 67% no grupo placebo contra 22% no grupo tratado com dexrazoxano. Da mesma forma, Lipshultz demonstrou, em 2004, em pacientes com leucemia linfóide aguda (LLA) de alto risco, randomizados para receber dexrazoxano e que após 6 a 8 meses do início do protocolo, quase 50% dos pacientes no grupo controle apresentavam elevação de troponina contra menos de 10% no grupo com dexrazoxano. Durante o acompanhamento de 4 anos desta amostra, observou-se menor queda da fração de encurtamento ao ecocardiograma, menor perda da massa ventricular esquerda e da espessura miocárdica do ventrículo esquerdo no grupo tratado com dexrazoxano. Em 2015, COG (Children's Oncology Group) demonstrou que não foi encontrada associação significativa entre o uso do dexrazoxano com aumento da mortalidade, nem com mortalidade relacionada a segunda neoplasia, nem tampouco com recidiva o câncer original, demonstrando segurança em sua administração. Em nosso serviço, o dexrazoxano é administrado rotineiramente nos pacientes de alto risco tratados com antracíclicos, com notado sucesso na proteção cardíaca confirmando dados da literatura mundial (dados não publicados). A recomendação de cardioproteção surgiu da observação de extenso grupo de pacientes tratados previamente à disponibilidade dessa medicação que evoluíram com insuficiência cardíaca congestiva, e atualmente necessitam de seguimento atento por conta de sua gravidade e morbidade, sem sequer abordar o custo desse tratamento para a instituição e o Estado a médio e longo prazo, devido a uso de medicações sem previsão de suspensão, além do seguimento clínico, e a possibilidade de realização de transplante cardíaco. Posto tudo isso, consideramos de vital importância o uso do dexrazoxano antes da infusão das antraciclina, considerando as melhores perspectivas de vida dos pacientes tratados por câncer na faixa etária infanto-juvenil.</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
--------------	-----------------	---------------------------	------------

3ª - Não

4ª - Não

5ª - Não

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
04/04/2016	Instituição de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. O câncer pediátrico é curado em 70% dos casos. Entretanto, muitas crianças morrerão em função de sequelas do tratamento na idade adulta, quando o planejamento terapêutico e de suporte não forem adequados. As complicações cardiovasculares têm sido as principais causas de morbidade e mortalidade entre os sobreviventes ao câncer infanto-juvenil, depois da recidiva da doença, malignidades secundárias e infecções.</p> <p>2ª - Sim, A cardio-oncologia é um assunto de crescente interesse na medicina mundial, tanto por oncologistas como por cardiologistas, principalmente na população pediátrica. O diagnóstico precoce e a evolução do tratamento das neoplasias da infância e adolescência proporcionou notável sucesso terapêutico, possibilitando crescente aumento na sobrevida, e consequente seguimento a longo prazo, e de suas complicações. As complicações cardiovasculares têm sido as principais causas de morbidade e mortalidade entre os sobreviventes ao câncer infanto-juvenil, depois da recidiva da doença, malignidades secundárias e infecções. A incidência de insuficiência cardíaca congestiva, evidenciada clinicamente, tem sido reportada entre 2,8 a 10%. Aproximadamente 2 em cada 3 crianças apresentarão alguma complicação cardíaca e cerca de 40% poderá desenvolver alguma consequência 30 anos ou mais após o término do tratamento, podendo evoluir a óbito decorrente da progressão dessa indesejável sequela. A cardiotoxicidade é definida por alterações estruturais, elétricas e funcionais no miocárdio. É considerada como o efeito colateral mais grave do tratamento com quimioterápicos, principalmente relacionada à doxorubicina e demais antracíclicos. Crianças e adolescentes são especialmente susceptíveis aos efeitos cardiotoxícos dos quimioterápicos, principalmente os antracíclicos, uma vez que a perda de miócitos prejudica o crescimento e desenvolvimento cardíacos, resultando em inadequada massa ventricular esquerda e consequente cardiomiopatia. Dentre as estratégias para prevenção da cardiotoxicidade o dexrazoxano tem mostrado resultados favoráveis em estudos randomizados, confirmados por marcadores bioquímicos e parâmetros ecocardiográficos. Achados consistentes do efeito cardioprotetor em crianças foram descritos por Wexler em 1996 com uma incidência de cardiotoxicidade subclínica de 67% no grupo placebo contra 22% no grupo tratado com dexrazoxano. Da mesma forma, Lipshultz demonstrou, em 2004, em pacientes com leucemia linfóide aguda (LLA) de alto risco, randomizados para receber dexrazoxano e que após 6 a 8 meses do início do protocolo, quase 50% dos pacientes no grupo controle apresentavam elevação de troponina contra menos de 10% no grupo com dexrazoxano. Durante o acompanhamento de 4 anos desta amostra, observou-se menor queda da fração de encurtamento ao ecocardiograma, menor perda da massa ventricular esquerda e da espessura miocárdica do ventrículo esquerdo no grupo tratado com dexrazoxano. Em 2015, COG (Children's Oncology Group) demonstrou que não foi encontrada associação significativa entre o uso do dexrazoxano com aumento da mortalidade, nem com mortalidade relacionada a segunda neoplasia, nem tampouco com recidiva o câncer original, demonstrando segurança em sua administração. Em nosso serviço, o dexrazoxano é administrado rotineiramente nos pacientes de alto risco tratados com antracíclicos, com notado sucesso na proteção cardíaca confirmando dados da literatura mundial (dados não publicados). A recomendação de cardioproteção surgiu da observação de extenso grupo de pacientes tratados previamente à disponibilidade dessa medicação que evoluíram com insuficiência cardíaca congestiva, e atualmente necessitam de seguimento atento por conta de sua gravidade e morbidade, sem sequer abordar o custo desse tratamento</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
--------------	-----------------	---------------------------	------------

