5º Fórum
de **Oncologia Pediátrica**

Panorama do Câncer em Crianças e Adolescentes

Cláudio Galvão de Castro Jr

Presidente da Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica

sobope

O Tratamento Quimioterápico

- Até o século XIX os tratamentos eram totalmente empíricos;
- Alguns medicamentos eram efetivos e outros eram puramente placebos ou mesmo substâncias que causavam apenas toxicidade;
- Poucas drogas utilizadas nesse tempo ainda são usadas hoje em dia;
- As poucas exceções são o trióxido de arsênico e o ácido acetilsalicílico;

História das Primeiras Quimioterapias

- Todo remédio, disse Paracelso no Século XVI, é um veneno disfarçado;
- A quimioterapia tem uma lógica inversa, de que todo o veneno pode ser um remédio disfarçado;
- Em dezembro de 1943 a Luftwaffe bombardeou o porto de Bari no sul da Itália;
- A despeito do Protocolo de Genebra de 1925, um navio americano chamado John Harvey carregava 70 toneladas de gás mostarda.
- O incidente foi uma vergonha e matou 83 pessoas somente na primeira semana;

O Imperador de Todos os Males – Siddartha Mukherjee 2010

História das Primeiras Quimioterapias

- Os marinheiros sobreviventes foram levados para os EUA;
- Dois investigadores, não se focaram nas características do gás de queimar pele e membranas;
- Goodman e Gilman (autores de um dos livros mais famosos de Farmacologia hoje em sua 13ª edição) observaram que o gás mostarda também afetava os glóbulos brancos;
- Por conta disso experimentaram a droga em um paciente com linfoma, que a despeito da toxicidade, teve um desaparecimento transitório de sua doença;
- Posteriormente o teste foi estendido a outros pacientes.

O imperador de Todos os Males – Siddartha Mukherjee 2010

Landmark Article
Sept 21, 1946
(*JAMA* 1946;132:126-132)

Nitrogen Mustard Therapy

Use of Methyl-Bis(Beta-Chloroethyl)amine Hydrochloride and Tris(Beta-Chloroethyl)amine Hydrochloride for Hodgkin's Disease, Lymphosarcoma, Leukemia and Certain Allied and Miscellaneous Disorders

Louis S. Goodman, M.D., Salt Lake City
Maxwell M. Wintrobe, M.D., Salt Lake City
William Dameshek, M.D., Boston
Morton J. Goodman, M.D., Portland, Ore.
Major Alfred Gilman
Medical Corps, Army of the United States
and
Margaret T. McLennan, M.D., Salt Lake City

Sidney Farber

- Estudando a Aminopeterina, que age sobre a dihidrofolato redutase, Sidney Farber, colocou pacientes em remissão usando esse medicamento
- A Aminopeterina foi posteriormente substituída pelo metotrexato, com as mesmas propriedades farmacológicas, medicamento que está até hoje em uso clínico no tratamento das LLAs.

The New England
Journal of Medicine

Copyright, 1948, by the Massachusetts Medical Society

Volume 238 JUNE 3, 1948 Number 23

TEMPORARY REMISSIONS IN ACUTE LEUKEMIA IN CHILDREN PRODUCED BY FOLIC ACID ANTAGONIST, 4-AMINOPTEROYL-GLUTAMIC ACID (AMINOPTERIN)*

SIDNEY FARBER, M.D.,† LOUIS K. DIAMOND, M.D.,‡ ROBERT D. MERCER, M.D.,§
ROBERT F. SYLVESTER, JR., M.D.,¶ AND JAMES A. WOLFF, M.D.||

BOSTON

This child is known to have had acute leukemia since early in August, 1947. Her course was rapidly and progressively downhill until December, when she had a fulminating generalized infection with bacteremia. After this she had clinical and hematologic evidence of remission. In the middle of January a relapse was taking place, as evidenced by massive generalized adenopathy although the blood and bone-marrow picture remained the same. After aminopterin therapy the adenopathy disappeared. The patient has remained clinically well for forty-three days without treatment and shows an essentially normal hematologic picture at the time of writing. The course is shown in

Klin. Pädiatr. 200 (1988) 177

Die akute lymphoblastische Leukämie im Säuglingsalter: Ergebnisse aus fünf multizentrischen Therapiestudien ALL-BFM 1970–1986

P. Bucsky[1], A. Reiter[1], J. Ritter[2], R. Dopfer[3] und H. Riehm[1] für die BFM-Studiengruppe
[1]Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover, [2]Münster, [3]Tübingen

- Five consecutive clinical trials ALLBFM 1970-1986, both clinical characteristics and biological features for one hundred and ninety-six patients aged **two years and less** have been evaluated retrospectively (forty-two infants under one year of age);
- The observations illustrate, that less favorable subtypes of childhood ALL are more frequent in these children**, preferably in infants aged six months and less**;
- These subtypes are characterized by large tumor burden (p= < 0.001), initial central nervous system (CNS) involvement (p=<0.001), and a high CNS relapse rate (p = 0.03).
- Results of studies ALL-BFM 81 and ALLBFM 83 were significantly improved in respect to the probability of continuous complete remission for infant patients (pCCR< I y: 0.44 vs. 0.28), confirming **that treatment by itself is one of the major prognostic determinants.**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., *Editor*

Acute Lymphoblastic Leukemia in Children

Stephen P. Hunger, M.D., and Charles G. Mullighan, M.D.

