

Dexrazoxano na prevenção de  
cardiotoxicidade causada por  
antraciclinas em crianças

Nº 215  
Junho/2016



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2016 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da



CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO.....	6
2. A DOENÇA.....	8
2.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	8
2.2. DIAGNÓSTICO.....	11
2.3. PREVENÇÃO.....	12
3. A TECNOLOGIA.....	14
4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	15
4.1. BUSCA POR EVIDÊNCIAS.....	16
4.2. EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	19
4.3. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	32
4.4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	35
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	41
7. CONSULTA PÚBLICA.....	41
8. DELIBERAÇÃO FINAL.....	45
9. DECISÃO.....	45
10. REFERÊNCIAS.....	46



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Dexrazoxano (Cardioxane®)

**Indicação:** Prevenção de cardiomiopatias associado à antraciclina.

**Demandante:** Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica

**Contexto:** O tratamento do câncer com medicamentos da classe das antraciclina está frequentemente associado ao aparecimento de cardiotoxicidade. Esse grupo de medicamentos faz parte de aproximadamente 60% dos protocolos terapêuticos em oncologia pediátrica. No SUS, não existem protocolos que pautem a prevenção de cardiotoxicidade no uso de antraciclina. Dentre as estratégias existentes, o dexrazoxano obteve resultados favoráveis pautados em desfechos intermediários (marcadores bioquímicos e medidas ecocardiográficas). Desfechos clínicos finalísticos (internações evitadas) não foram avaliados.

**Pergunta:** O uso de dexrazoxano associado à antraciclina para o tratamento do câncer em pacientes pediátricos é eficaz, seguro e custo-efetivo na prevenção de cardiotoxicidade geradora de insuficiência cardíaca e outras doenças do coração quando comparado à quimioterapia isolada?

**Evidências científicas:** Dentre as melhores evidências recuperadas, encontram-se 5 estudos que avaliaram eficácia e segurança, dentre eles ensaios clínicos e estudos de coorte nos Estados Unidos e Coréia do Sul respectivamente. Os grupos de pacientes em sua maioria tinham idade inferior a 18 anos, com leucemia linfoblástica aguda e linfoma de Hodgkin, e em tratamento com antraciclina, em doses que variaram de 110 a 410mg/m<sup>2</sup>. Os desfechos analisados pelos estudos são bastante heterogêneos. Em sua maioria, os estudos usaram marcadores bioquímicos e medidas ecocardiográficas para prever cardiotoxicidade tardia, mortalidade, e sobrevida livre de eventos. Como resultado, o dexrazoxano se mostrou eficaz na prevenção da alteração de marcadores bioquímicos e medidas ecocardiográficas preditoras de cardiotoxicidade tardia. No que diz respeito à mortalidade e ao surgimento de neoplasias secundárias, não houve diferença estatisticamente significativa entre os braços de análise dos estudos. No âmbito da segurança do medicamento, medidas de toxicidade hematológica se apresentaram desfavoráveis ao uso do dexrazoxano.

**Avaliação econômica:** Em consulta a base dados do Centre for Reviews and Dissemination – CRD da Universidade de York foi localizada a avaliação econômica de Wong 2014, que serviu



para adaptar o modelo econômico sobre o uso do dexrazoxano na prevenção de cardiotoxicidade por antraciclinas na perspectiva do SUS. A utilização da estratégia preventiva foi capaz de produzir um ganho em QALY de 0,77 num horizonte temporal de toda a vida do paciente. A razão de custo-efetividade incremental para a incorporação da tecnologia foi de R\$7.294,36.

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** Para a construção do modelo de avaliação do impacto orçamentário foram consideradas as seguintes informações: estimativa de procedimentos anuais de quimioterapia com antraciclinas realizados em pacientes pediátricos (40.200); número de oito frascos em média utilizados por procedimento, preço do medicamento por frasco obtido na tabela da CMED (PMVG 0%) e taxas de difusão da tecnologia ao longo de 5 anos (10%, 30%, 60%, 80%, 100%). Ao longo dos 5 anos, o impacto orçamentário anual, variou de R\$ 2.699.309,40 a R\$ 30.380.965,11.

**Discussão:** As interpretações dos resultados dos estudos devem ser observadas com cautela, pois nenhum deles, com os tempos de acompanhamento propostos, foram capazes de avaliar desfechos clínicos importantes e conclusivos como insuficiência cardíaca ou internação. Apesar disso, são algumas evidências apontam que desfechos intermediários (marcadores bioquímicos) podem ser bons preditores de problemas cardíacos sintomáticos no futuro. [1]

**Recomendação da CONITEC:** Os membros da CONITEC presentes na 43ª reunião do plenário realizada nos dias 02 e 03/03/2016, apreciaram a proposta e concluíram que há uma escassez de evidências contendo desfechos importantes e conclusivos que comprovem a eficácia do medicamento na população de interesse. Dessa forma, o plenário decidiu por unanimidade pela recomendação preliminar não favorável à incorporação. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública.

**Consulta Pública:** Foram recebidas 13 contribuições de cunho técnico-científico e 14 contribuições de experiência ou opinião. Todas as contribuições técnico-científicas que continham argumentação técnico-científica foram contrárias à recomendação inicial da Conitec. Essas apresentaram argumentação sobre as evidências clínicas, a avaliação econômica, e a análise de impacto orçamentário. Não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial da CONITEC.

**Deliberação final:** Foi recomendada a não incorporação do dexrazoxano para prevenção de cardiotoxicidade causada por antraciclinas em crianças, como procedimento específico na Tabela do SUS. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário.



**Decisão:** Não incorporar o dexrazoxano para prevenção de cardiotoxicidade causada por antraciclina em crianças, como procedimento específico, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, dada pela Portaria SCTIE-MS nº 25 publicada no Diário Oficial da União (D.O.U.) nº 110, de 10 de junho de 2016, pág. 79.

## **2. A DOENÇA**

### **2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença**

#### **Epidemiologia**

No Brasil, as taxas de incidência de câncer pediátrico ajustada por idade (por um milhão de habitantes) variam de 76 a 231, sendo a maior observada em Goiânia e a menor em Belém. Entre crianças, a leucemia se apresentou como o câncer mais frequente. [3] Apesar disso, a taxa de sobrevivência a neoplasias entre crianças e adolescentes é de cerca de 80%, valor que aumentou significativamente nas últimas décadas. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou em 2010, a incidência de câncer em crianças de até 18 anos em 11.000 novos casos [3]. A população nessa faixa etária representa 33,1% do total segundo o IBGE [4]. Isso indica que a probabilidade de um recém-nascido desenvolver câncer antes dos 20 anos é de 0,32%, sendo a probabilidade nos brancos 30% maior que nos negros[5].

O tratamento do câncer com medicamentos da classe das antraciclina está frequentemente associado ao aparecimento de cardiotoxicidade. Esse grupo de medicamentos faz parte de aproximadamente 60% dos protocolos terapêuticos em oncologia pediátrica [6]. Nesse caso, 65% das crianças apresentarão disfunção miocárdica subclínica em algum momento de suas vidas, e no caso da insuficiência cardíaca congestiva, a taxa é de 2,8 a 10%[7–9]. Além do mais, 2 em cada 3 crianças apresentarão alguma complicação cardíaca e 40% delas poderá desenvolver algum desfecho clínico 30 anos ou mais após o término do tratamento, podendo evoluir ao óbito[8]. Dentre as crianças que sobrevivem primariamente ao câncer, as taxas de mortalidade por complicações cardiovasculares são 10 a 20 vezes maior que a população em geral. [7]

Vários fatores de risco relacionados à cardiotoxicidade das antraciclina já foram bem elucidados. A associação mais claramente definida é entre a dose de antraciclina e o desenvolvimento de doenças cardíacas. Embora se observe que quanto maior a dose do medicamento, maior a probabilidade de ser cardiotóxico, foi observado que nenhuma dose do



medicamento se mostrou segura em relação à cardiotoxicidade. Por ter maior percentagem de gordura, meninas tem maior probabilidade de desenvolver o agravo que indivíduos do sexo masculino. Além disso, a idade também se mostrou um fator importante a se considerar, sendo crianças menores de 4 anos o grupo mais vulnerável. Estudos também mostram que a associação do tratamento farmacológico com radioterapia é um importante fator de risco para o desenvolvimento de complicações cardíacas posteriores. [6,7,10–12]

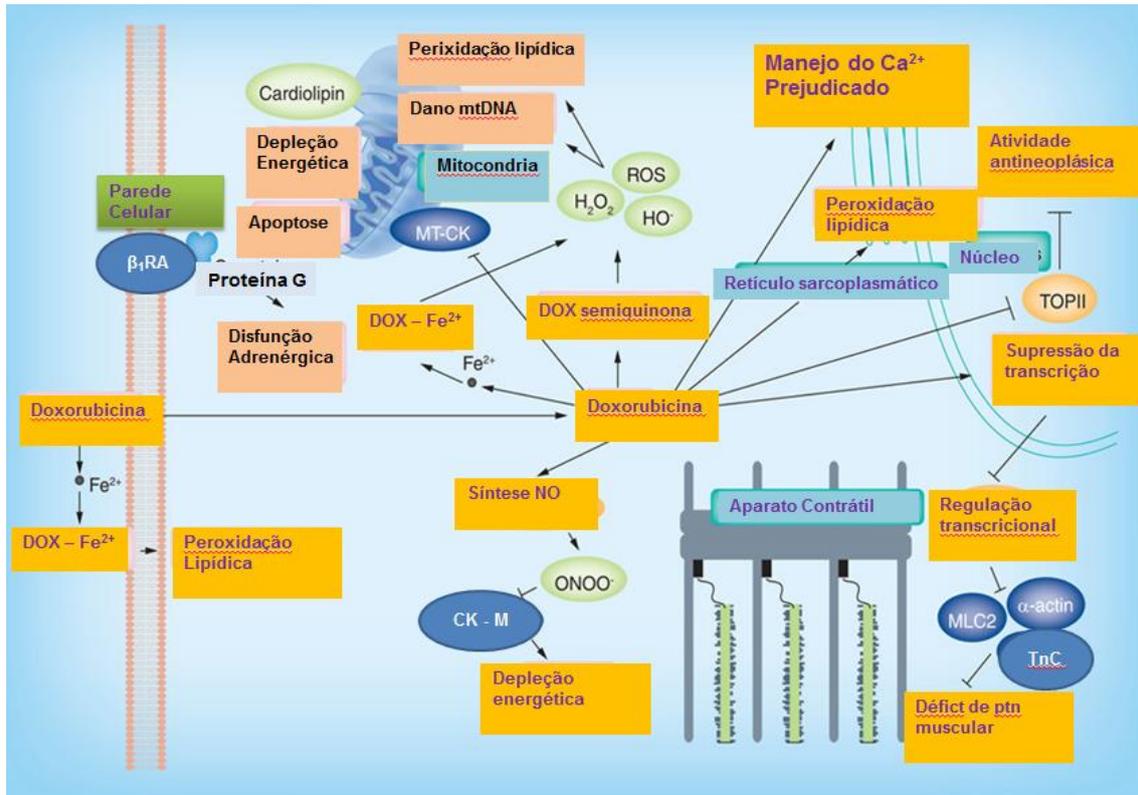
### **Fisiopatologia e Manifestações clínicas**

Existem dois mecanismos básicos pelo qual o uso das antraciclinas provocam cardiotoxicidade nas crianças. O primeiro é através da formação de espécies reativas de oxigênio que induzem danos à membrana celular cardíaca, alterando sua permeabilidade. Essa modificação afeta o metabolismo do cálcio no interior da célula, resultando num aumento da concentração intracelular deste íon. Isso ativa mecanismos que resultam em apoptose e morte das células cardíacas, principalmente as mais vulneráveis. No segundo mecanismo, o fármaco afeta o metabolismo das mitocôndrias devido ao acúmulo de ferro, alterando a expressão gênica dessa organela e causando stress oxidativo, o que afeta o metabolismo energético do coração [7,12,13].

Nas células que sobrevivem, a antraciclina diminui a expressão de genes cardíacos específicos, incluindo os que produzem proteínas sarcoméricas. Os mecanismos fisiopatológicos aparecem ilustrados na figura abaixo:



Figura 1- Mecanismo de toxicidade da antraciclina dentro do cardiomiócito [12]\*



$\beta_1$ RA: Receptor Adrenérgico  $\beta_1$ ; CA: Calcio; TNC: Troponina Cardíaca; DOX: Doxorubicina;  $Fe^{2+}$ : Ferro; MLC2: Cadeia leve de miosina; CK-M: Creatina Kinase muscular; MT-CK: Creatina Kinase mitocondrial; NO: Oxido Nítrico; ROS: Espécie reativa de oxigênio; TOPII: Topoisomerase II.

