

Fernando Alves Jota

**Produção nacional de medicamentos antineoplásicos por um
laboratório oficial, uma proposta estratégica.**

Rio de Janeiro

2013

Fernando Alves Jota

Produção nacional de medicamentos antineoplásicos por um laboratório oficial, uma proposta estratégica.

Dissertação apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ

Orientador: Prof. Dr. Jorge Carlos Santos da Costa

Rio de Janeiro

2013

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

J85p

Jota, Fernando Alves

Produção nacional de medicamentos antineoplásicos por um laboratório oficial, uma proposta estratégica. / Fernando Alves Jota – Rio de Janeiro, 2013.

xviii, 108f. : il.; tab; 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Carlos Santos da Costa

Dissertação (mestrado) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-Graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, 2013.

Bibliografia: f. 85-102

1.Câncer. 2. Antineoplásicos. 3. Estimativas de Câncer. I. Título

CDD 615.1

Fernando Alves Jota

Produção nacional de medicamentos antineoplásicos por um laboratório oficial, uma proposta estratégica.

Dissertação apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos – Fundação Oswaldo Cruz

Aprovada em 28 de Fevereiro de 2013.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Jorge Carlos Santos da Costa
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ (Presidente da Banca)

Prof. Dr. Fernando Medina
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

Prof. Dr. Paulo Sérgio Bergo de Lacerda
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

Prof. Dr^a. Gabriela Maria Amorim Padilha
Vice-Presidência de Produção e Inovação em Saúde – FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2013

DEDICATÓRIA

Aos meus pais pelo amor e dedicação incondicional.

Aos meus irmãos pelo carinho e todo apoio.

A minha noiva Aline que sempre esteve comigo
dedicando tempo, amor e amizade.

AGRADECIMENTOS

À minha noiva Aline Fonseca Pereira de Souza, pelo apoio e paciência durante todos esses anos juntos.

Aos meus pais por sempre acreditarem em mim independente de qualquer coisa.

À Ranbaxy Farmacêutica pela flexibilidade nos meus horários durante o primeiro ano do mestrado.

Ao Laboratório Farmacêutico da Marinha por permitir que eu continuasse no mestrado e por acreditar no meu trabalho.

Ao meu cunhado Diego Fonseca Pereira de Souza pela ajuda na formatação da dissertação.

À Yasmin, Camila e Leila da empresa Mello & Veras, pela ajuda na elaboração das plantas de fabricação de antineoplásicos.

Ao meu orientador Jorge Carlos Santos da Costa, pela orientação e pelos conselhos durante o mestrado.

Quanto mais nos elevamos, menores parecemos aos olhos daqueles que não sabem voar.

Friedrich Nietzsche

RESUMO

O câncer é um distúrbio celular marcado por alterações no processo de duplicação do DNA, resultando em proliferação celular alterada, de forma desordenada. Qualquer que seja a causa do câncer este é basicamente uma doença celular caracterizada por um desvio dos mecanismos de controle das células. O câncer é um importante problema de saúde pública em países em desenvolvimento e desenvolvidos, sendo responsável por mais de seis milhões de mortes a cada ano, o que representa cerca de 12% de todas as causas de morte em todo o mundo. Embora as maiores taxas de incidência de câncer sejam encontradas em países desenvolvidos, dos dez milhões de casos novos anuais de câncer, cinco milhões e meio são diagnosticados nos países em desenvolvimento. No Brasil as estimativas apontam que em 2011 ocorreram 489.270 novos casos de câncer. Os tipos mais incidentes, à exceção do câncer de pele não melanoma, foram os cânceres de próstata e de pulmão no sexo masculino e os cânceres de mama e do colo do útero no sexo feminino. Neste cenário, este trabalho tem como objetivo fazer um levantamento geral dos gastos públicos com medicamentos antineoplásicos, a fim de se avaliar a necessidade de fabricação nacional por um laboratório oficial dos medicamentos em questão, visando a redução dos gastos públicos, ampliação da assistência farmacêutica, elucidação dos medicamentos estratégicos, evitando assim o desabastecimento e identificação dos principais fármacos/medicamentos para serem incorporados a produção pública. Após levantamento mercadológico e avaliação das necessidades do SUS, foram selecionados quatorze medicamentos antineoplásicos para produção nacional por um laboratório oficial, são eles: hidroxiuréia, capecitabina, citrato de tamoxifeno, acetato de megestrol, clorambucila, ciclofosfamida, tioguanina, mesilato de imatinibe, mercaptopurina, anastrozol, cloridrato de erlotinibe, bicalutamida, melfalana e metotrexato. Através de levantamento mercadológico e das necessidades do SUS no fornecimento de medicamentos antineoplásicos, sugere-se que a fabricação nacional por um laboratório oficial de tais medicamentos, poderia suprir as necessidades do SUS, evitando assim o desabastecimento do mercado público nacional de medicamentos antineoplásicos, garantindo o acesso de tais medicamentos à população, além da consolidação dessas classes terapêuticas nos laboratórios oficiais.

Palavras-chave: Câncer. Antineoplásicos. Estimativas de câncer.

ABSTRACT

Cancer is a disorder characterized by cellular changes in the process of DNA replication, resulting in altered cell proliferation, in a disorderly way. Whatever the cause of this cancer cell is primarily a disease characterized by a deviation of the control mechanisms of cells. Cancer is a major public health problem in developed and developing countries, accounting for more than six million deaths each year, which represents about 12% of all causes of death worldwide. Although the highest incidence rates of cancer were found in developed countries, the ten million new cases of cancer annually, five and a half million are diagnosed in developing countries. In Brazil, estimates that in 2011 occurred 489,270 new cases of cancer. The most incidents, with the exception of nonmelanoma skin cancer, was prostate cancers and lung cancer in males and breast and cervical cancer in females. In this scenario, this paper aims to make a general survey of public spending with anticancer drugs, in order to evaluate the need for national manufacturing by an official laboratory of the drugs in question, in order to reduce public spending, expansion of pharmaceutical care, elucidation of strategic drugs, avoiding the shortage and identification of drugs for incorporation in public production. After marketing survey and needs assessment of SUS, fourteen anticancer drugs were selected for national production by an official laboratory, they are: hydroxyurea, capecitabine, tamoxifen citrate, megestrol acetate, chlorambucil, cyclophosphamide, thioguanine, imatinib mesylate, mercaptopurine, anastrozole, erlotinib hydrochloride, bicalutamide, melphalan and methotrexate. Through marketing survey, as well as a needs assessment of SUS in delivering anticancer drugs, suggests that the national manufacturing by an official laboratory of such drugs could supply the needs of SUS, avoiding the shortage of public market of anticancer drugs, ensuring access to such medicines to the population, and the consolidation of these therapeutic classes in official laboratories.