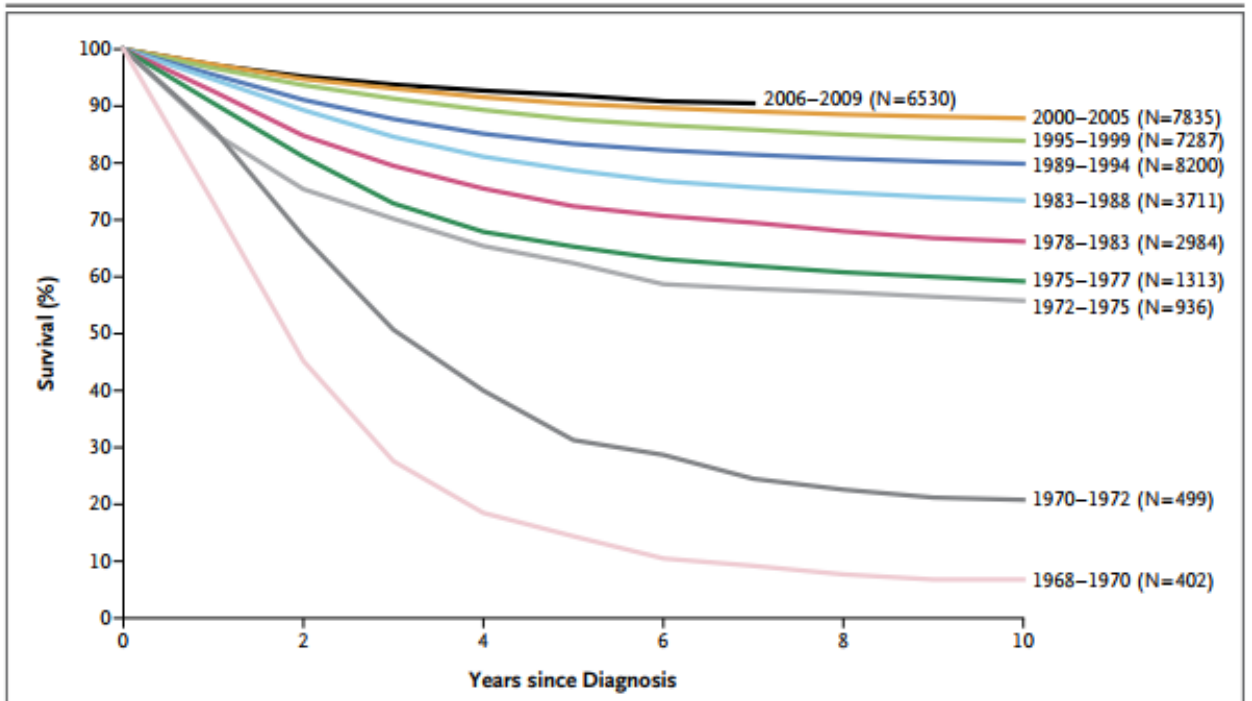


Figure 1. Overall Survival among Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Who Were Enrolled in Children's Cancer Group and Children's Oncology Group Clinical Trials, 1968–2009.

Hunger SP, Mullighan CG. N Engl J Med. 2015; 373: 1541-52

Início dos Tratamentos no Brasil

- Até os anos 70 o tratamento era feito no Brasil de forma não organizada;
- Durante essa década alguns médicos começaram e estudar sobre o tema e em 1981 foi fundada a Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica;

Brazilian Society of Pediatric Oncology – SOBOPE: 30 years of history, a lot in the present, full of the future

Cláudio Galvão de Castro Junior[1]
Carla Renata Pacheco Donato Macedo[2]

[1]President of Brazilian Society of Pediatric Oncology, Pediatric Oncology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil
[2]Vice President of Brazilian Society of Pediatric Oncology, Pediatric Oncology Service, Instituto de Oncologia Pediátrica – GRAACC-UNIFESP, São Paulo, SP, Brazil

Conflict-of-interest disclosure:
The authors declare no competing financial interest

Submitted: 9/29/2011
Accepted: 10/29/2011

Corresponding author:
Cláudio Galvão de Castro Junior
President of Brazilian Society of Pediatric Oncology
Av. Moema, 94 Conj.53
04077-020 – São Paulo, SP, Brazil
Phone: 55 11 5052-7537
cjgalvao@uol.com.br
www.sobope.org.br

www.rbhh.org or www.scielo.br/rbhh

DOI: 10.5581/1516-8484.20110089

The history of pediatric oncology in Brazil is strongly linked to the history of the Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE).

In the seventies two of our most prestigious pediatric oncologists, Waldir Veiga Pereira and Vicente Odone Filho, decided to go to Memphis, USA to learn about the most recent advances in pediatric hematology and Oncology. It was there they met Rhomes João Amim Aur.

Rhomes Aur is a pioneer in pediatric hematology and oncology; the most important award in Brazilian pediatric oncology is named after him. Saint Jude Children's Hospital has a strong connection with Brazil. Since he moved to Memphis, Raul Ribeiro has continuously provided opportunities by helping Brazilian pediatric oncologists and institutions.

Silvia Brandalise also visited Dr. Odone in Saint Jude. There they talked about acute lymphoblastic leukemia and a few years later in 1980, she met Milton Ruiz, Celso Carlos Campos Guerra and Rhomes Aur in Santos to discuss the first Brazilian protocol for acute lymphoblastic leukemia.

The Brazilian society of pediatric oncology was founded in 1981 by a group of physicians led by Virgílio Carvalho Pinto. The founders were committed to change the dismal prognosis of children and adolescents with cancer. At that time diagnosis was practically a death sentence; few hospitals could offer a proper treatment. At the same time Beatriz de Camargo started the Wilms' tumor study group.[1]

Alois Bianchi, the first head of the Pediatric Oncology Department at the A C Camargo Hospital, was the second president of SOBOPE.

With Nubia Mendonça, one of the founders and most active pediatric oncologists in Brazil, the meetings of SOBOPE became routine. She officially established the Brazilian cooperative groups. After Nubia, Waldir Pereira, Silvia Brandalise, Fernando Werneck and José Roberto Resende contributed to the growth of SOBOPE making it a more prestigious Society.

Ten years ago, with effort of one of our former presidents, Sidnei Epelman, SOBOPE started a data management center, a "Computerized Data Center". This center and the cooperative groups continued to develop with Sonia Vianna. Renato Melaragno, another former President, created a strong partnership with the Instituto Ronald Mc Donald.

Rev Bras Hematol Hemoter. 2011;33(5)325-7

Treatment results of three consecutive Brazilian cooperative childhood ALL protocols: GBTLI-80, GBTLI-82 and -85. ALL Brazilian Group.

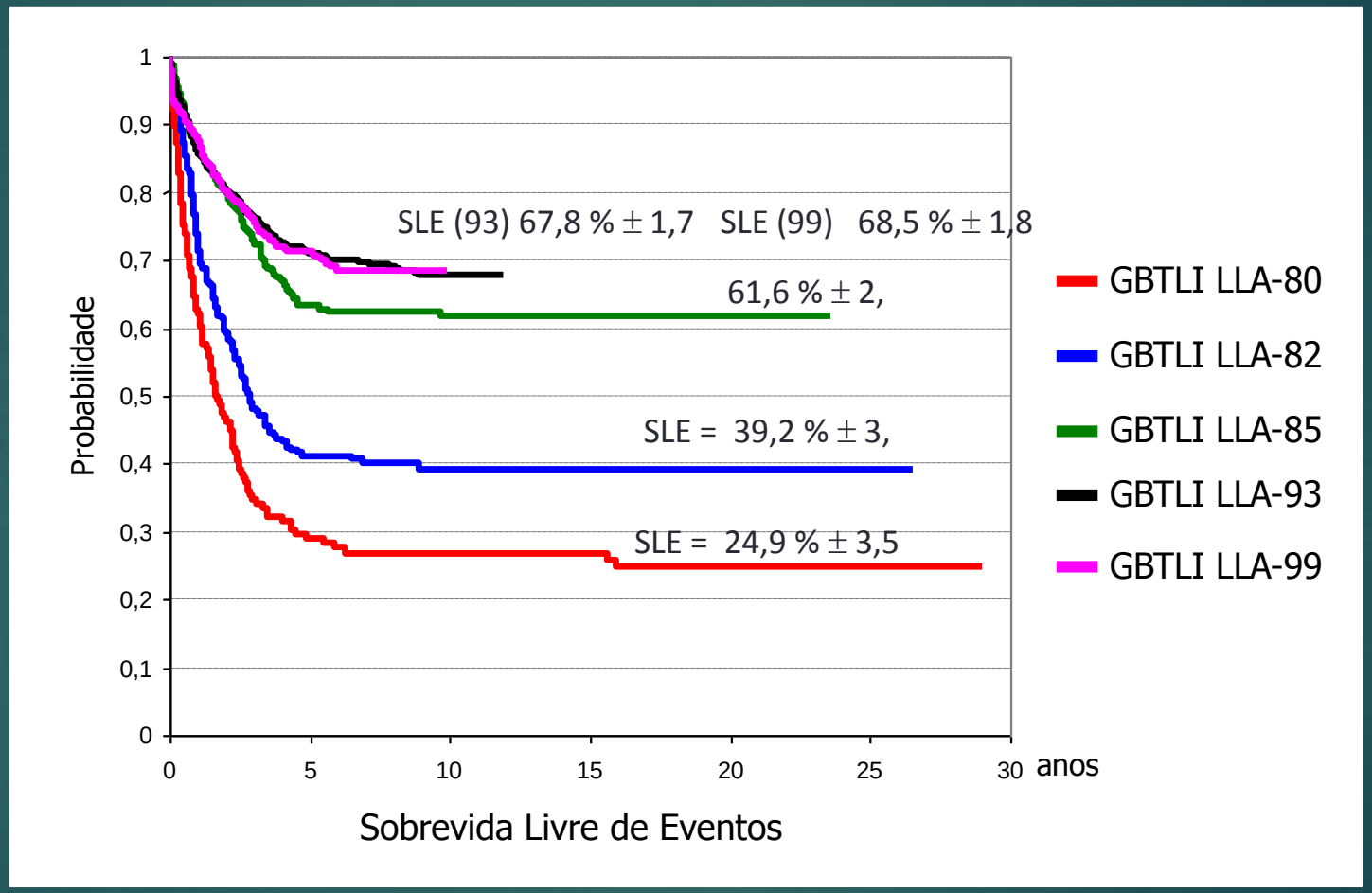
Brandalise S[1], Odone V, Pereira W, Andrea M, Zanichelli M, Aranega V.