\*Figura adaptada de Harake 2012

Devido à deficiência regenerativa dos miócitos restantes, a resposta fisiológica adaptativa ao aumento do stress da parede celular, é deficiente. Isso resulta numa dilatação do ventrículo esquerdo (VE), um afinamento de sua parede, e uma diminuição progressiva da contratilidade, gerando um remodelamento cardíaco e uma fibrose ventricular progressiva.[7,12] O ventrículo se dilata para compensar o decréscimo de contratilidade, que pode levar a um aumento do stress da parede do órgão e conseqüentemente insuficiência cardíaca. Além disso, com um número limitado de cardiomiócitos, e levando em conta o crescimento somático de uma criança, o coração se apresenta com uma hipertrofia e um crescimento inadequado levando a uma cardiomiopatia restritiva. Esse processo pode ser ilustrado na figura abaixo.[7,11,12]

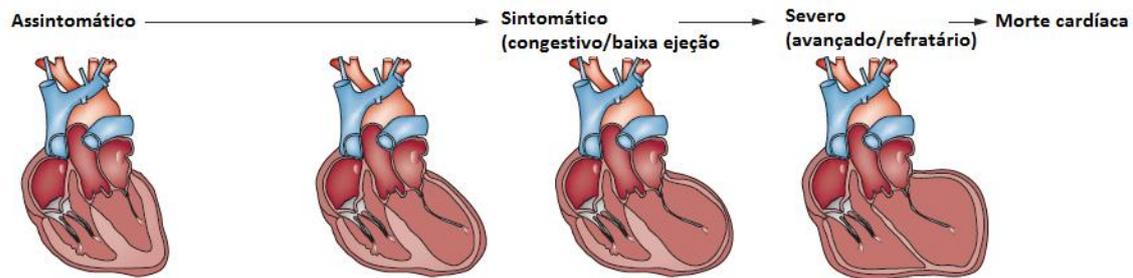


Figura 2- Estágios da disfunção ventricular pediátrica\*[11]

\* Adaptado de Lipshultz 2013

Dos problemas cardiovasculares relacionadas à cardiotoxicidade por uso de antraciclinas na infância pode-se listar insuficiência cardíaca como a mais prevalente, mas além destas, também foi observado hipertensão arterial sistêmica, arritmia, eventos tromboembólicos, isquemias miocárdicas e pericardiopatias.[14]

## 2.2. Diagnóstico

A grande maioria dos pacientes pediátricos desenvolve 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. [12]

Desse modo, o diagnóstico precoce de uma cardiotoxicidade subclínica pode ser de grande utilidade para evitar problemas cardíacos tardios. A utilização de biomarcadores se mostrou até então o método mais confiável para realizar o diagnóstico de cardiotoxicidade subclínica. [11,14,15] A elevação precoce de troponinas cardíacas T e I, foram capazes de prever a disfunção ventricular tardia, e a persistência desse resultado por um mês foi associado à ocorrência de eventos cardiovasculares graves num período de 3,5 anos. [14]

O peptídeo natriurético cerebral (BNP), da mesma maneira também mostrou colaborar na identificação precoce de disfunção ventricular subclínica [11,14,15]. A concentração apresentou-se elevada em mais de 50% (n=156) de crianças recebendo tratamento com doses elevadas de antraciclina. Quando detectado nos primeiros 90 dias de terapia, foi relacionado à espessura anormal de ventrículo esquerdo 4 anos depois. [11]

Ainda assim, em virtude do pequeno número de pacientes estudados e de problemas na metodologia, ainda se observa uma grande variabilidade nos resultados que dizem respeito



a esses marcadores bioquímicos [14]. A tabela abaixo mostra força de evidência para essa correlação.

**QUADRO 1 – Nível de evidência para monitoramento de cardiotoxicidade induzida por antraciclina\*[14]**

<b>Classe</b>	<b>Indicação</b>	<b>Nível de Evidência</b>
Ila	Dosagem precoce de troponinas (0h, 24h, 72h após cada ciclo) e BNP (ou NT-pró-BNP) para pacientes de alto risco para cardiotoxicidade	B
Ila	Dosagem tardia de troponina e BNP (ou NT-pró-BNP) – 1 mês após o ciclo	C
IIb	Dosagem de peptídeos natriuréticos para seguimento ambulatorial de cardiotoxicidade	C

\* Adaptado de I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Caridologia

Os exames ecocardiográficos são frequentemente usados para monitorar estrutura e função do coração. Alguns protocolos clínicos para monitorar cardiotoxicidade por quimioterapia citam medidas como fração de ejeção e fração de encurtamento do ventrículo esquerdo. Porém, tais documentos foram criticados por não possuírem uma evidência robusta, já que tais medidas possuem baixa sensibilidade e especificidade. A fração de ejeção no ventrículo esquerdo foi avaliada em crianças com leucemia que utilizaram antraciclina, e esta não foi correlacionada com elevações na troponina T (cTnT). Essas medidas ecocardiográficas, durante a terapia, podem estar alteradas por diversas causas que não são associadas com o dano cardíaco causado pelo tratamento com antraciclina. [11,15]

O Doppler tecidual, e a avaliação da deformidade miocárdica global tem trazido melhores possibilidades de auxílio na identificação precoce da disfunção miocárdica, tornando possível antecipar estratégias de suporte terapêutico aos pacientes.[14]

### **2.3. Prevenção**

A prevenção é uma fase crítica no manejo da cardiotoxicidade causada por uso de anti-neoplásicos em crianças. Danos sub-clínicos causados pela quimioterapia, progressivamente se desenvolvem em eventos de relevância clínica. Assim, as estratégias de prevenção ou redução desses danos sub-clínicos se tornam fundamentais no manejo da cardiotoxicidade.[7,11] Diversas estratégias foram estudadas tanto em crianças como em



adultos, porém em muitos casos, estas apresentam resultados diferentes entre estes grupos populacionais e podem ser divididas em três categorias. [7]

A prevenção primordial é a profilaxia antes ou durante a sessão de quimioterapia a fim de prevenir a lesão ao tecido do miocárdio e, por conseguinte a função do ventrículo esquerdo. A maioria das intervenções cardiopreventivas utiliza essa estratégia. A chamada prevenção primária busca através de técnicas diagnósticas, avaliar quais os pacientes que apresentam sinais iniciais de lesão ao miocárdio para intervir, evitando a progressão da doença. Já a prevenção secundária, intervém no paciente após a detecção de diminuição do débito cardíaco ainda assintomático. [16]

Duas estratégias de prevenção envolvendo o manejo na administração das antraciclina foram estudadas. A diminuição do tempo de infusão do medicamento e a redução da dose cumulativa mostraram diminuir a cardiotoxicidade em adultos, apesar de ainda sim persistirem as lesões ao miocárdio. Porém, a eficácia desses métodos não foi comprovada em pacientes pediátricos. [7,11,12] Além disso, há vários ensaios clínicos mostrando que o uso de antraciclina em formulações lipossomais também reduz o risco de insuficiência cardíaca sub-clínica em adultos. Não há dados que mostrem os mesmos resultados em crianças. [7,11]

Desse modo, dentre as estratégias de prevenção primordiais, o uso dexrazoxano se mostrou o mais promissor, possuindo estudos realizados com pacientes pediátricos que concluíram que seu uso associado às antraciclina reduziria o risco de desenvolver cardiotoxicidade, pautado em desfechos intermediários. Em adultos, a meta-análise realizada pela revisão da Cochrane [17], mostra que o uso de dexrazoxano reduz em 5,5 vezes o risco de desenvolver insuficiência cardíaca. Desfechos clínicos finalísticos como esse, não foram avaliados nos estudos com crianças. [7,11–13,16] Um estudo que acompanhou 206 pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda, demonstrou que o dexrazoxano preveniu ou reduziu o aumento em troponina T sem alterar a efetividade do tratamento com as antraciclina. Alguns pacientes foram acompanhados a longo prazo (n=134) e ainda assim foi observado através de ecocardiograma, evidências de cardioproteção relacionada ao uso de dexrazoxano. Outro ensaio clínico multicêntrico randomizado, também acompanhou pacientes (n=205) por longo período, e observou os mesmos resultados em pacientes com leucemia linfoblástica aguda. No caso, observou-se que os pacientes que utilizaram a medicamento, tiveram uma menor diminuição da razão entre espessura e dimensão em diástole, estimado através do score Z (*Doxorrubicina*: -1,07 (-1,44; -0,7)/p=0,0094; *Doxo + dexrazoxano*: -0,41 (-



0,76; -0,06)/p=0,0094. [13] Apesar das evidências, todos os resultados foram obtidos com desfechos intermediários (marcadores bioquímicos e medidas ecocardiográficas).

Outras intervenções também têm sido apontadas como possíveis para a prevenção da cardiotoxicidade como a n-acetilcisteína, o carvedilol, inibidores do sistema renina-angiotensina, sildenafil e eritropoietina. [12] Porém, uma revisão da Cochrane publicada em 2011 conclui que dentre essas, apenas o dexrazoxano se mostrou promissor, e poderia ser recomendado a fim de prevenir a cardiotoxicidade. [18]

### 3. A TECNOLOGIA

**Tipo:** Medicamento

**Princípio Ativo:** Dexrazoxano

**Nome comercial:** Cardioxane®

**Fabricante:** Cenexi Laboratories Thissen SA

**Indicação aprovada na Anvisa:** redução da incidência e gravidade das cardiomiopatias associadas com a administração da doxorubicina ou epirrubicina em pacientes sob tratamento quimioterápico.

**Indicação proposta pelo demandante:** Prevenção de cardiomiopatias associado à antraciclina.

**Apresentação:** Pó liófilo injetável 500 mg em embalagem contendo 1 frasco-ampola. [19]

**Preço proposto para incorporação:**

#### QUADRO 1. APRESENTAÇÃO DE DEXRAZOXANO AVALIADA:

APRESENTAÇÃO	PREÇO PROPOSTO PARA A INCORPORAÇÃO*
Pó liófilo injetável 500 mg em embalagem contendo 1 frasco-ampola	R\$ 671.47

\* PMVG 0% = Preço Fábrica com aplicação do Coeficiente de adequação de preço e desoneração de ICMS. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>, acesso em 29/09/2015



**Contraindicações:** contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao cloreto de dexrazoxano e somente deve ser utilizado nos esquemas terapêuticos quimioterápicos com um citostático antracíclico (doxorubicina ou epirrubicina).[19]

**Precauções:** Recomendam-se controles rotineiros da função hepática, e da função renal. Pacientes com insuficiência renal devem ser monitorados em relação à toxicidade hematológica. Os pacientes devem ser submetidos a controle hematológico regular, particularmente durante os dois primeiros ciclos da terapia, para monitorizar o possível desenvolvimento de neutropenia e trombocitopenia. Nos casos em que a neutropenia ou a plaquetopenia determinem a necessidade de modificar a dose da antraciclina, a relação risco/benefício da aplicação de dexrazoxano deve ser novamente avaliada e, caso necessário, o tratamento deverá ser interrompido. O uso combinado de dexrazoxano e quimioterapia pode acarretar em risco aumentado de tromboembolismo, sendo necessário monitoramento após exposições significativas. O uso de dexrazoxano foi associado ao aumento de ferro sérico e à diminuição de zinco e cálcio séricos, devendo ser monitorizados periodicamente. Pacientes recebendo dexrazoxano em associação à antraciclina devem ter sua função cardíaca monitorizada para cardiotoxicidade, com ECG realizado antes de cada novo ciclo. Para assegurar um efeito cardioprotetor máximo, é essencial que o tratamento com dexrazoxano se inicie desde a administração da primeira dose da doxorubicina/ epirrubicina.[19]

**Eventos adversos:** infecções do sistema respiratório, infecção do trato respiratório superior, sepse, reações de hipersensibilidade, tromboembolismo venoso, flebite, embolia pulmonar, diarreia, diminuição do apetite, náusea, vômitos, aumento da amilase sérica, aumento transitório de AST, ALT e bilirrubinas, tonturas, aumento da creatinina sérica, anemia, leucopenia, trombocitopenia, mielossupressão, diminuição do zinco e do cálcio séricos, aumento do ferro sérico, elevação transitória dos níveis séricos de triglicérides, alopecia, dor no local de injeção, eritema, prurido, flebite e necrose da pele, fadiga, febre, mal-estar.[19]

## 4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

**Demandante:** Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica

O presente relatório se refere à demanda encaminhada ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS/SCTIE/MS que solicita a avaliação da incorporação de cloridrato de dexrazoxano para a prevenção de cardiomiopatias associadas com a administração de antraciclina em pacientes pediátricos sob tratamento quimioterápico.



Serão avaliados aspectos relacionados à eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento relacionado à sua incorporação no SUS. Dentre as evidências apresentadas pelo demandante, havia uma revisão sistemática com metanálise da Cochrane publicada em 2011 sobre intervenções cardioprotetoras para pacientes em tratamento com antraciclina[18]. Para este relatório, optou-se por atualizar tal estudo a partir da sua data final de busca (Novembro de 2010), utilizando os mesmos descritores propostos.

#### 4.1. Busca por evidências

Foi formulada uma pergunta PICO, que adequou a busca realizada pela Revisão da Cochrane a demanda em questão. Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na TABELA 1.

**TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA A ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS (PICO)**

<b>População</b>	Pacientes pediátricos com câncer que receberam quimioterapia com antraciclina.
<b>Intervenção</b>	Antraciclina associada ao dexrazoxano
<b>Comparação</b>	Antraciclina sem associação a cardioprotetor
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Insuficiência Cardíaca (clínica e sub-clínica), Eventos adversos da intervenção cardioprotetora, sobrevida geral, sobrevida livre de progressão, qualidade de vida, toxicidade para além do dano cardíaco, biomarcadores e medidas ecocardiográficas.
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte.

**Pergunta:** O uso de dexrazoxano associado à antraciclina para o tratamento do câncer em pacientes pediátricos é eficaz, seguro e custo-efetivo na prevenção de cardiotoxicidade geradora de insuficiência cardíaca e outras doenças do coração quando comparado à quimioterapia isolada?

A busca preferencial por revisões sistemáticas está de acordo com as diretrizes de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde[20]. Para tanto, foram utilizadas as bases MEDLINE, e *Cochrane Library* seguindo o protocolo do estudo base da Cochrane. [18] A partir da pergunta estruturada (Tabela 1), e dos descritores e filtros utilizados na referida revisão da Cochrane publicada, foram elaboradas as estratégias de busca (Quadro 2).