Keywords: Cancer. Anticancer drugs. Cancer estimates

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Desenho esquemático mostrando algumas diferenças entre o tumor benigno e os tumores malignos.....	14
Figura 2 –	Estrutura química da hidroxiuréia.....	36
Figura 3 –	Síntese da hidroxiuréia.....	37
Figura 4 –	Registros na ANVISA de Hidroxiuréia.....	38
Figura 5 –	Estrutura química da capecitabina.....	39
Figura 6 –	Síntese da capecitabina.....	40
Figura 7 –	Registros na ANVISA de capecitabina.....	42
Figura 8 –	Estrutura química do anastrozol.....	43
Figura 9 –	Síntese do anastrozol.....	43
Figura 10 –	Registros na ANVISA de anastrozol.....	45
Figura 11 –	Estrutura química da bicalutamida.....	45
Figura 12 –	Síntese da bicalutamida.....	46
Figura 13 –	Registros na ANVISA de bicalutamida.....	48
Figura 14 –	Estrutura química do cloridrato de erlotinibe.....	49
Figura 15 –	Síntese do cloridrato de erlotinibe.....	50

Figura 16 – Registros na ANVISA de cloridrato de erlotinibe.....	52
Figura 17 – Estrutura química do acetato de megestrol.....	53
Figura 18 – Síntese do acetato de megestrol.....	53
Figura 19 – Registros na ANVISA de acetato de megestrol.....	56
Figura 20 – Fórmula estrutural da mercaptopurina.....	57
Figura 21 – Síntese do acetato de mercaptopurina.....	58
Figura 22 – Registros na ANVISA de mercaptopurina.....	59
Figura 23 – Fórmula estrutural do imatinibe.....	59
Figura 24 – Síntese do mesilato de imatinibe.....	60
Figura 25 – Registros na ANVISA de mesilato de imatinibe.....	62
Figura 26 – Arquitetura de parceria para o desenvolvimento/produção do Imatinibe, formalizada como PDP em 2012.....	63
Figura 27 – Fórmula estrutural da Ciclofosfamida.....	64
Figura 28 – Síntese da Ciclofosfamida.....	64
Figura 29 – Registros na ANVISA de Ciclofosfamida.....	66
Figura 30 – Fórmula estrutural da Clorambucila.....	66
Figura 31 – Síntese da Clorambucila.....	67
Figura 32 – Registros na ANVISA de Clorambucila.....	68

Figura 33 – Fórmula estrutural da Melfalana.....	69
Figura 34 – Síntese da Melfalana.....	70
Figura 35 – Registros na ANVISA de Melfalana.....	71
Figura 36 – Fórmula estrutural do Metotrexato.....	72
Figura 37 – Síntese do Metotrexato.....	73
Figura 38 – Registros na ANVISA de Metotrexato.....	74
Figura 39 – Fórmula estrutural do Tamoxifeno.....	76
Figura 40 – Síntese do Tamoxifeno.....	77
Figura 41 – Registros na ANVISA de Tamoxifeno.....	79
Figura 42 – Fórmula estrutural da Tioguanina.....	80
Figura 43 – Síntese da Tioguanina.....	80
Figura 44 – Registros na ANVISA de Tioguanina.....	81

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Estimativas para o ano 2010 das taxas brutas de incidência por 100 mil e de números de casos novos por câncer, em homens, segundo localização primária.....	19
Tabela 2 –	Estimativas para o ano 2010 das taxas brutas de incidência por 100 mil e de números de casos novos por câncer, em mulheres, segundo localização primária.....	19
Tabela 3 –	Gastos do MS com Hidroxiuréia 500mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.....	38
Tabela 4 –	Gastos do MS com Capecitabina 150mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.....	41
Tabela 5 –	Gastos do MS com Capecitabina 500mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.....	42
Tabela 6 –	Gastos do MS com Anastrozol 1mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.....	44
Tabela 7 –	Gastos do MS com Bicalutamida 50mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.....	48
Tabela 8 –	Gastos do MS com cloridrato de erlotinibe 25mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.....	51
Tabela 9 –	Gastos do MS com cloridrato de erlotinibe 100mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.....	51
Tabela 10 –	Gastos do MS com cloridrato de erlotinibe 150mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.....	52
Tabela 11 –	Gastos do MS com Acetato de megestrol 160mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.....	56
Tabela 12 –	Gastos do MS com Mercaptopurina nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.....	58
Tabela 13 –	Gastos do MS com Mesilato de imatinibe 100mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.....	61
Tabela 14 –	Gastos do MS com Mesilato de imatinibe 400mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.....	62
Tabela 15 –	Gastos do MS com Ciclofosfamida 50mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.....	65

Tabela 16 –	Gastos do MS com Clorambucila 2mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.....	68
Tabela 17 –	Gastos do MS com Melfalana 2mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.....	71
Tabela 18 –	Gastos do MS com Metotrexato 2,5mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.....	75
Tabela 19 –	Gastos do MS com citrato de tamoxifeno 10mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.....	78
Tabela 20 –	Gastos do MS com citrato de tamoxifeno 20mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.....	78
Tabela 21 –	Gastos do MS com Tioguanina 40mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.....	81

LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS E SIGLAS

® –	Marca registrada
5'-DFCR –	5'-deoxi-5-fluorocitidina
5'-DFUR –	5'-deoxi-5-fluorouridina
5-FU –	Fluorouracil
6-MMP –	6-metilmercaptapurina
6-MP –	6-mercaptapurina
6-TGN –	6-tioguanina
AIDS –	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ANVISA –	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CBPF –	Certificado de Boas Práticas de Fabricação
CIS –	Complexo Industrial da Saúde
DNA –	Ácido desoxirribonucléico
EGFR –	Receptor de Fator de Crescimento Epitelial
FBAL –	Fluorobeta-alanina
IARC –	Agência Internacional para Pesquisa em Câncer
IFA –	Insumo Farmacêutico Ativo
INCA –	Instituto Nacional de Câncer
ISO –	International Standard Organization
LFM –	Laboratório Farmacêutico da Marinha
LLA –	Leucemia Linfoblástica Aguda
MS –	Ministério da Saúde
NCI –	National Cancer Institute
NO –	Óxido Nítrico

OMS –	Organização Mundial de Saúde
PDP –	Parceria para o Desenvolvimento Produtivo
PROCIS –	Programa para o Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde
RDC –	Resolução da Diretoria Colegiada
RENAME –	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RNA –	Ácido ribonucléico
SUS –	Sistema Único de Saúde
TIMP –	Monofosfato 6-Tioinosina
TPMT –	Tiopurina metiltransferase
WHO –	World Health Organization

SUMÁRIO

1 –	INTRODUÇÃO	13
1.1 –	O câncer	13
1.2 –	Estimativas de câncer	17
1.3 –	Medicamentos antineoplásicos	20
2 –	OBJETIVO	24
2.1 –	Objetivos gerais	24
2.2 –	Objetivos específicos	24
3 –	METODOLOGIA	25
4 –	DESENVOLVIMENTO	27
4.1 –	Produtos estratégicos	28
4.2 –	Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP)	29
4.3 –	Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM)	31
4.4 –	Projeto Conceitual da planta fabril de medicamentos antineoplásicos	33
5 –	RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
5.1 –	Hidroxiuréia	36
5.2 –	Capecitabina	39
5.3 –	Anastrozol	42
5.4 –	Bicalutamida	45
5.5 –	Cloridrato de erlotinibe	49
5.6 –	Acetato de megestrol	52
5.7 –	Mercaptopurina	57
5.8 –	Mesilato de imatinibe	59
5.9 –	Ciclofosfamida	63

5.10 –	Clorambucila.....	66
5.11 –	Melfalana.....	69
5.12 –	Metotrexato.....	71
5.13 –	Citrato de tamoxifeno.....	75
5.14 –	Tioguanina.....	80
6 –	CONCLUSÃO.....	84
7 –	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	85

1. INTRODUÇÃO

O câncer é um distúrbio celular marcado por alterações no processo de duplicação do DNA (ácido desoxirribonucléico), resultando em proliferação celular alterada, de forma desordenada. Qualquer que seja a causa do câncer este é basicamente uma doença celular caracterizada por um desvio dos mecanismos de controle das células (BONASSA & SANTANA, 2005).