- The Brazilian Cooperative Group for Treatment of Childhood Acute Lymphocytic Leukemia (GBTLI) has started clinical activities trials in 1980.
- The first GBTLI-80 accrued 203 children from 1980 to 1982. It was delineated with the standard three drugs induction therapy, CNS protection for all pts comprised cranial irradiation and intrathecal Methotrexate. For low risk pts cranial irradiation with 18Gy was compared in a randomized trial with 24Gy. Maintenance therapy continued for 120 weeks. The 12 years of the event free survival rates for all risk groups is **50% (SD 5%)**.
- The treatment strategy of GBTLI-82 (n = 360) from 1982 to 1985, consisted of the same previous induction, consolidation, CNS therapy with cranial irradiation 18 Gy (low risk) or 24Gy (high risk), followed by continuous maintenance for 2 years.
- At a median follow-up of 10 years, the overall event free survival rates for all children is 58% (SD 4%). There was no significant difference between the two maintenance regimens.
- The successor GBTLI-85 ran from 1985 to 1988 and registered 431 pts. **For the first time no cranial radiation was given to children with very good prognosis**
- The 6.5 years **event free survival for all children is 70%** (SD 4%). Significant better results were achieved for high risk and infants pts (EFS 50%). Early intensification therapy and rotational combination chemotherapy improved the outcome in childhood ALL in Brazil

Leukemia - 1993 Aug;7 Suppl 2:S142-5.

Sobrevida Livre de Eventos em 29 anos, dos pacientes com LLA tratados com Protocolos do Grupo Brasileiro de Tratamento da LLA na Infância

N = 2880 pacientes



Leukemia 1993; 7: 5142-5145
Jornal Bras. Ped. 36: 68/75, 1990

Pediatr. Blood Cancer, 2010: 863
ASH Meeting 2008; V112

Centenas de artigos já publicados

Original Article

Rare Cancers in Childhood and Adolescence in Brazil: First Report of Data From 19 Population-Based Cancer Registries

Nathalie V. Balmant, Msc[1]; Rejane de Souza Reis, PhD[2]; Marceli de Oliveira Santos, PhD[3]; Beatriz de Camargo, MD, PhD[1]; and Gemma Gatta, MD[4]

Lymphoma subtype incidence rates in children and adolescents: First report from Brazil

Juliana Moreira de Oliveira Ferreira [a,1], Claudete Esteves Klumb [b,1], Rejane de Souza Reis [a], Marceli de Oliveira Santos [a], Julio Fernando Pinto Oliveira [a], Beatriz de Camargo [c], Maria S. Pombo-de-Oliveira [c,*]

[a] Coordenação de Prevenção e Vigilância, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brazil
[b] Hemato-Oncology Molecular Research Program, Research Center, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brazil
[c] Pediatric Hematology and Oncology Program, Research Center, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brazil

Who cares for adolescents and young adults with cancer in Brazil?☆

Helena T.G. Martins [a,b], Nathalie V. Balmant [a,b], Neimar de Paula Silva [a,b], Marceli de O. Santos [c], Rejane de S. Reis [d], Beatriz de Camargo [b,*]

Bone marrow transplantation and cord blood transplantation in children

Cláudio Galvão de Castro Jr.,[1] Lauro José Gregianin,[2] Algemir Lunardi Brunetto[3]

LETTER TO THE EDITOR

Fecal microbiota transplant after hematopoietic SCT: report of a successful case

RESEARCH ARTICLE

Maternal and Birth Characteristics and Childhood Embryonal Solid Tumors: A Population-Based Report from Brazil

Neimar de Paula Silva[1], Rejane de Souza Reis[2], Rafael Garcia Cunha[2], Júlio Fernando Pinto Oliveira[2], Marceli de Oliveira Santos[2], Maria S. Pombo-de-Oliveira[1], Beatriz de Camargo[1]*

1 Pediatric Hematology and Oncology Program, Research Center, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro-RJ, Brazil, 2 Divisão de Vigilância e Análise de Situação Coordenação de Prevenção e Vigilância, Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro-RJ, Brazil

Pediatr Blood Cancer 2009;53:361–365

Oral Health and Dental Anomalies in Patients Treated for Leukemia in Childhood and Adolescence

Júlio César Cordova Maciel, DDS, MSc,[1]* Cláudio Galvão de CastroJr, MD, MSc,[2] Algemir Lunardi Brunetto, MD, PhD,[2] Luciane Pons Di Leone, RN, PhD,[2] and Heloisa Emília Dias da Silveira, DDS, MSc[1]

Background. This study was conducted to evaluate oral health and dental anomalies in children treated for acute lymphoblastic leukemia (ALL) and to compare results with those of a group of healthy children matched for sex and age. ***Procedure.*** Fifty-six children treated for ALL and 56 healthy controls were examined for dental anomalies, and data on decayed, missing, and filled teeth (DMFT) score, visible plaque (VPI), and gingival bleeding (GBI) indices, and saliva flow were collected. Mean age of all children treated for ALL was 5.3 ± 2.6 years at diagnosis and 11.8 ± 4.2 at evaluation. Thirty-two were males. ***Results.*** Forty-five treated children (80.4%) had at least one dental anomaly, and patients treated with chemotherapy, radiotherapy, and bone marrow transplantation had the greatest mean number of dental anomalies (15.37 ± 15.03). Patients younger than 5 years at beginning of treatment were also more affected ($P = 0.031$). Children treated for ALL had a DMFT score of 1.9 ± 4.0, GBI of 26.5%, VPI of 72.0%, and mean saliva flow of 0.19 ml/min; healthy children had a DMFT score of 1.52 ± 3.5, GBI of 11.1%, VPI of 53.8%, and mean saliva flow of 0.27 ml/min. ***Conclusion.*** The treatment of ALL causes a significant increase in the number of dental anomalies. Their GBI and VPI were also elevated. Changes in salivary glands during treatment did not affect saliva flow permanently. Follow-up of these patients by an oral health team is recommended. Pediatr Blood Cancer 2009;53:361–365. © 2009 Wiley-Liss, Inc.