## QUADRO 2. ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Base	Estratégia
MEDLINE (via PubMed)	<p><b>#1:</b> (dexrazoxane OR cardioxane OR ADR-529 OR ICRF-187 OR zinocard OR razoxane OR piperazines OR dexrazoxan* OR cardioxan* OR ADR-5* OR ICRF* OR zinecar* OR razoxan* OR piperazin*)</p> <p><b>#2</b> (anthracyclines OR anthracyclin* OR anthracycline antibiotics OR antibiotics, anthracycline OR 4-demethoxydaunorubicin OR 4 demethoxydaunorubicin OR 4-desmethoxydaunorubicin OR 4 desmethoxydaunorubicin OR IMI 30 OR IMI30 OR IMI-30 OR idarubicin hydrochloride OR hydrochloride, idarubicin OR NSC 256439 OR NSC-256439 OR NSC256439 OR idarubicin OR idarubic* OR 4'-epiadriamycin OR 4' epiadriamycin OR 4'-epidoxorubicin OR 4' epidoxorubicin OR 4'-epi-doxorubicin OR 4' epidoxorubicin 4'-epiadriamycin OR 4' epi adriamycin OR 4'-epi-DXR OR 4' epi DXR OR epirubicin hydrochloride OR hydrochloride, epirubicin OR farmorubicin OR IMI-28 OR IMI 28 OR IMI28 OR NSC 256942 OR NSC-256942 OR NSC256942 OR epirubicin OR epirubic*OR adriablastine OR adriblastin OR adriablastin OR adriamycin OR DOX-SLORDOX SL OR doxorubicin hydrochloride OR hydrochloride doxorubicin OR doxorubic* OR adriamyc* OR dauno-rubidomycine OR dauno rubidomycin OR rubidomycin OR rubomycin OR daunomycin OR cerubidine OR daunoblastin OR daunoblastine OR daunorubicin hydrochloride OR hydrochloride, daunorubicin OR daunorubic* OR rubidomyc* OR NSC-82151 OR NSC 82151 OR NSC82151 OR daunosome OR daunosom* OR doxil OR caelyx OR liposomal doxorubicin OR doxorubicin, liposomal OR myocet OR doxorubicin OR daunorubicin)</p> <p><b>#3</b> (heart OR heart diseases OR heart disease OR disease, heart OR diseases, heart OR cardiac diseases OR cardiac disease OR diseases, cardiac OR disease, cardiac OR cardiotoxicity OR cardiomyopathy OR heart failure, congestive OR heart failure OR cardiomyopathy, congestive OR ventricular dysfunction OR ventricular dysfunction, left OR ventricular dysfunction, right)</p> <p><i>Filtro para Ensaio Clínico:</i></p> <p><b>#4</b> randomized controlled trial [pt] <b>#5</b> controlled clinical trial [pt] <b>#6</b> randomized [tiab] <b>#7</b> placebo [tiab] <b>#8</b> drug therapy [sh] <b>#9</b> randomly [tiab] <b>#10</b> trial [tiab] <b>#11</b> groups [tiab] <b>#12</b> #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 <b>#13</b> animals [mh] NOT humans [mh] <b>#14</b> #12 NOT #13</p> <p><b>#15</b> (1) AND (2) AND (3) AND (15)</p>



Cochrane Library (via Willey)	<p><b>#1</b> (dexrazoxane OR cardioxane OR zinecard OR ADR-529 OR ICRF-187 OR razoxane OR piperazines OR dexrazoxan* OR cardioxan* OR zinecar* OR ADR-5* OR ICRF* OR razoxan* OR piperazin*) (<i>Em Clinical Trials</i>)</p> <p><b>#2</b> (anthracyclines OR anthracycline antibiotics OR doxorubicin OR adriamycin OR epirubicin OR idarubicin OR daunorubicin OR rubidomycin OR daunoxome OR myocet OR caelyx OR doxil) <i>Em Clinical Trials</i></p> <p><b>#3</b> (heart OR heart disease OR heart diseases OR cardiac disease OR cardiac diseases OR cardiotoxicity OR cardiomyopathy OR cardiomyopathies OR heart failure OR congestive heart failure OR ventricular dysfunction) <i>Em Clinical Trials</i></p> <p><b>#4</b> (1) AND (2) AND (3)</p>
----------------------------------	---

Além dos estudos encontrados na busca posterior a Novembro de 2010, os outros estudos encontrados na Revisão da Cochrane também foram analisados. Esta busca focou apenas em encontrar ensaios clínicos, assim, foi realizada nova busca sem o filtro para ensaios clínicos controlados, utilizando o filtro da base MEDLINE para revisões sistemáticas. As revisões encontradas que correspondiam à pergunta PICO também foram incluídas e analisadas.

Com o uso das estratégias de buscas, até a data de 15/10/2015, foram identificadas 45 referências (30 ensaios clínicos e 15 revisões sistemáticas). Após o processo de seleção, foram incluídos 3 ensaios clínicos e um estudo de coorte que compararam a terapia com antraciclina em crianças com ou sem cardioproteção pelo dexrazoxano (Figura 3). Em adição a esses, foram avaliados mais 5 estudos [21–25] recuperados na revisão da Cochrane e outro encontrado nas referências dos estudos recuperados [26]. No total, foram avaliados 10 estudos com desfechos de eficácia e segurança.

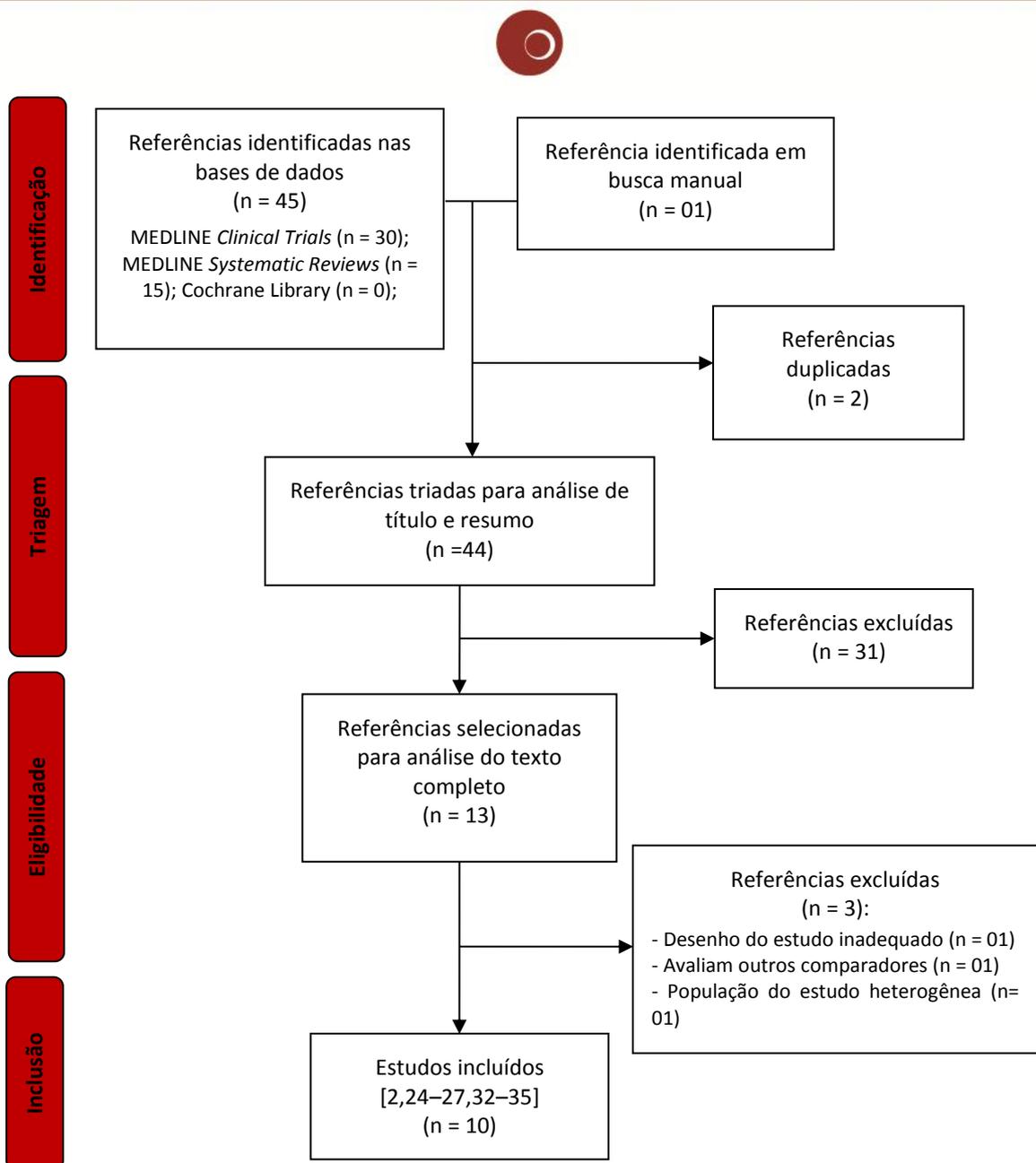


Figura 3- Fluxograma da seleção das vidências

Após a avaliação do texto completo dos estudos selecionados como fonte das evidências, foi realizado um processo de extração dos dados de eficácia e segurança que atendessem aos elementos da pergunta estruturada deste relatório, seguido do risco de viés nos estudos por meio do instrumento preconizado pela Colaboração Cochrane [26].

#### 4.2. Evidência Clínica

Os resultados de um ensaio clínico realizado entre 1996 e 2000 foi publicado em 4 artigos [21–23,27] onde foram apresentados resultados de eficácia e de segurança. Os desfechos apresentados são de caráter intermediário (marcadores bioquímicos e leituras ecocardiográficas), e os desfechos clínicos finalísticos como insuficiência cardíaca não foram



apresentados. Apesar disso, o autor afirma que os resultados do estudo podem sugerir uma redução do dano menor ao músculo cardíaco nos pacientes que usaram o dexrazoxano, o que acarretaria possivelmente em uma menor incidência de insuficiência cardíaca posteriormente. Além disso, afirma que as medidas relatadas no estudo já foram demonstradas como fortes preditores de causa de mortalidade subsequente. Então, apesar de não haver evidência clínica disponível, o autor considera as medidas ecocardiográficas como um indicador razoável de desenvolvimento subclínico de progressão de doença no ventrículo esquerdo. [23]

A função ventricular esquerda se apresentou mais próxima do normal nos pacientes que utilizaram o dexrazoxano, resultado demonstrado por medidas ecocardiográficas (utilizando Doppler) como fração de encurtamento, dimensão diastólica final do VE e espessura da parede posterior em diástole do VE, o que significaria um menor remodelamento da estrutura. Segundo o autor há estudos na literatura científica que relacionam medidas bioquímicas como troponina T às mudanças ecocardiográficas. Desse modo, tais parâmetros também foram analisados a fim de averiguar o estado do ventrículo esquerdo dos pacientes. Os resultados também demonstraram que o sexo é um importante fator de risco a ser levado em conta. Pacientes do sexo feminino demonstraram ser mais suscetíveis ao efeito cardiotoxíco da doxorubicina (DRB), e o dexrazoxano (DXZ) obteve melhores resultados como cardioprotetor nesse subgrupo ( $p=0,0391$ ). A fim de facilitar a compreensão ao longo do texto, utilizaremos a sigla DRB para se referir a estratégia de intervenção que utiliza antraciclinas sem dexrazoxano, e DXZ para as que utilizam esse medicamento junto com as antraciclinas.

Com relação à dimensão diastólica final a diferença entre grupos (intervenção e comparador) diferiu significativamente desde o primeiro ano após o tratamento no grupo do sexo feminino, o que não foi observado no sexo masculino. O mesmo foi observado na dimensão sistólica final nos primeiros 3 anos após o tratamento. No caso da razão entre espessura e dimensão em diástole nos pacientes do sexo masculino não houve significância estatística entre os braços do estudo, porém no grupo de meninas houve diferença entre o grupo comparador e o medicamento a partir do segundo ano após o tratamento (Quadro 3) e (Figura 4). Todos os resultados desse estudo [23] foram expressos através da medida estatística do score Z. Apesar de os médicos que realizaram os tratamentos e os pacientes não terem sofrido cegamento, os pesquisadores a nível central que avaliaram os resultados dos exames de sangue e ecocardiográficos, foram cegados.

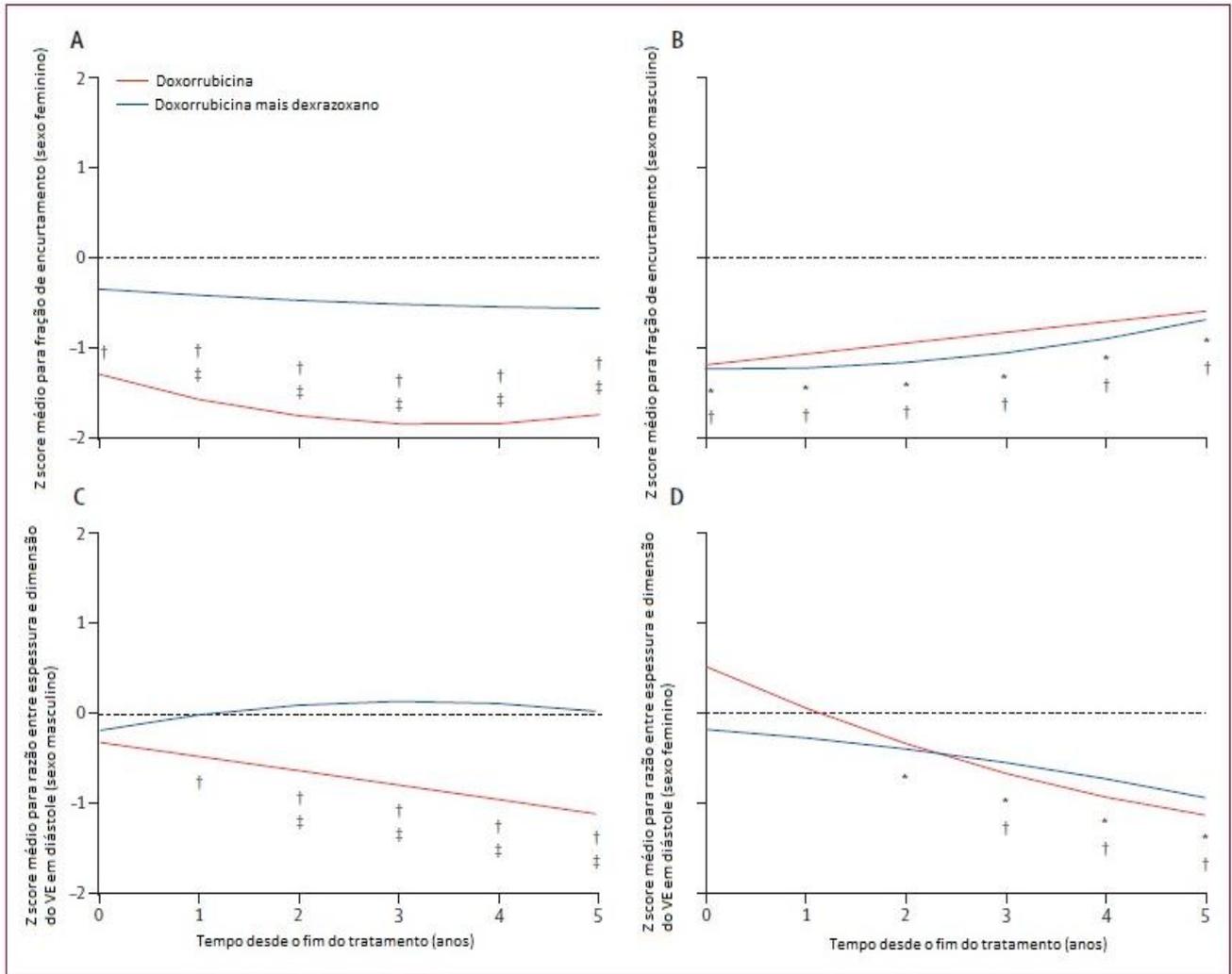


FIGURA 4 - Z SCORE MÉDIO DE MEDIDAS ECOCARDIOGRÁFICAS DO VENTRÍCULO ESQUERDO

Quanto à segurança, havia uma suspeita de que o uso de dexrazoxano poderia aumentar a incidência de neoplasias secundárias. [28] Porém além do estudo de Barry 2008 publicado com resultados desse ensaio clínico, outros trabalhos realizados com pacientes pediátricos [21,24,25,29–31] já indicam que não existe associação entre o uso de dexrazoxano e o aparecimento de tumores secundários. A revisão da Cochrane de 2011, [17] fez uma metanálise para esse desfecho com adultos, e apesar não ter encontrado diferença significativa entre o grupo que utilizou o dexrazoxano e o comparador, o risco relativo foi de 1,39, com um intervalo de confiança amplo (95%) de 0,28 a 6,9 ( $p=0,69$ ).