O câncer é um importante problema de saúde pública em países em desenvolvimento e desenvolvidos, sendo responsável por mais de seis milhões de mortes a cada ano, o que representa cerca de 12% de todas as causas de morte em todo o mundo. Embora as maiores taxas de incidência de câncer sejam encontradas em países desenvolvidos, dos dez milhões de casos novos anuais de câncer, cinco milhões e meio são diagnosticados nos países em desenvolvimento (WHO, 2002).

No Brasil as estimativas apontam que em 2011 ocorram 489.270 novos casos de câncer. Os tipos mais incidentes, à exceção do câncer de pele não melanoma, serão os cânceres de próstata e de pulmão no sexo masculino e os cânceres de mama e do colo do útero no sexo feminino (INCA, 2009).

1.1 O câncer

O câncer é basicamente uma doença de células, caracterizada por um desvio nos mecanismos de controle que dirigem a proliferação e a diferenciação das células. As células que sofrem transformação neoplásica geralmente expressam antígenos de superfície celular que parecem ser do tipo fetal normal; além disso, podem apresentar outros sinais de imaturidade, aparente anormalidades cromossômicas qualitativas e quantitativas, incluindo diversas translocações e o aparecimento de seqüências gênicas amplificadas. Essas células proliferam excessivamente e formam tumores locais, que podem comprimir ou invadir estruturas adjacentes normais (Figura 1). Existe uma pequena subpopulação de células no interior do tumor, que podem ser descritas como células-tronco tumorais.

Essas células retêm a capacidade de sofrer ciclos repetidos de proliferação, podendo migrar para locais distantes no corpo, a fim de colonizar vários órgãos através do processo denominado metástase. Por conseguinte, essas células-tronco tumorais podem apresentar capacidade clonogênica ou de formação de colônias. Com frequência, as células-tronco tumorais apresentam anormalidades cromossômicas que refletem sua instabilidade genética, resultando em seleção progressiva de subclones que podem sobreviver com mais facilidade no ambiente multicelular do hospedeiro. Essa progressão neoplásica é acompanhada de anormalidades quantitativas em diversas vias metabólicas e componentes celulares. Os processos invasivos e metastáticos, bem como uma série de anormalidades metabólicas decorrentes do câncer, provocam doença e morte eventual do paciente, a não ser que a neoplasia possa ser erradicada com tratamento (KATZUNG, 2006).

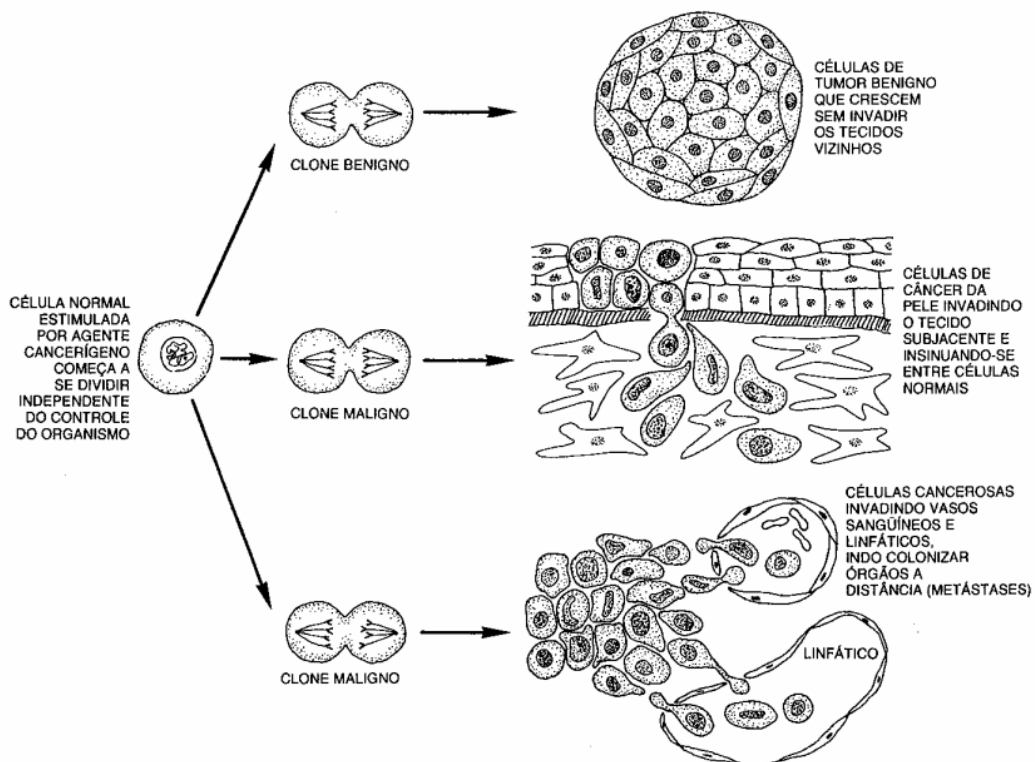


Figura 1: Desenho esquemático mostrando algumas diferenças entre o tumor benigno e os tumores malignos. Fonte: (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2000)

O processo de carcinogênese em geral dá-se lentamente, podendo muitas vezes levar vários anos para que uma célula cancerosa dê origem a um tumor detectável. Esse processo passa por vários estágios antes de chegar ao tumor propriamente dito (INCA, 2011; MURAD & KATZ, 1996):

- Estágio de iniciação: É o primeiro estágio da carcinogênese. Nesse estágio as células sofrem o efeito de um agente carcinogênico, ou seja, um agente oncoiniciador, provocando modificações em alguns de seus genes. Neste estágio as células encontram-se geneticamente alteradas, mas ainda não é possível detectar um tumor clinicamente.
- Estágio de promoção: Essas células geneticamente alteradas sofrem o efeito dos agentes cancerígenos, conhecidos como oncopromotores. A célula é então transformada em célula maligna, de forma lenta e gradual. Muitas das vezes é necessário um longo e continuado contato com o agente cancerígeno promotor para que ocorra essa transformação. Na maioria das vezes, a suspensão desse contato interrompe o processo nesse estágio.
- Estágio de progressão: Esse é o terceiro e último estágio, e é caracterizado pela multiplicação descontrolada das células, sendo muitas das vezes um processo irreversível. O câncer já está instalado, evoluindo até o surgimento das primeiras manifestações clínicas da doença (MURAD & KATZ, 1996).

Os fatores que promovem a iniciação ou progressão da carcinogênese são conhecidos como carcinógenos. O fumo por exemplo, é considerado um carcinógeno completo, pois possui componentes que atuam nos três estágios da carcinogênese (MURAD & KATZ, 1996).

A classificação do câncer se dá de acordo com o tipo de célula normal que o originou, e não de acordo com os tecidos para os quais se espalhou. Esse tipo de classificação é conhecida como classificação primária. Pelo que se sabe sobre classificação primária do câncer, quase todos os tipos podem ser classificados em um dos seguintes grupos (INCA, 2011; MURAD & KATZ, 1996):

- Carcinomas: São os tipos mais comuns de câncer, originando-se de células que revestem o corpo, incluindo a pele e uma série de revestimentos internos, como os da boca, garganta, brônquios, esôfago, estômago, bexiga, intestino, útero e ovários, próstata, e os revestimentos dos dutos mamários e pâncreas. Há também os carcinosarcomas, tumores geralmente de alta malignidade, derivados de dois tipos de tecidos

embrionários e os teratomas, derivados de três tipos de tecidos embrionários.