Key words: caries; dental anomalies; leukemia; oral hygiene

ASSESSMENT OF THE LATE EFFECTS ON BONES AND ON BODY COMPOSITION OF CHILDREN AND ADOLESCENTS TREATED FOR ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIA ACCORDING TO BRAZILIAN PROTOCOLS

Avaliação dos efeitos ósseos tardios e composição corporal de crianças e adolescentes tratados de leucemia linfoide aguda segundo protocolos brasileiros

Poliana Cristina Carmona Molinari[a]*, Henrique Manoel Lederman[b], Maria Lucia de Martino Lee[a], Eliana Maria Monteiro Caran[a]

Estudo comparativo da qualidade de vida de adultos sobreviventes de leucemia linfocítica aguda e tumor de Wilms na infância

Comparative study of quality of life of adult survivors of childhood acute lymphocytic leukemia and Wilms' tumor

Clélia Marta Casellato de Souza[1], Lilian Maria Cristofani[1], Ana Lucia Beltrati Cornacchioni[2], Vicente Odone Filho[3], Evelyn Kuczynski[2]

REV BRAS HEMATOL HEMOTER. 2015;37(6):373–380

ELSEVIER

Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia
Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy

www.rbhh.org

Original article

Comparison between qualitative and real-time polymerase chain reaction to evaluate minimal residual disease in children with acute lymphoblastic leukemia

Francisco Danilo Ferreira Paula[a], Silvana Maria Elói-Santos[a], Sandra Guerra Xavier[a], Mônica Aparecida Ganazza[b], Patricia Yoshioka Jotta[b], José Andrés Yunes[b,c], Marcos Borato Viana[a], Juliana Godoy Assumpção[a,]*

[a] *Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil*
[b] *Centro Infantil Boldrini, Campinas, SP, Brazil*
[c] *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*

Zebularine induces chemosensitization to methotrexate and efficiently decreases *AhR* gene methylation in childhood acute lymphoblastic leukemia cells

Augusto F. Andrade[a], Kleiton S. Borges[a], Angel M. Castro-Gamero[a], Vanessa S. Silveira[b], Veridiana K. Suazo[b], Jaqueline C. Oliveira[a], Daniel A. Moreno[a], Rosane G. de Paula Queiroz[b], Carlos A. Scrideli[b] and Luiz G. Tone[a,b]

Qualidades e Avanços no Brasil nas Últimas Décadas

- Programas de diagnóstico precoce efetivos em alguns locais do país, feitos em parceria com instituições e gestores locais, Instituto Ronald Mc Donald, INCA, SOBOPE, CONIACC;
- Criação de diversos Serviços nas diversas regiões do país;

Qualidades e Avanços
Ações das Instituições de apoio

- Construção de centros de tratamento;
- Construção e manutenção de albergues;
- Apoio social, com cestas básicas, programas deinclusão social;
- Como consequência, diminuição de abandono de tratamento e absenteísmo.

RESEARCH ARTICLE

WILEY Pediatric Blood & Cancer SIOP aspho

Incidence and survival of childhood leukemia in Recife, Brazil: A population-based analysis

Mecneide Mendes Lins[1,2,3] | Marceli de Oliveira Santos[4] |
Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque[5] | Claudia Cristina Lima de Castro[6] |
Maria Julia Gonçalves Mello[7] | Beatriz de Camargo[8]

TABLE 2 Specific and age-adjusted incidence (ASIR/AARI) rates for children and adolescents with leukemia in Recife from 1998 to 2007

	ASIR					AAIR	CI (95%)
Age (years)	0	1–4	5–9	10–14	15–19	0–19	0–19
Leukemia	8.45	78.27	26.37	26.45	21.03	41.08	(−18.18; 100.33)
ALL	4.22	66.79	17.58	17.63	10.85	27.09	(−23.92; 78.09)
AML	4.22	9.39	6.39	5.88	7.46	7.11	(−19.02; −33.23)

ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; CI, confidence interval.

TABLE 3 Relative survival according to subtype of leukemia, hospital unit, and gender

Variables	n	Frequency (%)	Relative survival (%)	Log-rank test
Leukemia type				
• ALL	127	79.4	76.5	$P < 0.01$
• AML	33	20.6	37.8	
• Female	84	48.0	62.6	

ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia.

Pediatr Blood Cancer 2016; **00**: 1–6

Aspectos epidemiológicos, biotipologia e evolução do tratamento da leucemia linfocítica aguda na infância e adolescência no Rio Grande do Sul

Epidemiologic aspects, biotypology and evolution of acute lymphocytic leukemia in childhood and adolescence in Rio Grande do Sul

Waldir Veiga Pereira
Orientador: *Vicente Odone Filho*

- 1.472 pacientes com LLA, 56,59% masculinos e 43,41% femininos, com idades entre 0 e 20 anos, média de 7,40 anos, no período de 1980 a 2008 provenientes do RS.
- 487 pacientes (39,40%) GBTLI; 678 (54,85%) BFM e 71 (5,75%) por outros regimes;
- Sobrevida livre de eventos dos pacientes protocolados foi de 62,41% ± 2,43% versus 53,86% ± 2,04% nos não incluídos em protocolos;
- Pacientes com idade de 0 a 4 anos tiveram SLE de 62,78% ± 2,28%; 5 a 9 anos 62,43% ± 2,84% e de 15 a 19 anos 37,98% ± 4,72%.

Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.32 no.4 São Paulo 2010

Mas nem tudo são flores...

- Tivemos uma crise no abastecimento da L-asparaginase que durou anos e agora temos falta de bleomicina e actinomicina D;
- Nem todas as instituições conseguem aderir aos protocolos;
- Atendimento no país é heterogêneo;
- Pacientes entre 12 a 18 anos são atendidos fora de centros pediátricos;
- A despeito da legislação e da existência de leitos ainda há crianças sendo tratadas em centros não especializados

Problemas

- Embora as condições mínimas para o tratamento do câncer infantil sejam estabelecidas em portaria, centros que não cumprem o mínimo são remunerados regularmente pelo SUS
- Não há qualquer tipo de fiscalização para avaliar a qualidade do tratamento prestado
- Mesmo que centros que constam no MS como de tratamento de câncer infantil, muitas vezes não contam mais com um oncologista pediatra, que pode ter deixado a instituição.