Já Wexler 1996 publicou resultados de um ensaio clínico realizado entre 1989 e 1992, que apesar de não ser possível separar os pacientes pediátricos dos adultos no estudo, ainda assim este foi avaliado. O trabalho analisou desfechos como fração de ejeção do ventrículo esquerdo em grupos de pacientes divididos conforme faixas de dose limite de antraciclina



capazes de produzir cardiotoxicidade. Os pacientes recebiam doses de antraciclina crescentes segundo critérios de limitação. Como critérios para interromper o aumento de dose foram considerados uma redução na Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) menor que 45%, uma diminuição da FEVE maior do que 20 pontos percentuais da linha de base (67% a 46%) ou evidência de insuficiência cardíaca. Tal avaliação foi realizada com um scanner MUGA utilizando Tecnécio 99m. A figura 5 mostra a mudança na FEVE relacionada ao baseline com o aumento da dose de doxorubicina.

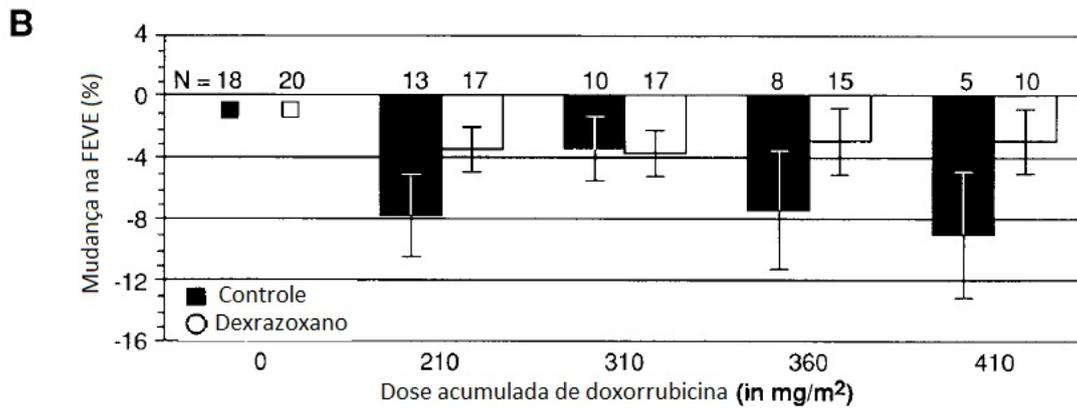


FIGURA 5 – DECLÍNIO MÉDIO DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO EM RELAÇÃO A LINHA DE BASE DO ESTUDO

A proporção acumulada de pacientes que não desenvolveram cardiotoxicidade dose-limitante após uma dose acumulada de doxorubicina de 210, 360, e 410mg/m<sup>2</sup> está descrita no gráfico abaixo.

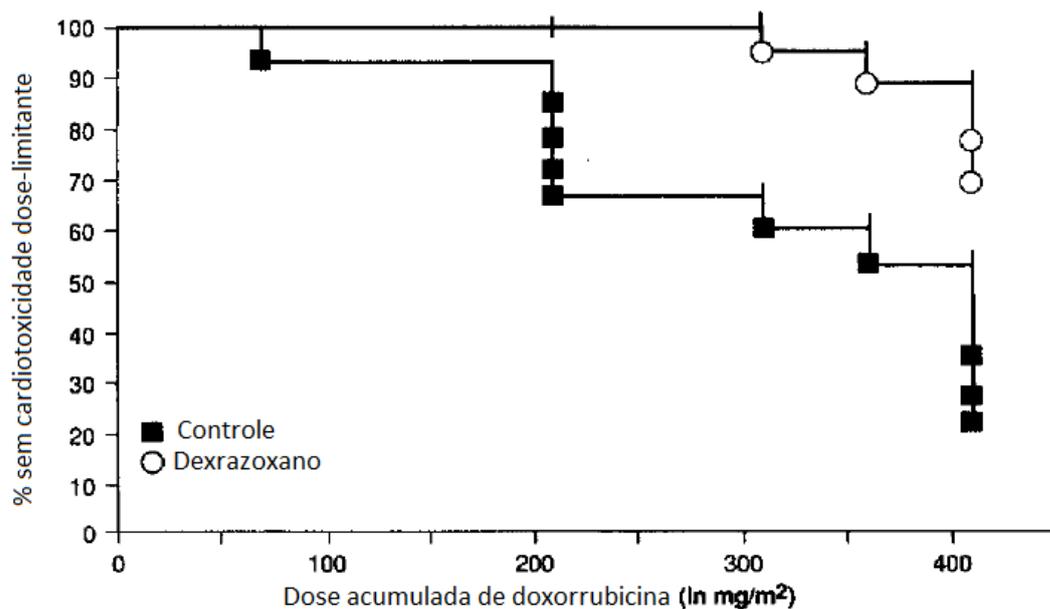


FIGURA 6 – TEMPO ATÉ O DESENVOLVIMENTO DE CARIDOTOXICIDADE DOSE LIMITANTE.



A sobrevida total e livre de eventos foi idêntica em ambos os grupos (intervenção e controle), dado também confirmado por Schwartz 2009[24]. Chow 2015 que apresenta resultados de longo prazo de três ensaios clínicos (incluindo Schwartz 2009), também não encontrou significância estatística na sobrevida entre os grupos. Assim, não há evidência que o dexrazoxano diminua o efeito do anti-neoplásico. Quanto a efeitos adversos para além da cardiotoxicidade, não há diferença entre os grupos para a incidência de eventos hepatotóxicos, de mucosites ou infecções. Quanto à incidência de eventos hematológicos, mais pacientes do grupo intervenção tiveram trombocitopenia, e anemia de grau maior ou igual a três. Resultados hematológicos desfavoráveis para o dexrazoxano também foram observados em Schwartz 2009. Além disso, esse estudo mostrou com significância estatística, uma maior incidência de toxicidade pulmonar (12,3% vs 2,8% do grupo controle). Em ambos os estudos não foi possível separar a população adulta da pediátrica, porém devido a magnitude da população infantil diante do conjunto (mais de 70%), os resultados foram analisados.

Choi 2010 publicou um estudo de coorte retrospectivo com número populacional e tempo de follow limitados, mas que mostram resultados favoráveis ao dexrazoxano. Diferente dos outros estudos, a sobrevida livre de eventos cardíacos diferiu significativamente entre os braços de acompanhamento, sendo no grupo que utilizou o dexrazoxano, menos pacientes mostraram toxicidade cardíaca. A maioria dos pacientes era assintomática, e os eventos foram medidos por parâmetros ecocardiográficos. Tais resultados podem variar entre os estudos, pois essa técnica diagnóstica possui muita influência do observador. Porém, mesmo assim os números do estudo são favoráveis aos pacientes que utilizaram o dexrazoxano, sendo que a porcentagem de eventos neste grupo foi de 27,7%, contra 52,4% no grupo controle. A influência de gênero não foi observada nem no uso de radioterapia adjuvante, nem no aumento de tumores secundários devido ao uso do dexrazoxano, o que pode ter sido influenciado pelo tempo de follow up limitado e o número populacional reduzido.

Na busca da literatura, também foram encontradas 4 revisões sistemáticas [32–35] publicadas entre 2007 e 2015. A revisão de Bryant 2007 encontrou apenas um estudo (Lipshultz 2004) que respondia a pergunta PICO desse relatório, considerando uma população de pacientes pediátricos. Desse modo não foi possível fazer uma meta-análise com os resultados encontrados, além do estudo já estar descrito neste relatório. Conway 2015, que fez uma revisão de revisões sistemáticas encontrou apenas uma que continha estudos que avaliavam pacientes pediátricos e que tinham como intervenção o uso de dexrazoxano como cardioprotetor. Tal revisão (Smith 2010), além de também ter sido encontrada na busca para



esse relatório, só trabalhou com um ensaio clínico (Wexler 1996) que considerava pacientes pediátricos com a intervenção e comparador de interesse. Do mesmo modo, a última revisão avaliada (Kalam 2013), também encontrou apenas o estudo do Wexler 1996. Tal ensaio clínico também já foi descrito nesse relatório.

A revisão da Cochrane que foi base para a busca na literatura realizada neste estudo, também não foi desenhada especificamente para avaliar o dexrazoxano, tampouco apenas em pacientes pediátricos. Desse modo, as meta-análises realizadas sobre o uso do medicamento, continham estudos em que não era possível separar a população adulta da pediátrica. Assim esse trabalho não foi avaliado de forma integral, sendo avaliados apenas os ensaios clínicos que respondiam a pergunta PICO (Wexler 1996, Lipshultz 2004, e Schwartz 2009) no decorrer deste relatório.



QUADRO 3 - RESULTADOS DOS ESTUDOS CLÍNICOS DE EFICÁCIA E EFETIVIDADE

Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
<p><b>Artigo principal:</b> Lipshultz 2012 [27]</p> <p><b>Delineamento:</b> Ensaio clínico randomizado, cego</p> <p><b>Seguimento:</b> Média de 4,1 anos (1,5 a 7,9 anos)</p> <p><b>Financiamento e Conflito de Interesses:</b> O estudo recebeu apoio parcial de bolsas de investigação do Naitonal Institute of Health, Pfizer e Roche Diagnostics.</p> <p>Os autores declararam não haver ponteicias conflitos de interesses na pesquisa</p>	<p><b>País:</b> Estado Unidos</p> <p><b>Situação clínica:</b> - Pacientes pediátricos diagnosticados com leucemia linfoblástica aguda de alto risco.</p> <p>- Foi considerado paciente de alto risco: menores de 1 ano de idade ou maiores de 10 anos e tinham contagem de leucócitos <math>\geq 50.000</math> cel./<math>\mu</math>l, um imunofenótipo de célula T, uma massa mediastinal anterior ou doença do sistema nervoso central.</p> <p><b>Tamanho da amostra:</b> 156 pacientes</p> <p><b>Idade e sexo:</b> Grupo Doxorubicina Idade média: 7,7 anos Feminino: 35% Grupo Doxorubicina + Dexrazoxano Idade média: 8,2 anos Feminino: 28%</p>	<p><b>Intervenção:</b> - 10 doses de doxorubicina 30 mg/m<sup>2</sup>/dose. (Dose cumulativa de 300mg/m<sup>2</sup>/dose)</p> <p><b>Comparador:</b> - 10 doses de doxorubicina 30 mg/m<sup>2</sup>/dose + dexrazoxano 300 mg/m<sup>2</sup>/dose.</p>	<p><b>Eficácia:</b> - Troponina T - Peptídeo Natriurético Cerebral - Proteína C Reativa de alta sensibilidade (PCRs) - Troponina I (cTnI) - Associações entre os biomarcadores e achados ecocardiográficos</p> <p><b>Segurança:</b> - Incidência geral de neoplasia secundária foi 0,2% (IC95%, 0% a 0,65%). No grupo randomizado para o DXZ a incidência foi zero.[21]</p> <p><b>Limitações</b> O estudo não avaliou desfechos clínicos finais como insuficiência cardíaca (clínica e sub-clínica), Eventos adversos da intervenção cardioprotetora, sobrevida geral, sobrevida livre de progressão.</p> <p><b>Observação:</b> O autor publicou um primeiro artigo deste mesmo ensaio clínico em 2004 [22] apresentando resultados de Troponina T. Porém ao repetir os dados de Troponina T no presente artigo, observa-se alterações no número de pacientes que tiveram exames lidos. Na publicação de 2004 dados de 158 pacientes puderam ser aproveitados para a leitura dos exames clínicos. Tal diferença (de 156 para 158 pacientes)</p>	<p><b>Eficácia:</b> <b>Aumento no cTnT* (% de pacientes DRB/% pacientes DRB+DXZ):</b></p> <p>Em qualquer instante: 50,7 / 27,1 (p=0,003) Antes da terapia: 11,7 / 12,7 (p=0,99) Durante a terapia: 46,6 / 20,0 (p&lt;0,001) Depois da terapia: 46,6 / 12,5 (p=0,005) Aumentos múltiplos: 40,0/13,4 (p&lt;0.001)</p> <p><b>Aumento no BNP** (% de pacientes DRB/% pacientes DRB+DXZ):</b></p> <p>Em qualquer instante: 100 / 86,3 (p=0,001) Antes da terapia: 88,8 / 91,8 (p=0,71) Durante a terapia: 98,5 / 84,9 (p=0,005) Depois da terapia: 48,0 / 20,0 (p=0,07) Aumentos múltiplos: 90,4 / 78,0 (p=0,007)</p> <p><b>Aumento no PCRs*** (% de pacientes DRB/% pacientes DRB+DXZ):</b></p> <p>Em qualquer instante: 95,7 / 89,0 (p=0,2) Antes da terapia: 83,3 / 81,0 (p=0,99) Durante a terapia: 95,6 / 87,6 (p=0,13) Depois da terapia: 45,8 / 42,1 (p=0,99) Aumentos múltiplos: 88,5 / 76,7 (p=0,08)</p> <p>* cTnT aumentada definida como &gt; 0,01ng/ml ** BNP aumentada definida como <math>\geq 100</math></p>



Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
			não alterou as conclusões finais entre os estudos.	<p><i>pg/ml em pacientes <math>\geq 1</math> ano de idade e <math>\geq 150</math> pg/ml em paciente <math>&lt; 1</math> ano de idade</i> <i>*** PCRas aumentado deminado como <math>\geq 1,9</math> mg/L</i></p> <p><b>Aumento de cTnT associado com alterações ecocardiográficas:</b></p> <p>Durante os primeiros 90 dias de tratamento com doxorubicina houve associação significativa entre níveis aumentados de cTnT e diminuição da massa do ventrículo esquerdo e alteração na espessura da parede posterior do VE 4 anos depois. Durante os últimos 90 dias de tratamento não foram encontradas associações significativas entre índices de cTnT e resultados ecocardiográficos 4 anos depois.</p> <p><b>Aumento de BNP associado com alterações ecocardiográficas:</b></p> <p>Durante os primeiros 90 dias de tratamento com doxorubicina houve associação significativa entre níveis aumentados de BNP e a taxa de espessura e dimensão do VE 4 anos depois. Durante os últimos 90 dias de tratamento não foram encontradas associações significativas entre índices de BNP e resultados ecocardiográficos 4 anos depois.</p>



<p><b>Artigo principal:</b> Lipshultz 2010 [23]</p> <p><b>Delineamento:</b> Ensaio clínico randomizado, cego</p> <p><b>Seguimento:</b> 5 anos após o fim do tratamento</p> <p><b>Financiamento e Conflito de Interesses:</b> O estudo recebeu apoio parcial de bolsas de investigação do National Institute of Health, Pfizer e Roche Diagnostics.</p> <p>Os autores declararam não haver potenciais conflitos de interesses na pesquisa</p>	<p><b>País:</b> Estado Unidos</p> <p><b>Situação clínica:</b> - Pacientes pediátricos diagnosticados com leucemia linfoblástica aguda de alto risco.</p> <p>- Foi considerado paciente de alto risco: menores de 1 ano de idade ou maiores de 10 anos e tinham contagem de leucócitos <math>\geq 50.000</math> cel./<math>\mu</math>l, um imunofenótipo de célula T, uma massa mediastinal anterior ou doença do sistema nervoso central.</p> <p><b>Tamanho da amostra:</b> 134 pacientes</p> <p><b>Idade e sexo:</b> Grupo Doxorubicina Idade média: 7,9 anos Feminino: 55% Grupo Doxorubicina + Dexrazoxano Idade média: 7,6 anos Feminino: 60%</p>	<p><b>Intervenção:</b> - 10 doses de doxorubicina 30 mg/m<sup>2</sup>/dose. (Dose cumulativa de 300mg/m<sup>2</sup>)</p> <p><b>Comparador:</b> - 10 doses de doxorubicina 30 mg/m<sup>2</sup>/dose + dexrazoxano 300 mg/m<sup>2</sup>/dose.</p>	<p><b>Eficácia:</b> - Fração de encurtamento do VE - Massa - Dimensão diastólica final do VE - Dimensão sistólica final do VE - Espessura da parede posterior em diástole do VE - Razão entre espessura e dimensão em diástole do VE</p>	<p><b>Eficácia:</b> Todos os defeitos foram medidos através do score Z. Resultados apresentados referentes ao quinto ano após o fim do tratamento.</p> <p><b>Fração de encurtamento: diferença entre intervenções (IC95%):</b> - 0,41 (-1,07; 0,26) (p=0,22)</p> <p><i>Meninas: 1,17 (0,24; 2,11) (p=0,01)</i> <i>Meninos: -0,10 (-0,87; 0,68) (p=0,81)</i></p> <p><b>Dimensão diastólica final (IC95%):</b> <b>DRB:</b> 0,14 (-0,22; 0,51) <b>DXZ:</b> -0,15 (-0,51; 0,21)</p> <p><b>Dimensão sistólica final (IC95%):</b> <b>DRB:</b> 0,57 (0,21; 0,93) <b>DXZ:</b> 0,15 (-0,20; 0,51) <i>*nos primeiros 3 anos entre meninas houve diferença significativa entre as intervenções</i></p> <p><b>Razão entre espessura e dimensão em diástole (IC95%):</b> <b>DRB:</b> -1,07 (-1,44; -0,7) (p=0,0094) <b>DXZ:</b> -0,41 (-0,76; -0,06) (p=0,0094)</p> <p><i>Meninas:</i> <b>DRB:</b> -1,12 (-1,66; -0,57) <b>DXZ:</b> -0,03 (-0,43; 0,48)</p> <p><i>Meninos:</i> <b>DRB:</b> -0,58 (-1,13; -0,03) <b>DXZ:</b> -0,68 (-1,25; -0,11)</p>
--	---	---	--	---



			<b>Limitações:</b> O follow-up do estudo não permitiu avaliar adequadamente desfechos clínicos finalísticos como insuficiência cardíaca. Apenas desfechos intermediários como marcadores bioquímicos e score Z de medidas ecocardiográficas foram avaliados. Alguns pacientes tiveram o follow-up das medidas ecocardiográficas perdido.
--	--	--	--

Estudo	População	Intervenções	Eficácia	Desfechos
<p><b>Artigo principal:</b> Wexler 1996 [25]</p> <p><b>Delineamento:</b> Ensaio clínico randomizado, open-label</p> <p><b>Seguimento:</b> Média de 39 meses</p> <p><b>Financiamento e Conflito de Interesses:</b> Não foram mencionados</p>	<p><b>País:</b> Estado Unidos</p> <p><b>Situação clínica:</b> - Pacientes pediátricos e adultos diagnosticados com tumores da família Ewing, com rabdomiosarcoma, e sarcoma de tecidos moles não rabdomiosarcoma.</p> <p>- Pacientes sem terapia previa com antraciclina, ou radioterapia. Sem disfunção cardíaca prévia.</p> <p><b>Tamanho da amostra:</b> 41 pacientes (38 pacientes randomizados)</p> <p><b>Idade e sexo:</b> Grupo Doxorubicina (n=18) Idade média: 15,5 anos (4-24) Feminino: 7/18 Grupo Doxorubicina + Dexrazoxano (n=23) Idade média: 18,5 anos (9-24) Feminino: 8/23</p>	<p><b>Intervenção:</b> - Dose acumulada de antraciclina variou de 110 - 410 mg/m<sup>2</sup>. - Média de 410 mg/m<sup>2</sup> - Dose de dexrazoxano utilizada foi 20 vezes maior que a dose acumulada de antraciclina</p> <p><b>Comparador:</b> - Dose acumulada variou de 70 - 410 mg/m<sup>2</sup>. - Média de 310 mg/m<sup>2</sup></p>	<p>- Fração de ejeção do Ventrículo Esquerdo -Cardiotoxicidade dose-limitante - Sobrevida livre de eventos</p>	<p><b>Eficácia:</b> 18 pacientes do grupo intervenção e 14 do controle foram elegíveis para o diagnóstico de imagem.</p> <p><b>Diminuição da fração de ejeção do VE (FEVE) média por 100mg/m<sup>2</sup> (p=0,02):</b></p> <p><b>DRB:</b> 2,7% <b>DRB + DXZ:</b> 1%</p> <p><b>FEVE dos pacientes que receberam a dose máxima de DRB (410 mg/m<sup>2</sup>) (p=0,03):</b> <i>Linha de base = 59,6%</i></p> <p><b>DRB (n=5):</b> 44% ±2,8% <b>DRB + DXZ (n=10):</b> 53,9% ±2,2%</p> <p><b>% de pacientes vivo ao final do estudo*:</b> <b>DRB:</b> 44% (IC95%; 20% - 68%) <b>DRB + DXZ:</b> 61% (IC95%; 41% - 81%) <i>*resultado sem significância estatística</i></p>
			<p><b>Limitações:</b> - A população do estudo é pequena - Não houve cegamento</p>	



Estudo	População	Intervenções	Eficácia	Desfechos
<p><b>Artigo principal:</b> Schwartz 2009 [24]</p> <p><b>Delineamento:</b> Ensaio clínico randomizado, porém o método de randomização não ficou claro.</p> <p><b>Seguimento:</b> Não foi mencionado (Média de seguimento de pacientes sem um evento foi de 5,2 anos)</p> <p><b>Financiamento e Conflito de Interesses:</b> Os autores declararam não haver conflito de interesses</p>	<p><b>País:</b> Estado Unidos</p> <p><b>Situação clínica:</b> - Pacientes com idade menor que 22 anos diagnosticados com linfoma de Hodking com risco intermediário (IIB, IIA/IIIA<sub>1</sub>) ou alto risco (IIIB, IV)</p> <p><b>Tamanho da amostra:</b> 216 pacientes</p> <p><b>Idade e sexo:</b> Idade média total foi de 14 anos</p> <p>Idade média no grupo comparador e intervenção não foram mencionadas. Proporção de pacientes por sexo, também não foi mencionada.</p>	<p>A dose média acumulada de doxorubicina no grupo intervenção e comparador não foi mencionado. No dois grupos a média foi de 300mg/ m<sup>2</sup></p> <p><b>Intervenção (n=107):</b>  Dose de dexrazxano utilizada foi 10 vezes maior que a dose acumulada de antraciclina</p> <p><b>Comparador (n=109)</b></p>	<p>- Sobrevida livre de eventos - Toxicidade</p> <p><b>Limitações:</b> - O estudo não foi feito exclusivamente com pacientes pediátricos, já que abarcou pacientes com idade até 22 anos. Não foi possível separar os dados dos pacientes pediátricos e adultos. - O estudo foi desenhado para avaliar a eficácia do protocolo de tratamento, e o método de avaliação da cardiotoxicidade não foi descrito, tão pouco</p>	<p><b>Eficácia:</b> <i>Os eventos considerados foram: recaída, progressão da doença, tumor secundário ou morte</i></p> <p><b>Porcentagem de pacientes que ficaram 5 anos livres de eventos:</b> <b>DRB:</b> 83% (±4) <b>DRB + DXZ:</b> 86% (±3)</p> <p><b>Toxicidade grau 3/4:</b></p> <p><b>Toxicidade Pulmonar (p≤0,05):</b> <i>Capacidade de difusão de CO, capacidade vital, saturação de O<sub>2</sub></i> <b>DRB:</b> 2,8% <b>DRB + DXZ:</b> 12,3%</p> <p><b>Plaquetas (p≤0,05):</b> <b>DRB/DRB+DXZ:</b> 29,6%/72,6%</p> <p><b>Hemoglobina (p≤0,05):</b> <b>DRB/DRB+DXZ:</b> 40,7%/60,4%</p> <p><b>Alteração na função cardíaca:</b> <i>Resultados sem significância estatística</i> <b>DRB:</b> 1,9% <b>DRB+DXZ:</b> 0%</p>



			os critérios que a definem.	
<b>Estudo</b>	<b>População</b>	<b>Intervenções</b>	<b>Eficácia</b>	<b>Desfechos</b>
<p><b>Artigo principal:</b> Chow 2015 [26]</p> <p><b>Delineamento:</b> Resultados de três ensaios clínicos randomizados [24,36,37]</p> <p><b>Seguimento:</b>  DRB: média de 23,5 anos  DRB + DXZ: 23,8 anos</p> <p><b>Financiamento e Conflito de Interesses:</b> Não mencionado e não disponível.</p>	<p><b>País:</b> Estado Unidos</p> <p><b>Situação clínica:</b> - Pacientes com idade menor que 22 anos diagnosticados com linfoma de Hodking com risco intermediário (IIB, IIA/IIIA<sub>1</sub>) ou alto risco (IIIB, IV) , linfoma linfoblástico, leucemia linfoblástica aguda de células T.</p> <p><b>Tamanho da amostra:</b> 1008 pacientes</p> <p><b>Idade e sexo:</b> Grupo Doxorubicina (n=501) Idade média: 12,6 anos (1,3 – 21)  Grupo Doxorubicina + Dexrazoxano (n=507) Idade média: 12,6 anos (1 – 22)  Não foi mencionada diferenças entre sexos.</p>	<p>A dose média acumulada de doxorubicina no grupo intervenção e comparador não foi mencionado. No dois grupos a de antraciclina variou de 110 - 360 mg/m<sup>2</sup>.</p> <p><b>Intervenção (n=507):</b>  Dose de antraciclina de 110 - 360 mg/m<sup>2</sup>.</p> <p>Dose de dexrazoxano utilizada foi 10 vezes maior que a dose acumulada de antraciclina</p> <p><b>Comparador (n=501)</b>  Dose de antraciclina de 110 - 360 mg/m<sup>2</sup>.</p>	<p>- Mortalidade, geral e específica - Recidiva/progressão</p>	<p><b>Mortalidade geral:</b> (Hazard Ratio de 1.03; IC95% 0,73 – 1,45)</p> <p><b>DRB:</b> 12,2% <b>DRB + DXZ:</b> 12,8% (IC 95% -3,5%; 4,7%)</p> <p><b>Mortalidade Cancer Original:</b> (Hazard Ratio de 0.9; IC95% 0,61 – 1,32)</p> <p><b>DRB:</b> 9.5% <b>DRB + DXZ:</b>10,6% Nenhum paciente morreu de causas cardiovasculares geradas a partir da quimioterapia. As mortes por causas cardiovasculares foram devido ao tumor inicial. Não houve associação de medicamento com o aumento de recidiva. (HR 0,81; IC95% 0,73 - 1,45)</p>
			<p><b>Limitações:</b> O estudo em questão trabalhou com dados de três ensaios clínicos. Porém ele não fez uma meta-análise com os estudos, e sim juntou as populações e fez uma análise. Heterogeneidades entre os estudos não foram consideradas o que pode gerar vieses na análise.</p>	