- **Sarcomas:** Ao contrário dos carcinomas, os sarcomas não são originados dos tecidos de revestimentos, e sim dos tecidos de suporte, tais como ossos, músculo, tecido gorduroso e tecido fibroso de reforço, encontrados na maior parte do corpo.
- **Leucemia:** Este câncer origina-se de células da medula óssea que produzem as células sanguíneas brancas. Na leucemia ocorre uma concentração muito elevada de glóbulos brancos, causando alguns problemas nos quais as células anormais não funcionam apropriadamente, além de retringirem o espaço da medula óssea para que novas células sejam produzidas.
- **Linfomas:** São originados de células conhecidas como linfócitos, encontradas em todo o organismo, particularmente em glândulas linfáticas e sangue. Os linfomas são divididos em Hodkin e não-Hodkin, de acordo com o tipo de célula afetada.
- **Melanomas:** Tem origem nas células da pele que produzem pigmento, conhecidas como melanócitos.
- **Mielomas:** Tem origem nas células plasmáticas da medula óssea que produzem os anticorpos.
- **Gliomas:** Originam-se a partir de células do tecido de suporte cerebral ou da medula espinhal.
- **Neuroblastomas:** Tumor geralmente pediátrico, derivado de células malignas embrionárias advindas de células neuronais primordiais, desde gânglios simpáticos até medula adrenal.
- **Tumores das células germinativas:** Desenvolvem-se a partir de células dos testículos ou dos ovários, responsáveis pela produção de esperma e óvulos. (INCA, 2011; MURAD & KATZ, 1996).

1.2 Estimativas de câncer

Um recente relatório publicado pela Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC/OMS) mostrou que o impacto global do câncer mais que dobrou em 30 anos. Em 2008, estimou-se que, ocorreriam cerca de 12 milhões de casos novos de câncer e 7 milhões de óbitos. O contínuo crescimento populacional, bem como seu envelhecimento, afetará de forma significativa o impacto do câncer no mundo. Esse impacto recairá principalmente sobre os países de médio e baixo desenvolvimento. A IARC/OMS estimou que, em 2008, metade dos casos novos e cerca de dois terços dos óbitos por câncer ocorrerão nessas localidades (WHO, 2008).

Nesse cenário, torna-se fundamental que os recursos e esforços sejam direcionados no sentido de orientar as estratégias de prevenção e controle de câncer. O estabelecimento de medidas efetivas para o controle do câncer pressupõe informações de qualidade sobre a distribuição de incidência e mortalidade, possibilitando assim melhor compreensão sobre a doença e seus determinantes; formulação de hipóteses causais; avaliação dos avanços tecnológicos aplicados à prevenção e tratamento, bem como a efetividade da atenção à saúde (INCA, 2009).

A utilização das informações sobre mortalidade, em função de sua abrangência e disponibilidade, tem sido utilizada para descrever a magnitude e o impacto do câncer. Essa estratégia, entretanto, não expressa a real compreensão da magnitude do problema, uma vez que existem diferenças importantes, entre os vários tipos de câncer, em função da letalidade e da sobrevivência. Para os tumores de maior letalidade, a mortalidade permite uma aproximação do que seria a incidência, o que não acontece com aqueles de melhor prognóstico, como é o caso dos tumores de pele não melanoma, mama feminina, colo do útero, cólon e reto, e próstata (INCA, 2009).

A IARC/OMS estimou que ocorreriam 12,4 milhões de casos novos e 7,6 milhões de óbitos por câncer no mundo em 2008. Destes, os mais incidentes foram o câncer de pulmão (1,52 milhões de casos novos), mama (1,29 milhões) e cólon e reto (1,15 milhões). O câncer de pulmão foi a principal causa de morte (1,31 milhões), devido ao mau prognóstico, seguido pelo câncer de estômago (780 mil óbitos) e pelo câncer de fígado (699 mil óbitos). Em 2008, para América do Sul,

Central e Caribe, estimou-se que haveriam cerca de um milhão de casos novos de câncer e 589 mil óbitos. O câncer de próstata foi o mais comum em homens, seguido por pulmão, estômago e cólon e reto. Nas mulheres, o mais frequente foi o câncer de mama, seguido do colo do útero, cólon e reto, estômago e pulmão (WHO, 2008).

No Brasil, as estimativas, para o ano de 2010, serão válidas também para o ano de 2011, e apontam para a ocorrência de 489.270 casos novos de câncer. Os tipos mais incidentes, à exceção do câncer de pele do tipo não melanoma, serão os cânceres de próstata e de pulmão no sexo masculino e os cânceres de mama e do colo do útero no sexo feminino, acompanhando o mesmo perfil da magnitude observada para a América Latina (INCA, 2009).

Em 2010, estimou-se que haveriam 236.240 casos novos para o sexo masculino e 253.030 para sexo feminino. Estima-se que o câncer de pele do tipo não melanoma (114 mil casos novos) será o mais incidente na população brasileira, seguido pelos tumores de próstata (52 mil), mama feminina (49 mil), cólon e reto (28 mil), pulmão (28 mil), estômago (21 mil) e colo do útero (18 mil). Os tumores mais incidentes para o sexo masculino (Tabela 1) serão devidos ao câncer de pele não melanoma (53 mil casos novos), próstata (52 mil), pulmão (18 mil), estômago (14 mil) e cólon e reto (13 mil). Para o sexo feminino (Tabela 2), destacam-se os tumores de pele não melanoma (60 mil casos novos), mama (49 mil), colo do útero (18 mil), cólon e reto (15 mil) e pulmão (10 mil) (INCA, 2009).

Tabela 1: Estimativas para o ano 2010 das taxas brutas de incidência por 100 mil e de números de casos novos por câncer, em homens, segundo localização primária

Localização Primária Neoplasia Maligna	Estimativa dos Casos Novos	
	Casos	Taxa Bruta
Próstata	52.350	53,84
Traquéia, Brônquio e Pulmão	17.800	18,37
Estômago	13.820	14,25
Cólon e Reto	13.310	13,73
Cavidade Oral	10.330	10,64
Esôfago	7.890	8,12
Leucemias	5.240	5,4
Pele Melanoma	2.960	3,04
Outras Localizações	59.130	61,01
Subtotal	182.830	188,66
Pele não Melanoma	53.410	55,12
Todas as Neoplasias	236.240	243,77

* Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10

Adaptado de INCA, 2009

Tabela 2: Estimativas para o ano 2010 das taxas brutas de incidência por 100 mil e de números de casos novos por câncer, em mulheres, segundo localização primária

Localização Primária Neoplasia Maligna	Estimativa dos Casos Novos	
	Casos	Taxa Bruta
Mama Feminina	49.240	49,27
Colo do Útero	18.430	18,47
Cólon e Reto	14.800	14,8
Traquéia, Brônquio e Pulmão	9.830	9,82
Estômago	7.680	7,7
Leucemias	4.340	4,33
Cavidade Oral	3.790	3,76
Pele Melanoma	2.970	2,92
Esôfago	2.740	2,69
Outras Localizações	78.770	78,83
Subtotal	192.590	192,74
Pele não Melanoma	60.440	60,51
Todas as Neoplasias	253.030	253,23

* Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10

Adaptado de INCA, 2009

Diante desse cenário, fica clara a necessidade de continuidade em investimentos no desenvolvimento de ações abrangentes para o controle do câncer, nos diferentes níveis de atuação, como: na promoção da saúde, na detecção precoce, na assistência aos pacientes, na vigilância, na formação de recursos humanos, na comunicação e mobilização social, na pesquisa e na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS).