JOURNAL OF ADOLESCENT AND YOUNG ADULT ONCOLOGY
Volume 6, Number 2, 2017
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/jayao.2016.0042

Trends in Cancer Mortality Among Adolescents and Young Adults in Brazil

Nathalie Vieira Balmant, BA,[1] Rejane de Souza Reis, PhD,[2] Marceli de Oliveira Santos, PhD,[2] Julio Pinto Oliveira, MSc,[2] and Beatriz de Camargo, MD, PhD[3]

Purpose: Adolescents and young adults (AYA) with cancer comprise an intermediate age group between pediatric and adult oncology, and have a spectrum of different types of cancers. Survival among this group has not improved as much as in younger children with cancer. The aim of this study was evaluate the trends in cancer mortality of AYA aged 15–29 years in Brazil.

Methods: Data were extracted from the Atlas of Cancer Mortality databases from 1979 to 2013. Age-specific mortality rates were calculated based on the deaths from each type of cancer and the period via a direct method using the proposed world population age groups. To identify significant changes in the trends, we performed joinpoint regression analysis.

Results: The mortality rates per million were 54 deaths in those aged 15–19 years, 61 deaths in those aged 20–24 years, and 88 deaths in those aged 25–29 years. Leukemias, lymphomas, and central nervous system (CNS) tumors occurred at high rates in all age groups. Rates of cervical cancer were highest in those aged 25–29 years. There were significant increases in mortality trends in the North and Northeast regions for all tumor groups, especially CNS tumors. A small decrease in the mortality rate from lymphomas was observed in the South and Southeast regions.

Conclusion: Mortality in Brazilian AYA was slightly higher than in other studies conducted throughout the world. When separated by tumor type, Brazil presents a specific pattern, with high mortality from cervical cancer.

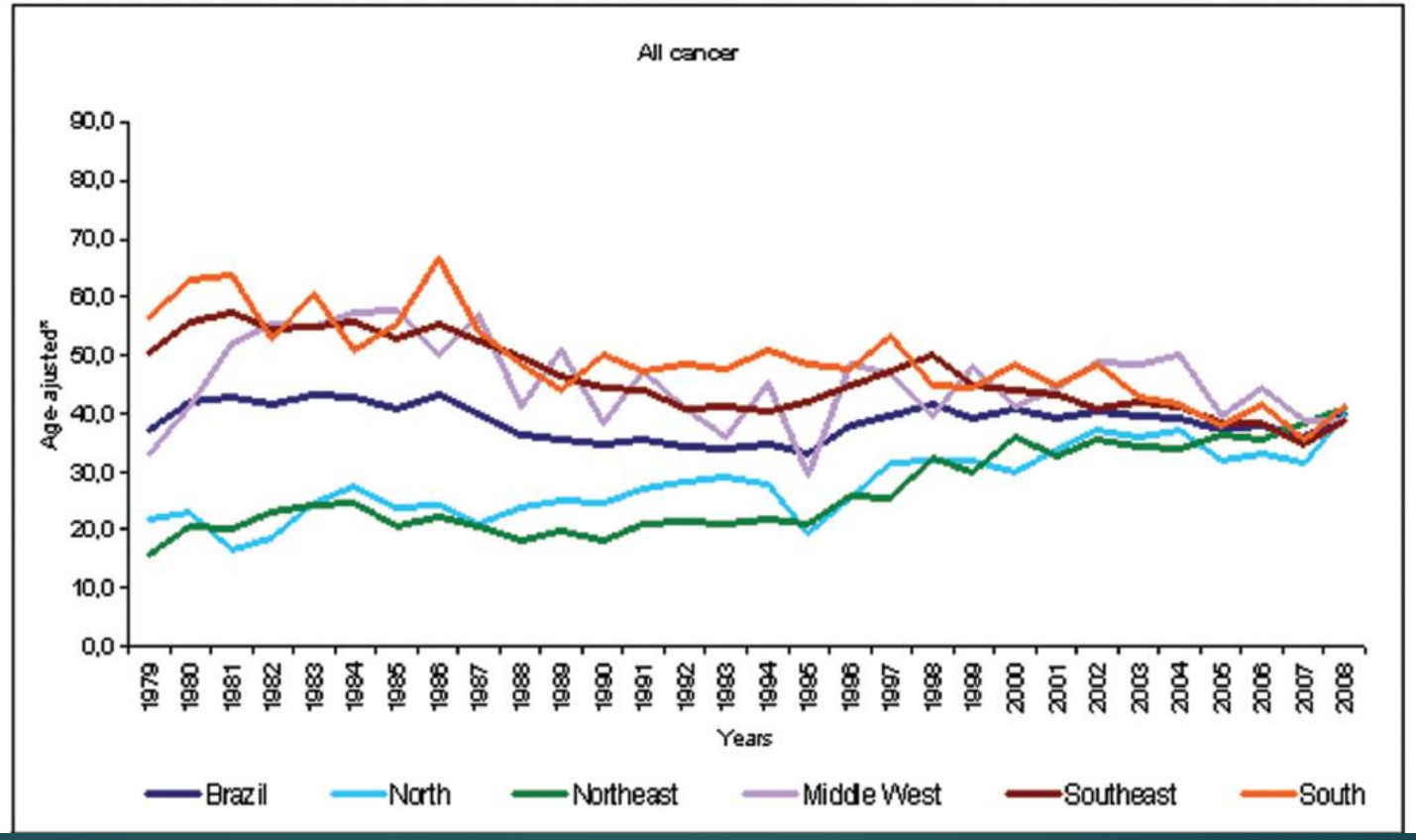
Childhood cancer mortality trends in Brazil, 1979 – 2008

Sima Ferman,[I] Marceli de Oliveira Santos,[II] Juliana Moreira de Oliveira Ferreira,[II] Rejane de Souza Reis,[II] Julio Fernando Pinto Oliveira,[II] Maria S. Pombo-de-Oliveira,[III] Beatriz de Camargo[III]

[I]Instituto Nacional de Câncer, Pediatric Oncology Department, Rio de Janeiro/RJ, Brazil. [II]Instituto Nacional do Câncer, Coordenação de Prevenção e Vigilância, Rio de Janeiro/RJ, Brazil. [III]Instituto Nacional de Câncer, Pediatric Hematology and Oncology Program, Research Center, Rio de Janeiro/RJ, Brazil.

Clinics cln-2012-0280 9/1/13 21:29:49

CLINICS 2013;68(2):000-000



Possíveis causas do Desabastecimento de Medicamentos de Baixo Custo

- A margem de lucro depende dos custos, do preço de venda e da quantidade de unidades vendidas;
- Assim, medicamentos de grande volume de vendas, comportam margens de lucro pequenas;
- Alguns produtos vão tendo seu uso progressivamente diminuído e podem desaparecer; pela concorrência ou surgimento de outras tecnologias mais eficientes
- Outros permanecem, mas em nichos de mercado (Actinomicina).
- O volume de vendas passa a ser insuficiente para gerar margem de lucro e as vezes também insuficiente para pagar custos;

Link MP, et al. Chemotherapy drug shortages in the United States: genesis and potential solutions. J Clin Oncol 2012;30:692-4.