Estudo	População	Intervenções	Eficácia	Desfechos/Resultados
<p><b>Artigo principal:</b> Choi 2010 [2]</p> <p><b>Delineamento:</b> Coorte retrospectiva</p> <p><b>Seguimento:</b> DRB: 86 meses (7 - 158) DRB + DXZ: 54 meses (7 - 93)</p> <p><b>Financiamento e Conflito de Interesses:</b> A pesquisa foi parcialmente financiada por uma bolsa de pesquisa da Boryung Pharm. Não foi mencionado relação de conflito de interesse no artigo</p>	<p><b>País:</b> Coréia do Sul</p> <p><b>Situação clínica:</b></p> <p><i>DRB:</i> Pacientes com tumor neuroectodérmico primitivo periférico e euroblastoma</p> <p><i>DRB + DXZ:</i> Pacientes com tumor neuroectodérmico primitivo periférico e neuroblastoma, retinoblastoma e outros tumores sólidos.</p> <p><b>Tamanho da amostra:</b> 89 pacientes</p> <p><b>Idade (p=0,737) e sexo (p=0,834):</b></p> <p><i>DRB:</i> 30 meses (3 - 127); Masculino: 25/42</p> <p><i>DRB + DXZ:</i> 24 meses (1-168) Masculino: 29/47</p>	<p>A dose de dexrazoxano aplicada foi 10 vezes maior que a dose de doxorubicina.</p> <p><b>Intervenção (n=89):</b></p> <p><b>Dose Doxorubicina (mg/m<sup>2</sup>) (p=0,387):</b></p> <p><i>DRB:</i> 266.1 ± 75,0 (87,9 - 388) <i>DRB + DXZ:</i> 280,8 ± 83,4 (109 - 428)</p> <p><b>% Radioterapia (p=0,007):</b></p> <p><i>DRB:</i> 7,1% <i>DRB + DXZ:</i> 29,8%</p> <p><i>DRB + DXZ:</i> Dose de dexrazoxano utilizada foi 10 vezes maior que a dose acumulada de antraciclina</p>	<p>- Cardiotoxicidade</p> <p>Evento cardíaco foi definido como aumento do diâmetro diastólico do VE e/ou aumento do diâmetro sistólico do VE e/ou fração de encurtamento menor que 28% em algum momento durante o tratamento.</p> <p>A cardiotoxicidade assintomática foi considerada segundo esses 3 parâmetros.</p>	<p><b>Eficácia:</b> <b>% de pacientes com eventos cardíacos:</b></p> <p><b>Dose DRB = 300 mg/m<sup>2</sup> (p=0,245):</b> <b>DRB:</b> 61,1% <b>DRB + DXZ:</b> 41,2%</p> <p><b>Dose DRB &gt; 300 mg/m<sup>2</sup> (p=0,02):</b> <b>DRB:</b> 55,6% <b>DRB + DXZ:</b> 23,8%</p> <p><b>Cardiotoxicidade aguda (&lt; 1 ano) (p=0,017):</b> <b>DRB:</b> 38,1% <b>DRB + DXZ:</b> 25,5%</p> <p><b>Cardiotoxicidade tardia (p=0,017):</b> <b>DRB:</b> 14,3% <b>DRB + DXZ:</b> 2,2%</p> <p><b>Porcentagem de pacientes que ficaram 5 anos livres de eventos (p=0,04):</b> <b>DRB:</b> 45,8% <b>DRB + DXZ:</b> 69,2%</p>
			<p><b>Limitações:</b></p> <p>Número de pacientes pequeno, tempo de follow-up limitado, o grupo intervenção teve um follow up menor, o método de avaliação ecocardiográfico tem muita influência do observador.</p>	



Após a avaliação do risco de viés, verificou-se que as evidências atualmente disponíveis têm predominantemente baixo risco de viés de detecção, de atrito e de relato. O risco de viés de condução e seleção é incerto.

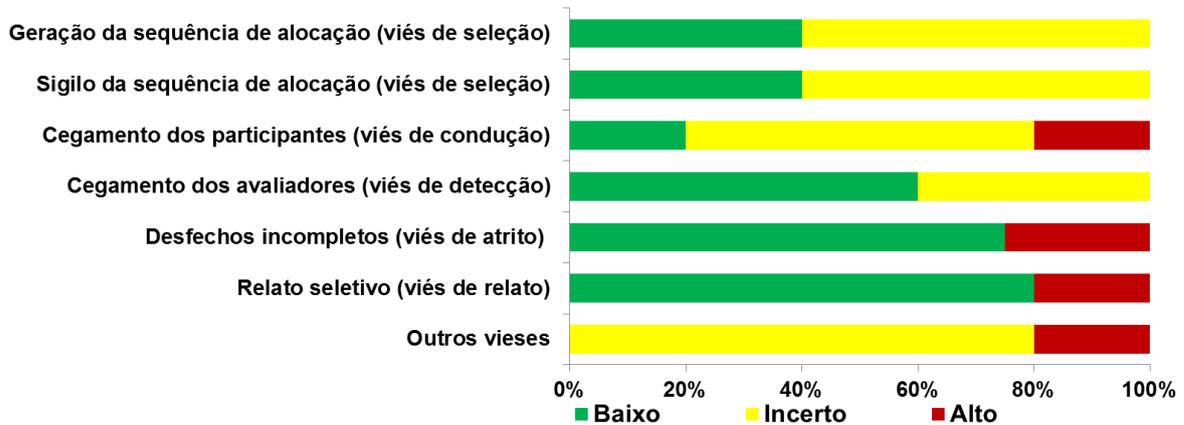


FIGURA 7 - RISCO DE VIÉS DOS ESTUDO AVALIADOS

### 4.3. Análise de Impacto Orçamentário

A análise de impacto orçamentário foi realizada a fim de estimar a quantidade de recursos necessários para a incorporação do dexrazoxano na prevenção de doença cardíaca devido à cardiotoxicidade produzida por tratamento com antraciclina em pacientes pediátricos. O estudo foi realizado sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde num horizonte de 5 anos.

Para a construção do modelo de avaliação de impacto orçamentário, considerou-se o número de procedimentos de quimioterapia realizados no SUS no ano de 2014, [38] em pacientes com idade inferior a 18 anos, gerando um total em torno de 67.000 procedimentos realizados em 10.517 pacientes. Estudos mostram que 60% dos pacientes pediátricos realizando quimioterapia, o fazem com um protocolo que contém antraciclina, o que daria um total de 6.310 pacientes.[6] Como a prevenção com o medicamento é realizada a cada procedimento de quimioterapia, trabalhou-se com o número de procedimentos realizados. Desse modo, foi extraída a proporção de 60% do total de procedimentos realizados em 2014. Além disso, foi incorporada a taxa de crescimento populacional ao longo do horizonte temporal no modelo. Dados antropométricos do IBGE forneceram a mediana da altura e peso para ambos os sexos. A partir deles foi calculado a média da superfície corporal dos pacientes por idade, e em seguida a área corporal média entre os pacientes.



O resultado foi uma área corporal de 1,3218 m<sup>2</sup>, o que gera uma dose média de dexrazoxano de 3.965,49 mg. Considerando que a dose de antraciclina usada nos estudos [2,22–24,27] foi em torno de 300mg/m<sup>2</sup> e a de dexrazoxano foi de 10 vezes a dose do anti-neoplásico por aplicação, calculou-se a quantidade de frascos utilizados. O dexrazoxano é vendido na apresentação de 500mg como pó liofilizado injetável, assim a utilização média por paciente seria em torno de 8 frascos por tratamento (dose acumulada).

Em consulta a tabela CMED de outubro de 2015, observa-se que o Cardioxane (dexrazoxano) é negociado (PMVG 0%) a R\$671,47. O número de procedimentos elegíveis para o primeiro ano segundo os critérios expostos foi de 40.200. Optou-se por utilizar como taxa de difusão da tecnologia nos 5 anos do modelo, os valores de 10%, 30%, 60%, 80% e 100%, além da taxa de crescimento populacional extraída do IBGE. Portanto, o resultado do impacto orçamentário ao longo dos 5 anos, variou entre R\$ 2.699.309,40 (no primeiro ano) e R\$ 30.380.965,11 (no quinto ano). O impacto orçamentário total após os 5 anos foi de R\$ 82.200.190,71. É importante notar que esse valor não considera o custo das internações evitadas, tampouco de outros desfechos cardíacos que seriam evitados com a prevenção da cardiotoxicidade produzida pelo medicamento. O impacto orçamentário de cada ano é formado desse modo pela multiplicação do número de procedimentos elegíveis (40.200), pelo preço do medicamento (R\$671,00) e pelo Coeficiente de difusão (0,1 a 1). Abaixo, segue quadro com os resultados do estudo de impacto orçamentário:



QUADRO 4 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DO DEXRAZOXANO EM 5 ANOS.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Dexrazoxano	R\$ 2.699.309,40	R\$ 8.340.866,05	R\$ 17.182.184,05	R\$ 23.596.866,10	R\$ 30.380.965,11	R\$ 82.200.190,71



#### 4.4. Avaliação Econômica

Em consulta a base dados do Centre for Reviews and Dissemination – CRD da Universidade de York, foi localizada a avaliação econômica de Wong 2014[39] que buscou avaliar o custo-efetividade de diversos guidelines de screening populacional para avaliar disfunções sub-clínicas do ventrículo esquerdo em crianças com câncer e em tratamento com antraciclinas. Apesar do objetivo do estudo ser diferente deste relatório, a história natural da doença é a mesma, e o modelo foi adaptado para avaliar o uso do dexrazoxano na prevenção de cardiotoxicidade por antraciclinas na perspectiva do SUS.

##### Estrutura do modelo

Sendo um contexto de doença crônica, e do aparecimento de complicações cardíacas ser tardio em relação tratamento quimioterápico, foi construído um modelo de Markov [20] para comparar custos e consequências por meio da Razão de custo-efetividade incremental (ICER) em um horizonte temporal por toda a vida dos pacientes. O modelo se inicia após o tratamento de câncer onde a taxa de sobrevivência é de 80%[3]. A partir daí, o paciente pode seguir sem alterações, com disfunção do ventrículo esquerdo, assintomática (DVEA), a partir desta, desenvolverá estágios subsequentes de insuficiência cardíaca e morte. Lembrando que a taxa de mortalidade entre crianças sobreviventes ao câncer é em torno de 10 vezes a da população que não teve a doença [7]. A estrutura do modelo de Markov segue esquematizada:

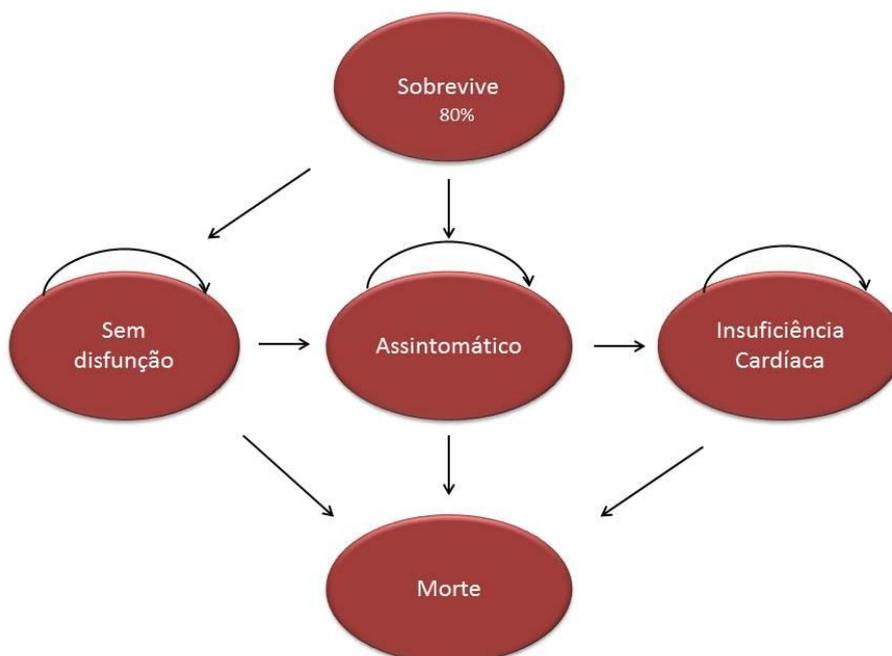


FIGURA 8 REPRESENTAÇÃO DO MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE NA CARDIOTOXICIDADE POR ANTRACICLINAS



## Pressupostos básicos

O horizonte temporal estipulado foi da vida toda dos pacientes. A taxa de desconto adotada foi de 3% para custo e benefícios. Tal estimativa foi baseada nas Diretrizes Metodológicas para avaliação econômica no Brasil, onde considera que para estratégias de prevenção seria adequado um desconto menor que 5%, pois nesse caso o investimento se faz no presente, porém o benefício só ocorre no futuro. [20] Desse modo foi adotado o valor de 3% para custos e benefícios. Outro pressuposto é que os custos do SUS com o tratamento de DVEA são iguais a zero, supondo que o Sistema não trata esse paciente assintomático.

## Custos

Foi realizada uma busca na literatura a fim de encontrar estudos de custo nacionais que pudessem servir a estimar os valores a serem inseridos no modelo. Apenas um estudo foi encontrado[40] que trabalhou com os custos relacionados ao Sistema Único de Saúde. Neste trabalho o autor avaliou o custo dos pacientes em seguimento ambulatorial por 12 meses no Hospital Universitário Antônio Pedro (UFF). Os 70 pacientes tinham mais de 18 anos e insuficiência cardíaca em estágio C e D em critério definido pelo *American College of Cardiology* e *American Heart Association*. Como custos diretos, o estudo avaliou internações hospitalares, exames complementares, medicamentos, honorários profissionais, e custos operacionais. Apesar da possível defasagem de valores devido ao trabalho ter sido realizado em 2002 (caso dos honorários médicos), alguns custos são menores hoje do que no tempo do estudo. É o caso dos medicamentos, que sofrem uma erosão natural de preço e quando perdem a patente sofrem uma redução drástica do seu preço de venda por conta da entrada dos genéricos no mercado. Diante desse equilíbrio de valorização e desvalorização, optou-se por utilizar os valores relatados no próprio estudo, e o impacto dessa harmonização foi avaliado na análise de sensibilidade.

O preço do medicamento foi obtido em consulta à tabela da CMED de outubro de 2015, onde foi observado que o dexrazoxano é negociado (PMVG 0%) a R\$671,47. O número de frascos utilizados obedeceu ao cálculo realizado no impacto orçamentário e já descrito no relatório.

Custos que eram comuns a ambas as estratégias de intervenção (antraciclina ou antraciclina + dexrazoxano) não foram considerados no cálculo, pois não alterariam os resultados finais do modelo.