1.3 Medicamentos antineoplásicos

Foi Paul Ehrlich, na virada do século 20 quem primeiro fez um esforço para desenvolver produtos químicos para curar o câncer. Ele criou o termo "quimioterapia." Depois que tumores transplantados de modelos animais foram desenvolvidos no início do século 20, (CLOWES & BAESLACK, 1905), os pesquisadores dedicaram a primeira metade do século para o estabelecimento de sistemas de rastreamento para prever com segurança a atividade antitumoral em humanos. No entanto, estes esforços foram em grande parte sem sucesso. Parte do problema foi a capacidade limitada para testar novos agentes em humanos. Dois eventos proveram otimismo sobre o futuro de drogas anticâncer: o uso de mostarda nitrogenada nos linfomas na universidade de Yale em 1943 (GOODMAN *et al.*, 1946) e Farber e colaboradores em 1948, que mostrou que os antagonistas de ácido fólico podem induzir temporariamente remissão na leucemia infantil.

Em 1955, essas descobertas levaram a um esforço da seleção nacional para desenvolver e testar drogas anticâncer. Então, o uso de quimioterapia, embora envolta em polêmica, começou de fato. O que faltava era a prova de que as drogas poderiam curar qualquer tipo de câncer, o que já era estabelecido para a cirurgia e a radioterapia. Grandes avanços vieram em meados dos anos 1960 com fortes evidências de que a leucemia infantil (FREI *et al.*, 1965) e a doença avançada Hodgkin em adultos (DeVITA *et al.*, 1965; DeVITA *et al.*, 1970) poderiam ser curadas através de combinações de quimioterápicos.

A prova da cura pela quimioterapia teve um efeito permissivo na utilização de drogas como um adjuvante para a cirurgia e para a radioterapia. Os médicos começaram a considerar o uso da quimioterapia. Em meados da década de 1970,

dois estudos de quimioterapia adjuvante no câncer de mama foram publicados: uma do NSABP, que testou uma única droga e foi relatado por Fisher e colaboradores em 1975, e um da Itália, que testou uma combinação de drogas e foi relatado por Bonadonna e colaboradores em 1976.

O último estudo avaliou um esquema de combinação (ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracil), desenvolvido pelo NCI (National Cancer Institute), mas foram realizadas sob contrato com o Milan Cancer Institute, apesar de haver grandes populações de pacientes com câncer de mama operável, nos Estados Unidos, o principal centro de estudos sobre o câncer no país não estava disposto a testar combinação de quimioterapia como adjuvante. Os resultados de ambos os estudos foram positivos, e a corrida estava lançada. Em 1991, graças à disponibilidade de vários agentes quimioterápicos eficazes e tratamentos hormonais, melhores ferramentas de diagnóstico para o diagnóstico precoce, e ensaios clínicos mais detalhados, a taxa de morte por câncer de mama começou a cair, uma tendência que continuou (BRAWLEY, 2012).

O diagnóstico precoce e a mastectomia junto com a terapia sistêmica reduziram em muito a morbidade associada ao tratamento do câncer de mama, com bons efeitos cosméticos. Tais avanços modificaram o cenário da guerra contra o câncer, "de apoio à investigação" para reduzir a incidência, a morbidade e a mortalidade por câncer. "

O sucesso do tratamento adjuvante do câncer da mama, por sua vez, teve um efeito permissivo na utilização de fármacos para o tratamento pós-operatório de outros tipos de cânceres, tais como o câncer colorretal. Como consequência do diagnóstico precoce, prevenção e tratamento adjuvante, a taxa de morte por câncer colorretal caiu 40% nas últimas quatro décadas (BRAWLEY, 2012).

Outra mudança paradigmática no tratamento do câncer ocorreu em 2006, quando Druker e colaboradores demonstraram a eficácia de um fármaco (imatinibe) que tinha como alvo unicamente a anormalidade molecular na leucemia mielóide crônica. Este trabalho provou que os tratamentos específicos nas anormalidades moleculares, que são exclusivas para certos tipos de câncer, poderiam convertê-los em doenças crônicas controláveis. Desde então, a quimioterapia tornou-se terapia-alvo, e a literatura tem sido dominada pela busca de drogas para inibir alvos moleculares únicos, com o recente sucesso no tratamento de alguns tumores muito

difíceis de tratar, como o melanoma (CHAPMAN *et al.*, 2011) e câncer de pulmão (KWAK *et al.*, 2010).

Até recentemente, o tratamento do câncer foi baseado em três componentes, cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Nos últimos 25 anos, a imunoterapia foi adicionado como um componente importante no tratamento do câncer. Os anticorpos foram primeiramente descritos nos estudos de 1880 e dominaram estudos de imunologia por quase cem anos, mas teve pouco efeito sobre o tratamento do câncer.

Em 1975, Köhler e Milstein desenvolveram métodos para produção de anticorpos por células de mieloma em cultura de fusão com células B normais a partir de ratos imunizados. A disponibilidade de grandes quantidades de anticorpos com uma especificidade única levou ao êxito do desenvolvimento de anticorpos terapêuticos para o câncer, a começar com a aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA) do rituximab para o tratamento de linfomas de células B em 1997 (MALONEY *et al.*, 1997), seguindo-se da aprovação de muitos outros anticorpos, a maioria dos quais atuam através da inibição de receptores do factor de crescimento na superfície das células cancerosas.

Os fármacos ideais contra o câncer devem erradicar as células cancerosas sem prejudicar os tecidos normais. Infelizmente, não existem, no momento atual, fármacos disponíveis que satisfaçam esse critério e o uso clínico dessas drogas exige que os benefícios sejam confrontados com a toxicidade à procura de um índice terapêutico favorável (KATZUNG, 2006).

Recentemente, foram desenvolvidas várias classes de fármacos que incluem inibidores da transdução de sinais, que atuam em vias de sinalização crítica, essenciais para o crescimento e a proliferação das células; inibidores dos microtúbulos, dirigidos contra o aparelho do fuso mitótico; agentes indutores da diferenciação, destinados a forçar as células neoplásicas, depois de um bloqueio de maturação, a formar células de estágio final, com pouca ou nenhuma potencialidade proliferativa; agentes antimetastáticos, destinados a comprometer as propriedades de superfície das células malignas, alterando, assim, seu potencial maligno e metastático; fármacos antiangiogênicos, destinados a inibir a formação da vasculatura do tumor; fármacos hipóxicos específicos para células-tronco tumorais, destinados a explorar a maior capacidade das reações redutoras nessas células que, em geral, são terapêuticamente resistentes; fármacos radiosensibilizantes

tumorais e radioprotetores dos tecidos normais, cujo o objetivo é aumentar a eficácia terapêutica da radioterapia; agentes citoprotetores, cuja finalidade é proteger certos tecidos normais contra os efeitos tóxicos da quimioterapia; e modificadores da resposta biológica, que alteram as relações metabólicas e imunológicas entre tumor e hospedeiro (KATZUNG, 2006).