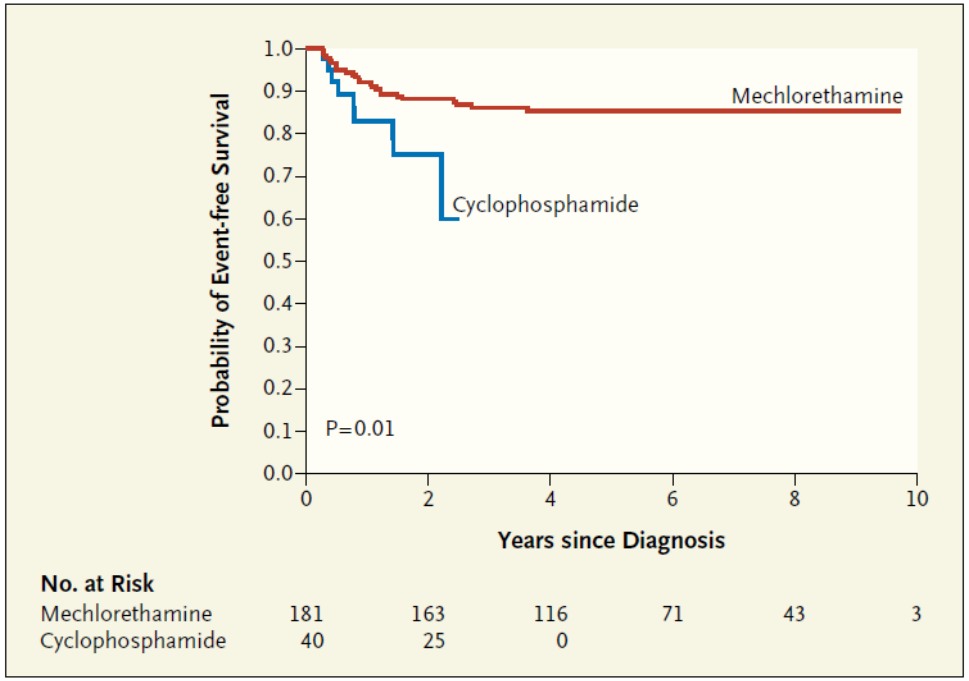
Drug Shortages — A Critical Challenge for the Generic-Drug Market

- The list of drugs in short supply across all medical specialties is astounding and includes antibiotics, anesthetic agents, antihypertensive medications, and common electrolyte solutions and vitamins;
- On October 31, 2011, in response to the shortages, President Barack Obama issued an executive order in which he broadened reporting requirements for potential shortages and instructed the FDA to accelerate reviews of new applications for marketing of generics and to provide information to the Justice Department about possible collusion or price gouging related to the shortages.

Chabner BA. N Engl j Med 365;23 december 8, 2011

The Impact of Drug Shortages on Children with Cancer — The Example of Mechlorethamine

Monika L. Metzger, M.D., Amy Billett, M.D., and Michael P. Link, M.D.



Event-Free Survival Distributions among Children with Hodgkin's Lymphoma Treated with the Original Stanford V Regimen with Mechlorethamine, as Compared with Those Treated with a Modified Stanford V Regimen with Cyclophosphamide.

Two-year event-free survival was 75% among patients who received cyclophosphamide (SE, 12.5%) and 88% among those who received mechlorethamine (SE, 2.5%; P=0.01).

Metzger ML,et al. The impact of drug shortages on children with cancer--the example of mechlorethamine. N Engl J Med. 2012 Dec 27;367(26):2461-3

Fantástico 13/02/2011

www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/ata_consinca_15_jun_2011.pdf

Memória da Reunião do Grupo de Trabalho sobre o desabastecimento de medicamentos oncológicos

Data: 19/07/2011
Início: 10h20min
Local: Auditório da Seção de Farmácia HC I/INCA
Presentes: Anderson Silvestrini (SBOC), Carlos Sérgio Chiattone (ABHH), Cláudio Galvão (SOBOPE), Gustavo Advincula (CGGA/INCA), Gabriela Padilha (Fiocruz), José Antonio Marques (FOSP), Hiram Lucas (SBC), Ricardo Curioso (ABIFICC), Sandra Gomes (CGGA/INCA).

Sandra Gomes iniciou a reunião fazendo um breve resumo da reunião ocorrida em 08/06/11, informando que recebeu retorno da Carla Macedo, Anderson Silvestrini, Ricardo Curioso e Gustavo Advincula, além do Enaldo Lima (SBOC), ao e-mail enviado.

Sandra Gomes apresentou para apreciação documento com resposta encaminhada pela DAF/SCTIE/MS ao questionamento do INCA à SAS/MS sobre o desabastecimento de alguns medicamentos. O grupo avaliou que a resposta apresentada pela ANVISA não reflete a realidade observada no mercado, pois apesar da Agência informar que a análise de seu banco de dados demonstra que não há informação e/ou motivação de desabastecimento, tem-se encontrado dificuldade para a aquisição dos itens.

Medicamento	*Indicação*	*Motivo conhecido para o desabastecimento*	*Possível substituir? Por qual esquema? Impacta em aumento de custo?*	*Laboratórios com registro ativo, conforme consulta ao banco de dados da ANVISA em 09/06/11*
Hidroxiuréia		Falta temporária no estoque, sem previsão de normalização no mercado.		Bristol-Myers Squibb
Cladribina		Problema global de abastecimento		Janssen-Cilag
Thiotepa				
Daunorrubicina	Leucemia Linfoblástica Aguda / Leucemia Mielóide Aguda		Sim, por idarrubicina (pacientes selecionados). Maiores efeitos colaterais, impacto desconhecido na eficácia	Pfizer / Meizler
Carmustina	Condicionamento de transplante para linfomas Hodgkin e não Hodgkin	Resolução da ANVISA de março/2010 determinando a suspensão de importação, distribuição, comércio e uso de Becenum®, após resultado insatisfatório na inspeção realizada na empresa fabricante do diluente	Não – Substituição por esquema que causa maior toxicidade	Bristol-Myers Squibb
	Tumores cerebrais		Temozolamida é uma opção, porém bem mais cara	
Procarbazina	Linfoma Hodgkin		Sim, mas com perda de qualidade	Sem registro no brasil
	Sistema Nervoso Central		Temozolomida – Pode elevar custo	

Grupo – desabastecimento atual

INCA SUS Ministério da Saúde GOVERNO FEDERAL BRASIL PAÍS RICO É PAÍS SEM POBREZA

Encaminhamentos/propostas

- Centralização das informações dos motivos de desabastecimento, conforme exemplo do *site* do FDA, de forma a facilitar, uniformizar e agilizar o acesso às mesmas;

- Agilidade para inclusão do medicamento na lista dos medicamentos liberados para importação ou regulamentação por resolução específica (como no caso da procarbazina).

  - Desburocratização da liberação dos itens importados nos portos e aeroportos;

- Produção por laboratórios oficiais, através de parcerias, para atendimento das demandas do SUS.

  - Avaliação da perspectiva de substituição destes medicamentos em curto/médio prazo (definir curto/médio prazo);

Única medida implantada:
Hoje é necessário informar a causa do desabastecimento e o tempo para retirar o produto do mercado é maior.

G1 JORNAL NACIONAL

Edição do dia 17/01/2013
17/01/2013 21h49 - Atualizado em 17/01/2013 21h49

Laboratório suspende produção de remédio essencial contra leucemia

A questão é que não há, no país, um substituto para esse produto.