## Efetividade

Para os cálculos das probabilidades entre os estados de transição do modelo, os valores expostos no estudo de Wong (2014) foram adaptados ao modelo deste relatório. Para estimar a probabilidade de desenvolver insuficiência cardíaca, o autor considerou dados de 9 estudos de coorte que avaliaram a incidência da doença nas crianças sobreviventes ao câncer. Para harmonizar os valores ele fundou categorias relativas à idade, dose de antraciclina e utilização de radioterapia. Desse modo ele criou 12 perfis de pacientes com diferentes características, que estão demonstrados na tabela abaixo, além de diferenciá-los também por sexo.

QUADRO 5 - PERFIS DE PACIENTES SEGUNDO FATORES DE RISCO DETERMINADOS PELO ESTUDO DE WONG 2014

Perfil	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Idade*	<1	<1	<1	1-4	1-4	1-4	1-4	≥5	≥5	≥5	≥5	≥5
RDT	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não
Dose	∞	<200	≥200	∞	<100	100-299	≥300	∞	≥300	<200	200-299	≥300
DRB												

∞ Qualquer dose

Adaptado de Wong 2014 [39]

\* Idade no diagnóstico

RDT – Radioterapia

Para inserir no modelo deste estudo, foi escolhido as probabilidades referentes ao perfil 7 e as diferenças existentes entre os valores deste perfil e dos demais foram trabalhadas na análise de sensibilidade. Não foram encontrados estudos que permitissem estimar de modo direto a incidência anual de disfunção do ventrículo esquerdo assintomática. Porém diante dos trabalhos encontrados e ponderando as limitações, o autor estimou que a incidência do caso assintomático é 3 vezes maior que da insuficiência cardíaca, num *follow up* médio entres os estudos de 9 anos. Tal valor foi inserido no modelo deste relatório.

Os dados relativos à cardioproteção do dexrazoxano foram extraídos da revisão sistemática com meta-análise da Cochrane. Foi possível calcular o risco relativo de desenvolver insuficiência cardíaca ao utilizar o dexrazoxano na meta-análise. Porém não foi possível separar a população que desenvolveu insuficiência cardíaca de DVEA. Sendo assim, o risco relativo utilizado para os pacientes desenvolverem DVEA foi extraído de uma meta-análise feita com uma população que possuía tanto pacientes com DVEA quanto com insuficiência cardíaca. Tal limitação foi trabalhada na análise de sensibilidade.



Quanto à mortalidade, os trabalhos encontrados sugerem que a mortalidade entre crianças sobreviventes ao câncer pode ser de 4 a 10 vezes maior que da população em geral [39,41,42]. Desse modo, foi aplicado o multiplicador de 8 nas taxas de mortalidade do IBGE para os casos de morte proveniente de pacientes com DVEA e com insuficiência cardíaca. Para pacientes sem DVEA foi aplicada a mortalidade geral do IBGE. As variações de valores também foram trabalhadas em análise de sensibilidade.

Os scores de utilidade de diferentes classes de insuficiência cardíaca da classificação da *New York Heart Association* foram utilizados por Wong 2014. Este realizou uma ponderação dos scores de pacientes com insuficiência cardíaca classe III e IV e aplicou no estudo para os restantes do pacientes. Tal dado também foi incorporado no modelo.

### Análise de sensibilidade

Foi realizada a análise de sensibilidade em via única do tipo tornado com todas as variáveis de impacto potencial sobre o modelo (Tabela 2). As variações foram construídas com base em valores de intervalos de confiança, e outras variantes que expressavam valores máximo e mínimo para aquela variável, quando não encontrado, foi estimado uma margem variável de 20% para mais e para menos.

QUADRO 6 - PROBABILIDADES, MEDIDA DE UTILIDADE E CUSTOS UTILIZADOS NO MODELO

Parâmetros	Valores	Fonte	Varição dos Parâmetros
Probabilidade anual de desenvolver DVEA	0,006247	Wong (2014)	0,003 – 0,0129
Probabilidade anual de desenvolver IC	0,00208	Wong (2014)	0,001 – 0,00431
Redução do Risco de DVEA com DXZ	0,29	Van Dalen (2011)	0,2-0,41
Redução do Risco de IC com DXZ	0,18	Van Dalen (2011)	0,1-0,32
RR morte por problemas cardíacos	8,0	Amstrong (2009) Lawness (2002) Shankar (2008) Dillengurg (2013)	4-10
Utilidade DVEA (1-24; 25-44; 45-65; <65) anos de idade	0,96; 0,834; 0,697; 0,51	Wong (2014)	±20%
Utilidade IC (1-24; 25-44; 45-65; <65) anos de idade	0,5; 0,497; 0,366; 0,27	Wong (2014)	±20%
Utilidade sem DVEA (1-24; 25-44; 45-65; <65) anos de idade	0,98; 0,947; 0,913; 0,86	Wong (2014)	±20%
Número de Frascos médio	8	DATASUS (2015) IBGE (2010)	1 - 15



Custo média da insuficiência cardíaca	R\$3.211,07	Araújo (2005)	R2.000,00 – R\$4.033,00
---------------------------------------	-------------	---------------	-------------------------

## Resultados

Os dados permitiram avaliar os resultados em saúde e os custos incorridos no uso do dexrazoxano na prevenção de cardiotoxicidade em pacientes pediátricos em uso de antraciclina. A utilização da estratégia preventiva foi capaz de produzir um ganho em QALY de 0,77 num horizonte temporal de toda a vida do paciente. A razão de custo-efetividade incremental para a incorporação da tecnologia foi de R\$7.294,36. Esses dados estão colocados no quadro a seguir:

QUADRO 7- CUSTO E EFETIVIDADE DAS ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

Estratégia	Custo (R\$)	Custo Incr.(R\$)	Efet. (QALY)	Efet. Incr. (QALY)	ICER (R\$/QALY)
Antraciclina (DRB)	73,55	-	18,9	-	-
Antraciclina + Dexrazoxano	5.720,99	5.647,44	19,68	0,77	7.294,36

A figura 9 mostra a relação entre custo e efetividade de ambas as estratégias de intervenção.

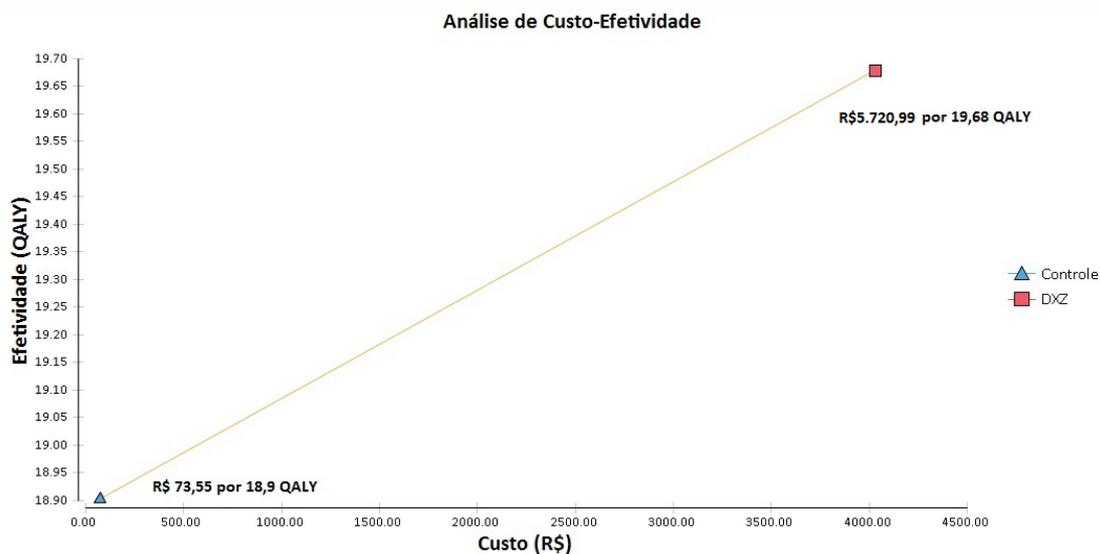
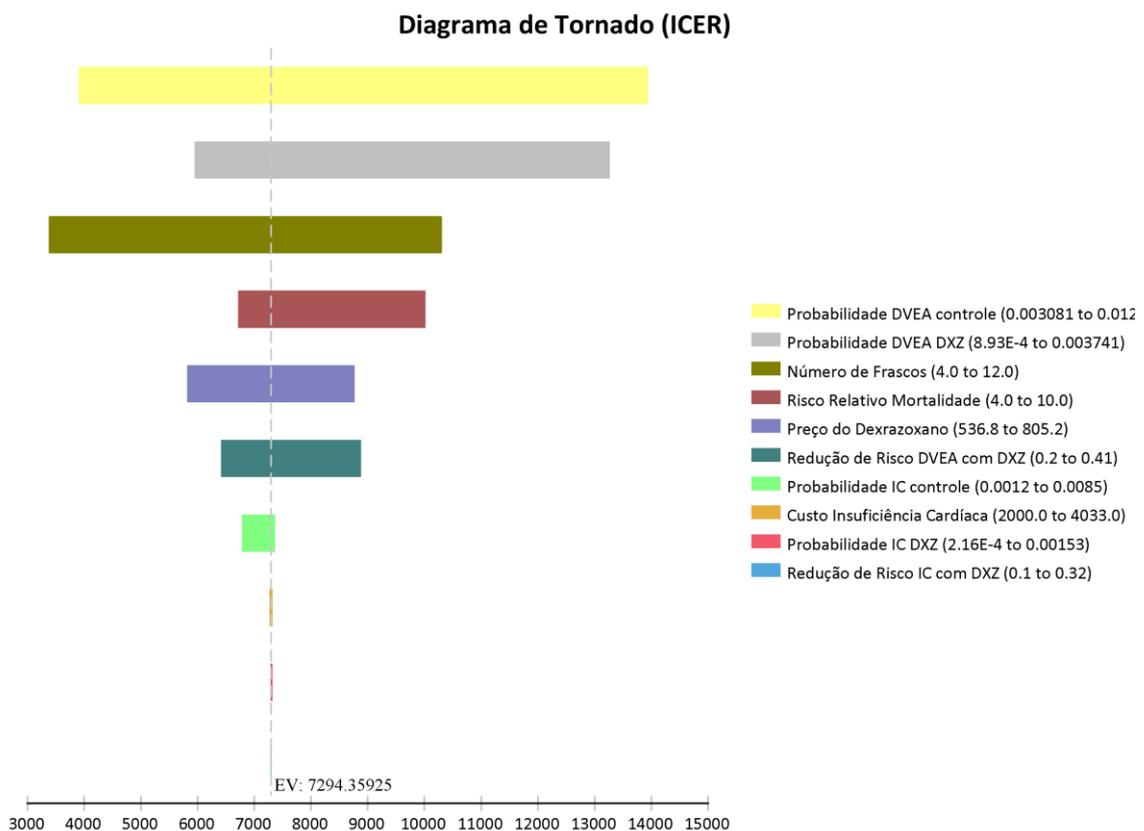


FIGURA 9 - CUSTO-EFETIVIDADE DO USO DE DEXRAZOXANO NA PREVENÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE POR USO DE ANTRACILINAS EM CRIANÇAS

Após a análise de sensibilidade, verificou-se que as variáveis que mais impactam nos resultados finais do modelo são a probabilidade de desenvolver DVEA em quem utilizou ou não o medicamento. Tal variável possui a maior variação entre os perfis de pacientes[39] (com



menos ou mais fatores de risco) e seus valores são três vezes maior do que a probabilidade de desenvolver insuficiência cardíaca. Isso explica o maior impacto dessa variável no ICER, e ressalta a importância de conhecer os riscos de desenvolver disfunção do ventrículo esquerdo assintomática. Do mesmo modo, o número de frascos utilizados também tem impacto significativo no custo final do tratamento, o que altera resultado final do modelo. Essa variável é influenciada pela área corporal do paciente, que está diretamente ligada a sua idade. Tais resultados são melhor demonstrados através do diagrama de tornado abaixo:



**FIGURA 10 - IMPACTO DAS PRINCIPAIS VARIÁVEIS NA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE**

A principal limitação desse modelo é o uso de dados de efetividade observados na população adulta ao invés de pacientes pediátricos, além de que as probabilidades de desenvolver DVEA foram extraídos de uma população que tinha tanto IC quanto DVEA. Além disso, os dados relacionados à qualidade de vida foram extraídos de uma população diferente da brasileira, o que contribui para a incerteza das conclusões. Dados de custo foram retirados de estudos de mais de dez anos atrás, pois medidas atualizadas não estavam disponíveis na literatura. Todas essas incertezas foram consideradas na análise de sensibilidade, e as devidas variações foram colocadas a fim de observar as mudanças nos resultados finais do modelo.



## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Após a busca por evidências não foram encontrados estudos que demonstrassem a eficácia do medicamento em pacientes pediátricos diante de desfechos clínicos importantes, como desenvolvimento de insuficiência cardíaca sintomática ou internações. Resultados de estudos realizados em adultos tiveram de ser adaptados para a construção do modelo econômico. Apenas estudos que usaram desfechos intermediários puderam ser avaliados. Quanto a desfechos intermediários, há estudos realizados com adultos que demonstram que algumas alterações bioquímicas estão relacionadas com aumento na incidência de desfechos cardíacos em 3 anos [1]. Apesar de favoráveis os estudos nessas condições, a escassez de trabalhos realizados com crianças dificulta uma conclusão clara sobre a eficácia do medicamento nesse grupo populacional.

## **6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC**

Os membros da CONITEC presentes na 43ª reunião do plenário realizada nos dias 02 e 03/03/2016, apreciaram a proposta e concluíram que há uma escassez de evidências contendo desfechos importantes e conclusivos que comprovem a eficácia do medicamento na população de interesse. Dessa forma, o plenário decidiu por unanimidade pela recomendação preliminar não favorável à incorporação. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública.

## **7. CONSULTA PÚBLICA**

A consulta pública nº 08/2016 foi realizada entre os dias 15/03/2016 e 04/04/2016. Foram recebidas 13 contribuições de cunho técnico-científico e 14 contribuições de experiência ou opinião.

### **7.1 Contribuições técnico-científicas**

Das 13 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, três foram excluídas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).