para a instituição e o Estado a médio e longo prazo, devido a uso de medicações sem previsão de suspensão, além do seguimento clínico, e a possibilidade de realização de transplante cardíaco. Posto tudo isso, consideramos de vital importância o uso do dexrazoxano antes da infusão das antraciclinas, considerando as melhores perspectivas de vida dos pacientes tratados por câncer na faixa etária infanto-juvenil.

3ª - Não

4ª - Não

5ª - Não

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
04/04/2016	Sociedade médica	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A comunidade científica ao longo dos anos, apresenta inúmeras evidências concretas da cardiotoxicidade que é comprovadamente consequência do tratamento quimioterápico. A SOBOPE como sociedade científica reconhece a riqueza de dados e evidências científicas publicadas que comprovam a eficácia do dexrazoxano como protetor cardíaco contra os importantes efeitos lesivos induzidos pelas antraciclinas. Com a implementação desta atitude de prevenção primária influenciará na chance de cura com qualidade de vida das crianças e adolescentes com câncer no Brasil.</p> <p>2ª - Sim, As antraciclinas são agentes quimioterápicos bastante potentes no tratamento e cura do câncer infanto-juvenil. Estão presentes na grande maioria dos protocolos, considerados um dos responsáveis diretos por esse sucesso terapêutico. Suas cinco atuais apresentações (doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina e mitoxantrone), apesar da comprovada eficácia, apresentam estreita relação com as citadas complicações cardiovasculares. Historicamente, os efeitos tóxicos causados diretamente no coração dos pacientes sob tratamento pelo câncer têm sido motivo de importantes estudos e publicações nacionais e internacionais, inclusive tema de discussões entre especialistas nas áreas da oncologia e da cardiologia, mais recentemente agrupados em reuniões das assim denominadas Sociedades de Cardio-Oncologia no Brasil e no exterior. A comunidade científica vem apresentando ao longo dos anos evidências concretas dessa importante consequência do tratamento quimioterápico, denominada Cardiotoxicidade, predominantemente representada pela insuficiência cardíaca, mas também por arritmias, doenças coronarianas e até morte súbita. As lesões cardíacas induzidas pelas antraciclinas são gravíssimas e irreversíveis, usualmente diagnosticadas através de observações clínicas, exames laboratoriais (biomarcadores cardíacos), eletrocardiogramas e ecocardiogramas. Podem se manifestar durante o tratamento quimioterápico ou após o término do mesmo. Dependendo da predisposição de cada indivíduo e de determinados fatores de risco (baixa idade ao tratamento, gênero feminino, associação com radioterapia, sobrepeso e a crescente dose administrada de antraciclinas, dentre outros), e da extensão das lesões, os sintomas podem se apresentar de forma aguda ou de forma lenta, gradual e silenciosa ao longo de poucos anos. Aproximadamente 40% das crianças tratadas pelo câncer com antraciclinas poderão desenvolver cardiomiopatias, comprometendo a qualidade de vida desse jovem que inicia uma nova fase ativa de vida física e intelectual (sociabilidade, profissão, atividades físicas, sexualidade, maternidade, dentre outras importantes limitações), frequentemente induzindo-os a situações de insatisfação e revolta consigo mesmos. Esses pacientes necessitam de acompanhamento cardiológico medicamentoso e multiprofissional por toda a vida, podendo em alguns casos necessitar transplante cardíaco. O ônus desse tratamento por toda a vida reflete-se em maiores custos financeiros e sociais a todos. Desde o final da década de 60, inúmeros estudos têm alertado quanto a pacientes cardiopatas nas faixas etárias pediátrica e adulta vítimas do tratamento oncológico pelas antraciclinas. Várias estratégias de prevenção foram então estudadas, tais como uso de complexos vitamínicos e medicamentos comumente utilizados com ação sobre o próprio sistema cardiovascular, porém sem comprovações quanto à eficácia nessa prevenção. No início da década de 70, o dexrazoxano foi, então, apresentado com o intuito de agregar valor a esse objetivo. Esta droga atua inibindo reações enzimáticas causadas pelas antraciclinas que induzem a lesões no interior do núcleo da célula miocárdica bem como age como quelante do íon ferro inibindo a formação de radicais livres intracelulares, ambos mecanismos</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>