FACEBOOK

FOLHA DE S.PAULO
UM JORNAL A SERVIÇO DO BRASIL

opinião

Cláudio Galvão de Castro Jr.: Velhos medicamentos, novos problemas

28/02/2013 03h30

Outra sugestão é facilitar a importação e o registro de drogas essenciais com regime de impostos diferenciado. Com essas mudanças, os laboratórios públicos poderão se planejar para produzir drogas essenciais e eventualmente exportar o excedente.

O problema já é conhecido e as soluções foram apontadas. Drogas essenciais, sem nenhum substituto, podem faltar em breve. É preciso rapidez em implantar as soluções. Uma silenciosa catástrofe ameaça a vida de milhões de brasileiros.

Correio Braziliense
25/10/2016

Velhos medicamentos, velhos problemas

» BELINDA PINTO SIMÕES *Hematologista, professora doutora na Faculdade de Medicina da USP de Ribeirão Preto, vice-presidente da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea*

» CLÁUDIO GALVÃO DE CASTRO JR.
Hematologista, chefe do Serviço de Oncologia e Hematologia Pediátricas do Hospital da Criança Santo Antônio / Santa Casa de Porto Alegre. Foi presidente da Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica

» NELSON HAMERSCHLAK
Hematologista, Professor livre docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Coordenador do Programa de Hematologia e Transplantes de Medula Óssea do Hospital Israelita Albert Einstein. Membro do Comitê Técnico Científico da Associação Brasileira de Linfomas e Leucemias (Abrale)

A discussão sobre a falta de medicamentos essenciais para o tratamento de pacientes com câncer não é recente. São drogas importantes, antigas, algumas com mais de 50 anos e que não despertam mais interesse comercial do fabricante. Temos drogas novas e mais caras, recorrentes queixas de governos e convênios médicos sobre a judicialização da saúde e altos custos. O desabastecimento de medicamentos essenciais piorou, com o aumento do número de drogas na lista.

Uma das drogas ícones é a L-asparaginase que, atualmente, não possui mais registro no Brasil. Embora antiga, a L-asparaginase é um pilar no tratamento da leucemia linfoblástica aguda e sua não utilização pode derrubar índices de cura de 85% para menos de 40%. A actinomicina-D, fundamental no tratamento de um câncer pediátrico renal chamado tumor de Wilms, curável em 90% dos casos, divide características parecidas com a L-asparaginase. Ambas são drogas baratas, essenciais, antigas e eficazes e com problemas de desabastecimento. As duas são hoje importadas pelo Ministério da Saúde, numa situação emergencial que já perdura algum tempo. É louvável esse esforço do ministério em resolver situações de emergência, mas quando as emergências

do tratamento.

Para não ficar restrito somente às drogas para pacientes com câncer, há o caso da penicilina, fundamental para o tratamento de doença que já foi fatal como a sífilis. Qual o problema que faz a penicilina tornar-se uma droga cada vez mais difícil de ser encontrada? Ser barata, efetiva, antiga, bem conhecida e com poucos efeitos colaterais.

Alguns pontos positivos podem ser destacados. A Anvisa acatou algumas sugestões de um grupo de trabalho liderado pelo Inca e hoje os laboratórios são obrigados a informar com antecedência de um ano sobre a suspensão da comercialização de medicamentos e informar por qual razão o medicamento está sendo suspenso, dando algum tempo para que se trace uma estratégia para lidar com a situação. Observa-se que a maioria das suspensões de comercialização ocorre por falta de interesse econômico. Um laboratório está registrando uma versão da L-asparaginase para ser comercializada no Brasil, todavia, nada nos garante que será dada prioridade a esse registro.

Lamentavelmente, outras sugestões, como a produção de medicamentos essenciais por laboratórios públicos nacionais e regimes diferenciados de tributação e agilidade no licenciamento de medicamentos essenciais não prosperaram. Enquanto transitam

https://www1.folha.uol.com.br/opiniao/2016/12/1840843-tratamentos-adequad

BELINDA PINTO SIMÕES, CLAUDIO DE CASTRO JR., NELSON HAMERSCHLAK

Tratamentos adequados e preços justos

13/12/2016 02h00

Compartilhar 101 OUVIR O TEXTO Mais opções

PUBLICIDADE

Observamos nos últimos 20 anos uma revolução no tratamento das doenças do sangue. Novos medicamentos aumentam a sobrevida de nossos pacientes, curam doenças antes incuráveis, postergam as recidivas, transformam enfermidades fatais em moléstias crônicas.

Duas drogas inauguraram esta nova era: o Mesilato

REV BRAS HEMATOL HEMOTER. 2017;39(1):1–3

Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia
Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy

www.rbhh.org

Editorial

Paradoxes of hematology: When the old disappears and the new does not arrive

Angelo Maiolino[a,b], *Belinda Pinto Simões*[c,d,*], *Claudio Galvão de Castro Junior*[e,f], *Dimas Tadeu Covas*[g], *Gustavo dos Santos Fernandes*[h], *Nelson Hamerschlak*[i,j,k], *Teresa Cristina Cardoso Fonseca*[e], *Vergilio Colturato*[c]

[a] Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), Comitê de Mieloma Múltiplo, Brazil
[b] International Myeloma Foundation-Latin America (IMF), Brazil
[c] Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO), Brazil
[d] Latin American Bone Marrow Transplant Association (LABMT), Brazil
[e] Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE), Brazil
[f] Santa Casa de Porto Alegre, Unidade de Hematologia/Oncologia Pediátrica, Porto Alegre, RS, Brazil
[g] Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), Brazil
[h] Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), Brazil
[i] Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina, São Paulo, SP, Brazil
[j] Hospital Israelita Albert Einstein, Programa de Hematologia e Transplante de Medula Óssea, São Paulo, SP, Brazil
[k] Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE), Brazil

Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.39 no.1 São Paulo Jan./Mar. 2017

https://www1.folha.uol.com.br/cotidiano/2017/07/1899515-baixos-precos-faze

Vera Maria, 56, que tem um linfoma e ficou seis meses sem um medicamento, que foi descontinuado

CLÁUDIA COLLUCCI
RAPHAEL HERNANDES
DE SÃO PAULO

08/07/2017 02h00 - Atualizado em 10/07/2017 às 18h22

Compartilhar 4,8 mil OUVIR O TEXTO Mais opções

Por falta de interesse comercial, laboratórios farmacêuticos têm retirado do mercado medicamentos antigos e baratos, alguns deles essenciais e sem substitutos.

Das 1.748 drogas canceladas entre maio de 2014 e junho de 2017, 63% foram por motivação comercial, segundo levantamento feito pela **Folha** no site da Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

As outras razões (37%) se referem a mudanças no local de fabricação, problemas com o princípio ativo da droga, entre outras. Quase um quinto (17%) dos cancelamentos foi reativado depois.

A indústria deve informar a interrupção à Anvisa com, no mínimo, seis meses de antecedência –se a droga não tiver substituto, o aviso deve ocorrer um ano antes.

Decisão no fim do governo Temer gera desabastecimento de drogas contra tumores raros

Sem aviso prévio, responsabilidade de compra dos remédios foi passada aos hospitais do SUS

4

21.jan.2019 às 8h00

"Muita gente nem recebeu o comunicado oficial, ficou sabendo pelas comunidades médicas. Mesmo que hospitais queiram comprar neste momento, tem a burocracia envolvida na importação, que pode levar seis meses", explica Cláudio Galvão de Castro Júnior, presidente da Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica.