## Evidência Clínica

Dentre as contribuições, foram identificadas 6 alusivas às evidências clínicas e todas eram contrárias a recomendação da CONITEC. No entanto, somente foram consideradas 4 contribuições por estas apresentarem argumentação técnico-científica. Foram apresentados 4 ensaios clínicos que não apareceram no relatório (Leger 2015; Asselin 2016; Lipshultz 2016; Schwartz 2016), dois artigos de Revisão/Opinião (Swain 2004 e Kremer 2015) e uma revisão sistemática com meta-análise (Shaikh 2016). Todos os ensaios clínicos apresentados mostraram resultados favoráveis ao dexrazoxano baseados em desfechos intermediários (marcadores bioquímicos e medidas ecocardiográficas). Apenas a revisão sistemática de Shaikh apresentou resultados de desfechos clínicos.

Tal revisão sistemática foi realizada com 17 estudos (5 ensaios clínicos e 12 não randomizados). A média de *follow up* foi similar entre os dois grupos de desenhos de estudo. A meta-análise foi realizada no grupo de ensaio clínico e de randomizados separadamente.

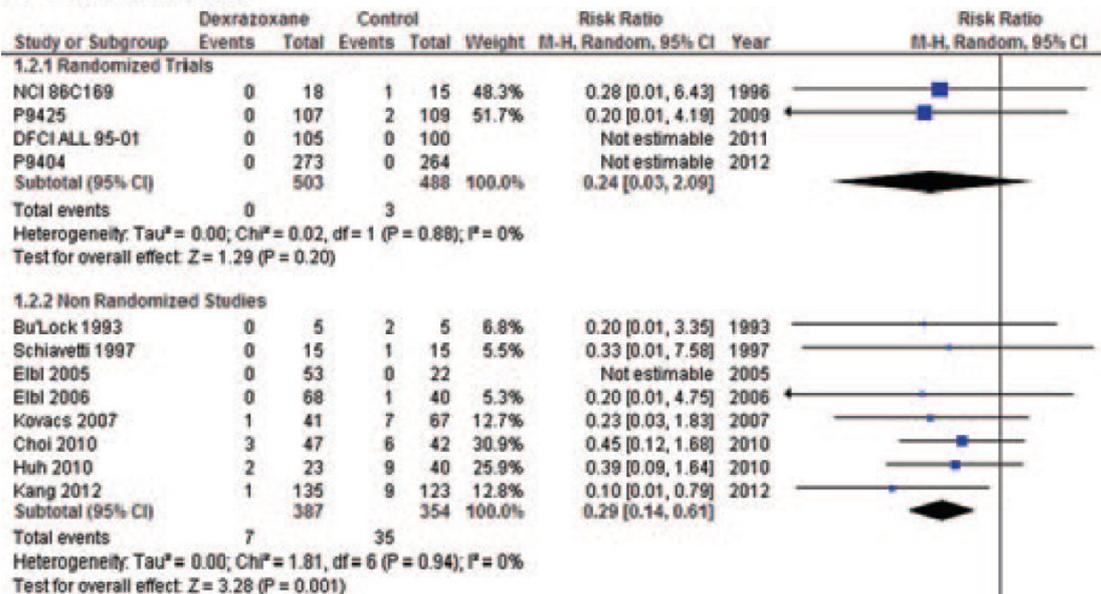
Para os ensaios clínicos não houve diferença estatisticamente significativa entre os eventos clínicos. Apenas para o desfecho composto de cardiotoxicidade clínica e sub-clínica os resultados foram estatisticamente significantes (RR=0,29, p=0,003, NNT= 41)

Para os estudos não randomizados, os resultados foram estatisticamente significantes tanto para a cardiotoxicidade clínica, quanto para o desfecho composto, apresentando os resultados respectivos: RR= 0,29, P=0,001, NNT=13; RR=0,43, p<0,001, NNT=7.



Segue abaixo o gráfico da meta-análise do artigo:

#### A Clinical Cardiotoxicity



Como limitação do possível viés dos estudos não randomizados, observa-se que em 9 dos 12 estudos, o follow up no braço intervenção era menor do que no controle. No entanto em 5 desses estudos as avaliações foram feitas em tempos equivalentes desde o diagnóstico, o que mitiga o viés.

#### Avaliação Econômica e Impacto Orçamentário

Dentre as 4 contribuições referentes a avaliação econômica e impacto orçamentário, apenas uma delas apresentou evidência. Porém o objetivo do artigo apresentado foge ao escopo da comparação proposta nesse relatório.

#### Recomendação Inicial da CONITEC

Dentre as 8 contribuições para esse campo, não foi apresentado evidência técnica. Em síntese, a argumentação desenvolvida pautou a comprovada segurança e eficácia do medicamento, a necessidade do uso da tecnologia dado as morbidades provocadas pela utilização de antraciclina em pacientes pediátricos bem como a alta taxa de sobrevivência desses pacientes que desenvolveriam problemas cardíacos a longo prazo.



## 7.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Foram recebidas 14 contribuições de experiência com a tecnologia ou opinião, 3 foram excluídas por serem duplicadas ou em branco, 1 foi de experiência pessoal e 10 de experiência profissional. Todos os relatos foram contra a recomendação da CONITEC.

### – Experiência profissional

As 10 experiências profissionais contrárias à recomendação inicial da Conitec, fundamentalmente basearam-se na cardiotoxicidade provocada pelo uso de altas doses de antraciclinas e que com uso do dexrazoxano, as alterações cardíacas (marcadores bioquímicos) provocadas pelo uso do anti-neoplásico eram mitigadas. Foi também ressaltado que não existe outra forma de prevenção para a cardiotoxicidade em questão.

*“Nenhum caso de cardiotoxicidade aguda ou cardiotoxicidade crônica em acompanhamento. Possibilidade de uso de altas doses de antraciclina (em torno de 450mg/m<sup>2</sup>).”*

*“Dexrazoxane: análise empírica - menor efeito cardiotóxico. Menor taxa de descompensação cardíaca em eventuais processos infecciosos nos pacientes que fizeram uso da medicação”*

*“Associado com essas medicações não percebemos alterações cardíacas. Sem o cardioxane já tive pcts que evoluíram para insuficiência cardíaca”*

### – Experiência pessoal

Foi recebida 1 contribuição sobre experiências pessoais com o dexrazoxano.

*“O dano cardíaco causado peças antraciclinas é de notório conhecimento há vários anos. O medicamento em questão, dexrazoxano, tem efeito protetor comprovado por vários estudos clínicos. A criança com câncer tem uma vida toda pela frente. Merece viver sua vida com plenitude, sem cardiopatias decorrentes do tratamento oncológico.”*



## **8. DELIBERAÇÃO FINAL**

Ao fim da discussão com base nas evidências com resultados para desfechos intermediários e na discussão das contribuições advindas da consulta pública, não foi considerada justificável a criação de um procedimento (secundário) específico para o uso do dexrazoxano.

Desse modo foi deliberado por unanimidade recomendar a não incorporação do dexrazoxano para prevenção de cardiotoxicidade causada por antraciclinas em crianças, como procedimento específico na Tabela do SUS.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 185/2016.

## **9. DECISÃO**

### **PORTARIA Nº 25, DE 8 DE JUNHO DE 2016**

Torna pública a decisão de não incorporar o dexrazoxano para prevenção de cardiotoxicidade causada por antraciclinas em crianças, como procedimento específico, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO SUBSTITUTO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado o dexrazoxano para prevenção de cardiotoxicidade causada por antraciclinas em crianças, como procedimento específico, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

PEDRO REGINALDO DOS SANTOS PRATA



## 10. REFERÊNCIAS

1. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109(22):2749–54.
2. Choi HS, Park ES, Kang HJ, Shin HY, Noh C II, Yun YS, et al. Dexrazoxane for Preventing Anthracycline Cardiotoxicity in Children with Solid Tumors. *J Korean Med Sci*. 2010;25(9):1336.
3. INCA IN do C. Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. Rio de Janeiro: INCA; 2008. 220 p.
4. IBGE IB de G e E. Censo Demográfico 2010. Censo Demografico. 2010.
5. INCA IN do C. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2009. 98 p.
6. Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C. Cardiotoxicity and oncological treatments. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(10):161–8.
7. Dillenburg RF, Nathan P, Mertens L. Educational Paper: Decreasing the burden of cardiovascular disease in childhood cancer survivors: An update for the pediatrician. *Eur J Pediatr*. 2013 Sep;172(9):1149–60.
8. Franco VI, Henkel JM, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiovascular Effects in Childhood Cancer Survivors Treated with Anthracyclines. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:1–13.
9. Shankar SM, Marina N, Hudson MM, Hodgson DC, Adams MJ, Landier W, et al. Monitoring for Cardiovascular Disease in Survivors of Childhood Cancer: Report From the Cardiovascular Disease Task Force of the Children’s Oncology Group. *Pediatrics*. 2008 Jan 28;121(2):e387–96.
10. Trachtenberg BH, Landy DC, Franco VI, Henkel JM, Pearson EJ, Miller TL, et al. Anthracycline-Associated Cardiotoxicity in Survivors of Childhood Cancer. *Pediatr Cardiol*. 2011 Mar;32(3):342–53.
11. Lipshultz SE, Cochran TR, Franco VI, Miller TL. Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. Nature Publishing Group; 2013;10(12):697–710.
12. Harake D, Franco VI, Henkel JM, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiotoxicity in childhood cancer survivors: strategies for prevention and management. *Future Cardiol*. 2012 Jul;8(4):647–70.
13. Lipshultz SE, Franco VI, Miller TL, Colan SD, Sallan SE. Cardiovascular Disease in Adult Survivors of Childhood Cancer. *Annu Rev Med*. 2015;66(1):161–76.
14. Santos M et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Caridologia. Rio de Janeiro; 2013.
15. Lipshultz SE, Diamonda MB, Francoc VI, Aggarwalf S, Legerg K, Santosh MV, et al.



- Managing Chemotherapy-Related Cardiotoxicity in Survivors of Childhood Cancers. *Paediatr Drugs*. 2014;16(5):373–89.
16. Magnano LC, Martínez Cibrian N, Andrade González X, Bosch X. Cardiac complications of chemotherapy: role of prevention. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2014;16(6):312.
  17. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane database Syst Rev*. 2011 Jan;(6):CD003917.
  18. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. In: van Dalen EC, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011. p. 77.
  19. Zodicac. Cardioxane (cloridrato de dexrazoxano) [Internet]. Bula do medicamento. 2014. p. 10. Available from: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmResultado.asp#](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#)
  20. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Brasília; 2009.
  21. Barry E V., Vrooman LM, Dahlberg SE, Neuberg DS, Asselin BL, Athale UH, et al. Absence of secondary malignant neoplasms in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia treated with dexrazoxane. *J Clin Oncol*. 2008;26(7):1106–11.
  22. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004;351(2):145–53.
  23. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, Silverman LB, Miller TL, et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: Long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol*. Elsevier Ltd; 2010;11(10):950–61.
  24. Schwartz CL, Constine LS, Villaluna D, London WB, Hutchison RE, Sposto R, et al. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: The results of P9425. *Blood*. 2009;114(10):2051–9.
  25. Wexler LH, Andrich MP, Venzon D, Berg SL, Weaver-McClure L, Chen CC, et al. Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. *J Clin Oncol*. 1996;14(2):362–72.
  26. Chow EJ, Asselin BL, Schwartz CL, Doody DR, Leisenring WM, Aggarwal S, et al. Late Mortality After Dexrazoxane Treatment: A Report From the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2015;
  27. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, Lipsitz SR, Rifai N, Silverman LB, et al. Changes in Cardiac Biomarkers During Doxorubicin Treatment of Pediatric Patients With High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: Associations With Long-Term Echocardiographic



- Outcomes. *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1042–9.
28. Tebbi CK, London WB, Friedman D, Villaluna D, Alarcon PA De, Constine LS, et al. Dexrazoxane-Associated Risk for Acute Myeloid Leukemia / Myelodysplastic Syndrome and Other Secondary Malignancies in Pediatric Hodgkin ' s Disease. 2007;25(5).
  29. Vrooman LM, Neuberg DS, Stevenson KE, Asselin BL, Athale UH, Clavell L, et al. The low incidence of secondary acute myelogenous leukaemia in children and adolescents treated with dexrazoxane for acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium. *Eur J Cancer*. 2011;47(9):1373–9.
  30. Gold M, Russel LB, Weinstein M c. Cost-Effectiveness in Health and Medicine. 1st ed. Seigel J, editor. Nova York: Oxford University Press; 1996. 425 p.
  31. Seif AE, Walker DM, Li Y, Huang Y-S V, Kavcic M, Torp K, et al. Dexrazoxane exposure and risk of secondary acute myeloid leukemia in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Apr;62(4):704–9.
  32. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. Elsevier Ltd; 2013;49(13):2900–9.
  33. Bryant J, Picot J, Levitt G, Sullivan I, Baxter L, Clegg a. Cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2007;11(27):iii, ix – x, 1–84.
  34. Smith L a, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010;10:337.
  35. Conway A, McCarthy AL, Lawrence P, Clark RA. The prevention, detection and management of cancer treatment-induced cardiotoxicity: a meta-review. *BMC Cancer*. ???; 2015;15(1):366.
  36. Tebbi CK, Mendenhall NP, London WB, Williams JL, Hutchison RE, FitzGerald TJ, et al. Response-dependent and reduced treatment in lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Dec 15;59(7):1259–65.
  37. Asselin BL, Devidas M, Chen L, Franco VI, Pullen J, Borowitz MJ, 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 Childrens Oncology Group Randomized Trial Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2015 Dec 23;34(3).
  38. BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS [Internet]. 2015 [cited 2015 Dec 16]. p. 1. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>
  39. Wong FL, Bhatia S, Landier W, Francisco L, Leisenring W, Hudson MM, et al. 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. *Ann Intern*



Med. 2014;160(10):672–83.

40. Araujo DV, Tavares LR, Veríssimo R, Ferraz MB, Mesquita ET. Custo da insuficiência cardíaca no Sistema Único de Saúde. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(5):422–7.
41. Lawless SC., LaQuaglia MP, Wollner N, Meyers P a., Lindsley KL, Ghavimi F, et al. Desmoplastic small round-cell tumor: Prolonged progression-free survival with aggressive multimodality therapy. *J Clin Oncol.* 1996;14(November 2014):1526–31.
42. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Neglia JP, Leisenring W, Robison LL, et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(14):2328–38.