2. OBJETIVO

2.1 Objetivos gerais

Este trabalho tem como objetivo fazer um levantamento geral dos gastos públicos com medicamentos antineoplásicos, a fim de se avaliar a necessidade de fabricação nacional por um laboratório oficial dos medicamentos em questão, visando a redução dos gastos públicos, ampliação da assistência farmacêutica, elucidação dos medicamentos estratégicos, evitando assim o desabastecimento e identificação dos principais fármacos/medicamentos para serem incorporados a produção pública. Adicionalmente avaliar a possibilidade também da produção local dos IFAs (Insumo Farmacêutico Ativo), discutindo e apresentando propostas de processo de síntese.

2.2 Objetivos específicos

- 1- Identificar quais medicamentos são responsáveis pelos maiores gastos públicos;
- 2- Identificar e sugerir medicamentos para produção pública por um laboratório oficial;
- 3- Identificar e sugerir a produção local de IFAs (Insumo Farmacêutico Ativo) de antineoplásicos;
- 4- Subsidiar o MS no incentivo a formalização de PDPs (Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo), envolvendo a produção verticalizada desses medicamentos;
- 5- Propor novos medicamentos estratégicos a serem inseridos na Portaria nº 1.284, de 26 de Maio de 2010;
- 6- Elaborar um projeto conceitual de construção de uma planta de fabricação de medicamentos antineoplásicos a ser construído em um laboratório oficial.

3. METODOLOGIA

A coleta bibliográfica foi realizada através da consulta ao Scirus (www.scirus.com), PubMed (www.pubmed.com) e Scielo (www.scielo.br), considerada como critério inicial para revisão bibliográfica. Optou-se por estas bases de dados por serem as mesmas umas das principais fontes de publicações científicas na atualidade e, a partir de seu sistema de busca, utilizou-se as palavras-chave "*cancer incidence*", "*cancer*", "*antineoplastic*", "*anticancer drugs*" e também "*cancer risk*" e "*Brazil*". Foram selecionados apenas os artigos nas línguas inglesa, portuguesa, francesa e espanhola publicados no período compreendido entre 01/01/00 e 31/01/13.

Foi realizada a leitura cuidadosa de todos os artigos selecionados, incluindo, neste estudo, aqueles que utilizaram métodos epidemiológicos na abordagem do risco de câncer no país.

Foram também incluídas publicações de órgãos oficiais, como INCA e OMS, sobre distribuição e frequência do câncer no âmbito nacional e internacional, assim como outros artigos originais restritos ou não ao intervalo pré-estabelecido de seleção dos demais, em decorrência de seu valor como referência histórica e/ou sua relevância no contexto apresentado.

Ademais, foram selecionadas publicações de órgão oficiais, como legislações e portarias que visam o incentivo à produção nacional de medicamentos, assim como o fortalecimento do complexo industrial de saúde (CIS).

O levantamento dos gastos públicos por ano e dos preços por unidade foram pesquisados pelo *comprasnet*, através do site www.comprasnet.gov.br, servindo de base para a elaboração das tabelas de gastos do MS nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.

Foram utilizados como critérios de inclusão, medicamentos sólidos orais, número de pacientes por ano tratados com o medicamento, inclusão do medicamento na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), assim como a inclusão do medicamento na Portaria nº 1.284, de 26 de Maio de 2010 e disponibilização do medicamento no mercado nacional, a fim de se evitar o desabastecimento do mercado nacional de tais medicamentos .

Foram utilizados como critérios de exclusão medicamentos de origem biotecnológica, devido ao seu alto grau de complexidade.

Foi feita a elaboração de um projeto conceitual da planta de fabricação de medicamentos antineoplásicos, para tanto foi utilizado o programa AutoCAD®.

4. DESENVOLVIMENTO

O governo brasileiro tem envidado esforços a fim de reduzir a dependência do mercado externo no fornecimento de medicamentos. Tal fato se consagra na criação do Programa para o Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (PROCIS) através da Portaria nº 506 de 21 de Março de 2012. Essa Portaria tem o objetivo de fortalecer os produtores públicos e a infraestrutura de produção e inovação em saúde do setor público.

Conforme o artigo 2º do PROCIS os objetivos do mesmo para o desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde são:

- apoiar a modernização e estruturação produtiva e gerencial;
- apoiar a qualificação da produção e manter vigente o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) emitido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);
- fortalecer as parcerias para o desenvolvimento produtivo visando desenvolver e absorver produtos estratégicos para o SUS;
- apoiar a qualificação da gestão com vistas a promover maior eficiência e efetividade;
- apoiar o desenvolvimento tecnológico e a transferência de tecnologias, estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS);
- manter o aproveitamento das complementariedades entre os laboratórios e respeitar as vocações e o perfil produtivo; e
- apoiar a infraestrutura pública de tecnologia e inovação para suporte à produção no país de produtos estratégicos para o SUS.

O Ministério da Saúde (MS) com a finalidade de liderar o processo de desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (CIS) publicou a Portaria nº 978, de 16 de Maio de 2008, atualizada pela Portaria nº 1.284, de 26 de Maio de 2010, que dispõe sobre a lista de produtos estratégicos, no âmbito do SUS, considerando a necessidade de internalizar e verticalizar o processo produtivo, garantir as atividades de assistência farmacêutica, imunização e assistência médica, independentemente, das oscilações do mercado internacional.

Seguindo os objetivos do Programa para o Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (PROCIS), observa-se a necessidade de se ter no Brasil um laboratório oficial que possua em sua linha de produção medicamentos antineoplásicos. Pois tais medicamentos são estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS), alguns inclusive estão na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME, 2010) e outros constam na lista de medicamentos da Portaria nº 1.284, de 26 de Maio de 2010.

4.1 Produtos estratégicos

Em 2008, o Ministério da Saúde publica a Portaria nº 978, que posteriormente foi alterada pela Portaria nº 1.284, de 26 de Maio de 2010, tais portarias visam estabelecer a lista de produtos estratégicos, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), com a finalidade de colaborar com o desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde.

Conforme esta mesma portaria, ocorrerá a revisão e atualização da lista de produtos estratégicos a cada dois anos ou a critério do Ministro da Saúde, poderão ser realizadas revisões e atualizações da lista de produtos estratégicos a qualquer tempo.

A lista de produtos estratégicos no âmbito do SUS, objetiva sinalizar para os principais agentes envolvidos com a estratégia de fomento do Complexo Industrial da Saúde, ou seja, produtores públicos e privados, agências reguladoras e de fomento, quais os produtos que devem ser objeto de iniciativas específicas voltadas para incremento da produção local, inovação transferência de tecnologia e mecanismos de regulação.

Tais produtos foram classificados em seis grandes grupos, sendo que os antineoplásicos foram enquadrados no grupo 3, que são de produtos para as doenças degenerativas, doenças mentais, produtos oncológicos, entre outros.

O cenário político atual é altamente favorável ao estabelecimento de parcerias com o objetivo de estimular a inovação e a produção nacional. O Plano Brasil Maior lançado recentemente tem, entre outras medidas, o aumento dos recursos para inovação, a criação de regimes especiais para agregação de valor e de tecnologias

em cadeias produtivas e a regulamentação de compras governamentais para estimular a produção e a inovação no país.