Segundo Leonardo Vilela, presidente do Conass (Conselho Nacional de Secretários de Saúde), a mudança abrupta não permite que os hospitais, especialmente os públicos, façam a reposição imediata.

Ainda em dezembro, no dia 20, Vilela encaminhou um ofício ao Ministério da Saúde sugerindo que a pasta estabelecesse um cronograma de transição, mas não teve resposta nem da gestão anterior e nem da atual.

"É uma situação muito preocupante, pegou todo mundo de surpresa. Isso foi feito de forma brusca unilateral, sem nenhum diálogo", diz ele.

Qual o Cenário Hoje?

- Drogas como Actinomicina, Bleomicina e Carmustina em desabastecimento completo;
- Desabastecimentos intermitentes de Mitoxantrona e Daunorrubicina;
- Desabastecimento intermitente de Amicacina, Sulfa-Trimetroprin injetável; colírio de atropina, penicilina;
- Nenhum programa formal implantado para trabalhar com o desabastecimento;
- Risco constante a QUALQUER brasileiro, independente do status social e se usuário do sistema público ou privado.

The European study on centralisation of childhood cancer treatment

G. Gatta [a,*], L. Botta [a], H. Comber [b], N. Dimitrova [c], M.K. Leinonen [d], K. Pritchard-Jones [e], S. Siesling [f], A. Trama [a], L. Van Eycken [g], J.M. van der Zwan [f], O. Visser [f], T. Zagar [h], R. Capocaccia [i]

Outcome was significantly better when primary treatment was given in high-volume hospitals compared to low-volume hospitals for central nervous system tumours (relative risk [RR] = 0.71), haematologic tumours (RR = 0.74) and for all CC combined (RR = 0.83). ***Conclusion:*** Treatment centralisation is associated with survival benefits and should be further strengthened in these countries. New plans for centralisation should include ongoing evaluation.

G. Gatta et al. / European Journal of Cancer 115 (2019) 120–127

saude.empauta.com

Brasília, 06 de fevereiro de 2018
Correio Braziliense | BR
Ministério da Saúde

Carta aberta às autoridades da saúde

OPINIÃO

MERULA STEAGALL

» Dr. Dante Mário Langhi Jr, presidente da Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; Dr. Sergio Daniel Simon, Presidente da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica; Dr. Vergilio Colturato, presidente da Sociedade Brasileira de Transplantes de Medula Óssea; Dra .Belinda Simões, vice-presidente da Sociedade Brasileira de Transplantes de Medula Óssea; Dr. Angelo Maiolino, diiretor de Comunicação da Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; Dr. Nelson Hamerschlak, presidente eleito da Sociedade Brasileira de Transplantes de Medula Óssea; Dra. Teresa Cristina Cardoso Fonseca, presidente da Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica; e Dr. Cláudio Galvão de Castro Jr., ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica.

fabricação. O número de medicamentos essenciais em desabastecimento intermitente ou contínuo só aumenta e citamos alguns:

» Clorambucil, melfalano endovenoso e oral importantes no tratamento da leucemia linfocítica crônica, do mieloma múltiplo e realização de transplantes de medula óssea;

» Bleomicina, fundamental no tratamento do linfoma de Hodgkin, desabastecida no mercado;

» Actinomicina-D, fora do mercado e essencial para o tratamento do tumor de Wilms e de sarcomas;

» Carmustina com registro suspenso, impossibilitando seu uso num dos melhores esquemas de condicionamento em transplante de medula óssea para os linfomas;

Quais seriam nossos problemas Hoje?

- O câncer infanto-juvenil fica em segundo plano ou praticamente ausente das políticas públicas;
- Em março de 2019 fizemos uma reunião com o Ministro da Saúde;
- Em agosto de 2019 foi lançada a Frente Parlamentar de Combate ao Câncer Infantil;

Propostas ao Ministério da Saúde

- Tratar o desabastecimento de medicamentos essenciais como uma emergência nacional, envolvendo o Ministério da Saúde, ANVISA, Ministério da Economia, Sociedades Médicas, representantes das indústrias farmacêuticas, representantes do legislativo e judiciário para a solução definitiva do desabastecimento.
- Quando da necessidade de importar emergencialmente medicamentos, observar, antes de tudo, a qualidade do produto importado;

Propostas ao Ministério da Saúde

- Reconhecer o câncer infanto-juvenil uma prioridade de saúde, adequando a legislação, para que a mesma inclua as particularidades desse grupo de pacientes, criando caminhos adequados para encaminhar os pacientes aos centros de tratamento com maior expertise, estabelecendo prazos adequados para o diagnóstico e início do atendimento;
- Estimular as campanhas de diagnóstico precoce, para que tanto a população em geral, quanto os serviços de atendimento primários sejam adequadamente instruídos para reconhecer os sinais e sintomas do câncer infanto-juvenil;

Propostas ao Ministério da Saúde

- Apoiar os protocolos de tratamento desses pacientes desenvolvidos nacionalmente e direcionar todos os pacientes com menos de 18 anos aos centros especializados;
- Adequar a remuneração dos centros tratamento uma vez que o câncer infantil requer longos e complexos tratamentos;
- Apoiar a realização de estudos epidemiológicos que possam avaliar, de modo contínuo e mais célere, a sobrevida de nossos pacientes;

Propostas ao Ministério da Saúde

- Avaliar a incorporação de novos tratamentos nessa faixa etária de forma diferenciada, havendo voz das sociedades médico científicas nas discussões, tornando-as técnicas e fazendo com que as incorporações levem em conta tanto o custo, quanto a efetividade do tratamento. A informação de qualidade é um dos caminhos para evitar a crescente judicialização de nossa medicina.
- Apesar do relativo alto custo, medicamentos como rituximabe, blinatumomabe, brentuximabe, larotrectinibe, inotuzimabe, mifamurtide e dinotuximabe podem trazer grandes benefícios a grupos selecionados, realmente mudando o desfecho do tratamento.

Conclusões

- É necessária a união de todas as entidades e do poder público para melhorarmos ainda mais nossos índices de cura;
- A maioria das ações propostas requer movimentos políticos e muitas enfrentarão resistência.

Conclusões

A implementação de algumas ou de todas as propostas resultará certamente em:

- Melhora do índices de cura e da qualidade de atendimento
- Otimização no uso e possível ECONOMIA de verbas públicas

The man who cured childhood leukemia

A trailblazing oncologist who took on childhood leukemia by introducing combination chemotherapy — in which anticancer drugs are given simultaneously rather than singly — retired in September after 50 years at MD Anderson.

BY RONDA WENDLER

781 467 20

Legendary oncologist Emil J Freireich, M.D. Photo: Wyatt McSpadden

"Cancer will always be around, but every day we're curing more and more patients who live a long time and do great things after their disease."
Emil J Freireich, M.D.

Muito obrigado

Cláudio Galvão de Castro Jr

claudio.castro@santacasa.org.br

claudio.junior1967@gmail.com