comprovadamente reconhecidos como responsáveis pela morte celular. Ao longo dos anos, particularmente a partir do início da década de 90, estudos de entidades internacionalmente reconhecidas e revisões sistemáticas têm sido apresentados demonstrando a importância da utilização do dexrazoxano antes da infusão das antraciclinas, com evidências científicas de seu efeito cardioprotetor em crianças e adultos, sem influência quanto à eficácia do tratamento oncológico propriamente dito. Sua utilização fora, em 2007, equivocadamente, associada ao surgimento de segundas neoplasias e mielodisplasia em uma pequena amostra de pacientes tratados por linfoma do tipo Hodgkin, onde houveram associações de drogas e irradiação, sabidamente responsáveis por tais efeitos secundários, além da natural probabilidade devido à própria natureza dessa doença. Logo em seguida, porém, outros estudos robustos com crianças tratadas por diversos tipos de câncer (leucemias, linfomas, sarcomas) não demonstraram tal relação e enfatizaram a importância do dexrazoxano. Atualmente, o dexrazoxano é o único agente com efeito reconhecidamente cardioprotetor, segundo revisões de instituições internacionais. Dentre inúmeras publicações, mais recentemente, o Children's Oncology Group (COG), reconhecido grupo de especialistas em oncologia pediátrica dos Estados Unidos da América, publicou mais um estudo multicêntrico, randomizado (1:1), (POG 9404), com 537 crianças (média de 9,8 anos de idade e 360mg/m<sup>2</sup> de dose cumulativa de doxorubicina), onde o dexrazoxano foi usado imediatamente antes da dose de doxorubicina, em pacientes tratados por leucemia linfoblástica aguda ou linfoma do tipo não-Hodgkin. Após 6 anos de seguimento, houve diferença estatisticamente significativa em favor do grupo que usou o dexrazoxano como cardioprotetor, no que diz respeito aos níveis de troponina T cardíaca (marcador de lesão cardíaca), parâmetros ecocardiográficos, e prevalência de toxicidades e infecção, bem como ocorrência de neoplasias secundárias. Do mesmo modo, como em tantos outros estudos, não houve diferença na resposta ao tratamento oncológico, propriamente dito, ou seja, interferência na eficácia terapêutica. Finalmente, o COG, mais uma vez, concluiu o estudo recomendando o dexrazoxano como medicamento cardioprotetor em crianças e adolescentes que venham a ser tratadas com antraciclinas. Esses pacientes, devem permanecer sob avaliações oncológicas e cardiológicas dentro de uma rotina habitual, considerando seu histórico e evolução clínica diante de tantos outros fatores relacionados à doença de base.

3ª - Sim, Encaminhamos estudo de custo efetividade de crianças e adolescentes sobreviventes do câncer com risco de insuficiência cardíaca.

[Clique aqui](#)

4ª - Não

5ª - Não