Um dos mais eficientes métodos de desenvolvimento de um medicamento é através de parcerias entre o setor público e o privado, como as Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), criada pela Portaria nº 837 de 18 de Abril de 2012 do Ministério da Saúde.

4.2 Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP)

A Portaria nº 837 de 18 de Abril de 2012 do Ministério da Saúde define as diretrizes e os critérios para o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP).

As PDP são parcerias realizadas entre instituições públicas e entidades privadas com vistas ao acesso a tecnologias prioritárias, à redução da vulnerabilidade do Sistema Único de Saúde (SUS) a longo prazo e à racionalização e redução de preços de produtos estratégicos para saúde, com o comprometimento de internalizar e desenvolver novas tecnologias estratégicas e de valor agregado elevado.

Os objetivos das PDP são:

I - racionalização do poder de compra do Estado, mediante a centralização seletiva dos gastos na área da saúde, com vistas à diminuição nos custos de aquisição do SUS e à viabilização da produção no país de produtos inovadores de alta essencialidade para a saúde, tendo como foco a melhoria do acesso da população a insumos estratégicos;

II - fomento ao desenvolvimento tecnológico conjunto e ao intercâmbio de conhecimentos para a inovação no âmbito dos produtores públicos e privados nacionais, tornando-os competitivos e capacitados a enfrentar a concorrência global em bases permanentes num contexto de incessante mudança tecnológica;

III - foco na fabricação local de produtos estratégicos para o SUS e de produtos de alto custo e/ou de grande impacto sanitário e social, aliando o pleno abastecimento e diminuição da vulnerabilidade do SUS com a ampliação da riqueza do País; e

IV - negociação de reduções significativas e progressivas de preços na medida em que a tecnologia é transferida e desenvolvida, conforme seja considerada estratégica para o SUS.

Segundo a Portaria nº 837 de 18 de Abril de 2012 do Ministério da Saúde, o prazo de vigência das PDP não deve exceder cinco anos, salvo nos casos em que o prazo do desenvolvimento tecnológico seja reconhecidamente superior ao limite estabelecido e que a PDP resulte na nacionalização de um produto de alta importância para o País.

Seguindo esse mesmo caminho, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) criou a Resolução RDC nº 50, de 13 de Setembro de 2012.

A Resolução RDC nº 50, de 13 de Setembro de 2012, dispõe sobre os procedimentos no âmbito da ANVISA para registro de produtos em processo de desenvolvimento ou de transferência de tecnologias objetos de Parcerias de Desenvolvimento Produtivo público-público ou público-privado de interesse do Sistema Único de Saúde.

Art.1º Fica instituído o Registro de Produtos em Processo de Desenvolvimento, observadas as condições, os critérios e as limitações definidas na presente Resolução.

Parágrafo único - Somente poderão obter o Registro previsto no caput deste artigo os medicamentos e produtos para saúde que sejam objeto de processos de desenvolvimento, inovação ou transferência de tecnologia avaliados pelo Ministério da Saúde, por meio da formalização de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo, que são parcerias realizadas entre instituições públicas e outras de mesma natureza ou ainda instituições públicas e empresas privadas com o objetivo de permitir o acesso a tecnologias prioritárias e a redução da vulnerabilidade do Sistema Único de Saúde (SUS), mediante o comprometimento de internalização da produção ou o desenvolvimento novas tecnologias estratégicas.

Concedido o registro do produto em processo de desenvolvimento, o respectivo Processo de Desenvolvimento Produtivo passará automaticamente a ser monitorado pela ANVISA.

Porém, segundo o artigo 125 da RDC nº 17/2010 devem ser utilizadas instalações segregadas e dedicadas para a produção de certos produtos altamente ativos como alguns antibióticos, certos hormônios e substâncias citotóxicas. Por

esse motivo, torna-se imprescindível a construção de uma planta fabril para a produção dedicada de medicamentos antineoplásicos em um laboratório oficial.

O laboratório oficial selecionado para a construção da planta fabril de medicamentos antineoplásicos foi o Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM), pois desde 2009, o LFM possui o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF), e foi o primeiro laboratório oficial a assinar um termo de Cooperação com o Ministério da Saúde por meio da sua Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, disponibilizando ao LFM o equivalente a R\$ 35 milhões, visando efetivar medidas para fortalecer a produção, modernizar e qualificar a planta produtiva do Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM), no âmbito do Programa para o Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (PROCIS), com vistas ao desenvolvimento e à produção de medicamentos estratégicos ao País (DOU nº101/2012).

4.3 Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM)

Os laboratórios oficiais, verdadeiro patrimônio nacional, devem atender às necessidades de medicamentos essenciais, especialmente os destinados à atenção básica, e suprir as demandas oriundas das esferas federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS), tendo papel importante em relação ao domínio tecnológico de processos de produção de medicamentos de interesse em saúde pública (BRASIL, 2001).

Nesse contexto encontra-se o Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM), que é uma Organização Militar da Marinha do Brasil. Com sede na cidade do Rio de Janeiro, criado pelo Decreto nº6.233, de 14 de novembro de 1906.

Desde 1973, as suas instalações encontram-se no bairro de Benfica, e as recentes alterações em sua regulamentação visam o perfeito atendimento e adequação às normas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Em 2003, com recursos oriundos do Ministério da Saúde, iniciou-se a construção de uma nova planta industrial para a produção de medicamentos, inaugurada em 2006, ano do centenário de fundação do LFM. A nova planta dispõe de modernas tecnologias e equipamentos, visando ao aumento da qualidade e da

capacidade de produção, ampliando o atendimento aos militares e suas famílias, assim como hospitais e Organizações Militares com serviços de saúde, além de órgãos públicos fora do âmbito da Marinha.

Em 2009, o Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM) foi agraciado com o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF), obtido junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio da Resolução nº 3.514/2009, publicada no Diário Oficial da União (D.O.U.) de 17 de agosto.

O Laboratório tem o propósito de contribuir para a eficácia do Sistema de Saúde da Marinha, no tocante à produção de especialidades químico-farmacêuticas, cumprindo a missão de atender à família naval e aos órgãos públicos, produzindo medicamentos com o objetivo de ajudar a suprir a necessidade nacional.

O LFM segue, também, a política nacional ditada pelo Ministério da Saúde. Os principais critérios de fabricação de medicamentos são: principais doenças; medicamentos mais caros; medicamentos estratégicos; medicamentos essenciais; e programas assistenciais.

Nesse centenário de existência, vem sempre se adequando para atender às necessidades de produção (treinamento de pessoal e controle de qualidade); evolução tecnológica; pesquisas; desenvolvimento; e cumprimento às exigências legais e sanitárias, hoje preconizadas pela ANVISA.

Em relação ao meio ambiente, o LFM cuida adequadamente dos efluentes (resíduos contaminantes gerados no processo produtivo) que são tratados antes de serem lançados na rede coletora.

Seus clientes são: Ministério da Saúde, Ministério da Defesa, Forças Armadas, Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, Hospitais Federais, Estaduais e Municipais, e Instituições sem fins lucrativos.

Porém, apesar da alta produtividade, o Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM) não possui uma planta de fabricação dedicada para a fabricação de medicamentos antineoplásicos.

Por essa razão, torna-se necessária a construção de uma planta fabril para a fabricação de tais medicamentos.

4.4 Projeto Conceitual da planta fabril de medicamentos antineoplásicos

Uma equipe multiprofissional foi reunida para a elaboração de um projeto conceitual de construção de uma planta fabril de medicamentos antineoplásicos, levando-se em consideração o risco ambiental que uma planta de tal magnitude poderia acarretar, assim como o perigo de contaminação do manipulador e do produto. Tal equipe contou com a colaboração de profissionais arquitetos, engenheiros, farmacêuticos e químicos.

Como o LFM já possui uma área onde pode abrigar a planta fabril, o projeto conceitual foi elaborado a fim de se aproveitar o tal espaço.

Para a construção de uma planta fabril de medicamentos antineoplásicos foi necessário a elaboração de um projeto conceitual, através do programa autocad®, ao qual detalha cada compartimento da planta fabril. Porém, foi necessário a elaboração de duas plantas fabris, pois de acordo com o artigo nº 125 da RDC nº 17/2010 devem ser utilizadas instalações segregadas e dedicadas para a produção individual de determinados hormônios e substâncias citotóxicas, a fim de se evitar contaminações cruzadas.

Portanto, como haverá a fabricação de medicamentos antineoplásicos citotóxicos e antineoplásicos hormonais, é indispensável a elaboração de dois projetos conceituais independentes, com sistema de ar, de pressão e sala de paramentação totalmente independentes entre si.

Tanto a planta de medicamentos antineoplásicos citotóxicos quanto a de medicamentos antineoplásicos hormonais possuem almoxarifados para IFAs; sala de pesagem, para pesagem de matéria-prima; sala de manipulação e de mistura, para a mistura da matéria-prima; sala de compressão, para comprimir os comprimidos; sala de encapsulamento, para encapsular a matéria-prima, no caso de cápsulas; sala de revestimento, para revestir os comprimidos, no caso de comprimidos revestidos; sala de lavagem, para a lavagem de utensílios sujos, sala de estoque de equipamentos limpos, para armazenagem dos utensílios e equipamentos após a lavagem; sala de controle em processo; sala de emblistagem, para emblistar os comprimidos e cápsulas; sala de embalagem, para embalar os comprimidos e cápsulas, entre outros. Cabe salientar que a entrada de matéria-prima e material de embalagem serão totalmente independentes entre si, assim

como a saída do produto acabado e dos resíduos de fabricação, evitando-se assim a contaminação cruzada. Toda a fábrica foi projetada para que haja o mínimo de contato do manipulador com o produto, a fim de se evitar tanto a contaminação do produto, quanto a contaminação do manipulador.

Haverá dois vestiários, um que será comum para as duas fábricas, onde o manipulador irá colocar a primeira paramentação, e o segundo vestiário, ao qual cada planta fabril terá um independente, onde o manipulador irá colocar a segunda paramentação, que será adequada a fim de se evitar a contaminação do manipulador, assim como a contaminação do produto. O segundo vestiário terá chuveiros para descontaminação do manipulador.

A alocação de sistemas, classes de limpeza e sentido de fluxo de ar da fábrica de medicamentos antineoplásicos citostáticos e medicamentos estão alocados de maneira a se evitar a contaminação cruzada de produtos. Haverá sistemas de ar condicionado independentes e filtros adequados para a filtração de cada compartimento da fábrica. Os sistemas de pressão será totalmente controlado em cada compartimento.

As plantas em questão estão de acordo com a classificação ISO 14644-1 quanto as classes de limpeza, além de possuírem sistemas de pressão controlados, evitando assim a contaminação dos produtos conforme preconiza a RDC nº 17/2010.

A demanda de fabricação dos medicamentos selecionados neste estudo será de aproximadamente oito milhões de unidades farmacêuticas, de acordo com os dados obtidos de consumo de 2012.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após análise de mercado, identificação de medicamentos com risco de desabastecimento e avaliação das necessidades do SUS, foram selecionados quatorze medicamentos antineoplásicos para produção nacional por um laboratório oficial.

O mesilato de imatinibe foi selecionado por ser um medicamento de alto valor de compra para o SUS, além de ser um medicamento listado na Portaria nº 1.284, de 26 de Maio de 2010. Em 28 de Julho de 2010, o MS assinou um acordo com o Laboratório Novartis (ACORDO N° 01/2010 do MINISTÉRIO DA SAÚDE), ao qual o MS se comprometeu em centralizar a compra do Glivec® de 100 e 400mg (Mesilato de imatinibe 100 e 400mg). Por outro lado, o Laboratório Novartis se comprometeu em reduzir o preço desses medicamentos, ao qual o Glivec® de 100mg está sendo vendido para o MS por R\$20,60 e o Glivec® de 400mg a R\$82,40 por comprimido. Esse acordo está válido até 31 de dezembro de 2012, podendo ser prorrogado mediante acordo entre as partes.

Igualmente, devido ao alto custo ao SUS e a ampla utilização clínica, foi selecionada a bicalutamida, cujo custo médio foi em torno de R\$ 3,24 o comprimido de 50mg em 2009, a capecitabina, cujo custo médio foi em torno de R\$ 4,54 o comprimido de 150mg e R\$ 13,92 o comprimido 500mg em 2010, e o cloridrato de erlotinibe cujo custo médio foi em torno de R\$ 49,66 o comprimido de 25mg, R\$ 158,55 o comprimido de 100mg e R\$ 179,73 o comprimido de 150mg em 2012 (fonte: www.comprasnet.gov.br).

Os demais medicamentos selecionados foram: hidroxiuréia, mercaptopurina, acetato de megestrol, anastrozol, ciclofosfamida, clorambucila, melfalana, metotrexato, citrato de tamoxifeno e tioguanina, foram selecionados por estarem relacionados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (RENAME, 2010).

Ademais, a Mercaptopurina, a tioguanina, a melfalana, a clorambucila, a ciclofosfamida e o citrato de tamoxifeno foram selecionados, pois além de estarem relacionada no RENAME (RENAME, 2010), são medicamentos que atualmente estão em falta no mercado nacional segundo o levantamento realizado por uma

comissão liderada pelo INCA e muitos desses medicamentos são essenciais para o tratamento de determinadas neoplasias (INCA, 2011).

5.1 Hidroxiuréia

Cada vez mais fármacos vêm sendo encontrados e pesquisados; tais medicamentos estão tornando possível o tratamento de doenças que antes só eram feitos através de cirurgias ou radioterapia (GOODMAN & GILMAN, 2005).

Devido a isso, o investimento cada vez maior em pesquisas sobre terapias alternativas para o tratamento dos diversos tipos de neoplasias, tem levado a aplicações experimentais, e às vezes, até mesmo não-experimentais, de diversos fármacos utilizados como antineoplásicos, no tratamento de outros tipos de doenças não-malignas, como é o caso da hidroxiuréia, que além de tratar neoplasias, como a leucemia mielóide crônica, agora também é utilizada no tratamento da anemia falciforme e experimentalmente na AIDS (GOODMAN & GILMAN, 2005).

A hidroxiureia (Figura 2) é um derivado hidroxilado da ureia utilizado há décadas no tratamento de diversas doenças hematológicas tais como: Leucemia Mielóide Crônica, Policitemia Vera, Trombocitemia Essencial, Talassemia e Anemia Falciforme (ZARGARI *et al.*, 2004; ZACCARIA *et al.*, 2006). Mais recentemente, tem sido utilizada como alternativa em casos de Psoríase grave refratária e como adjuvante na infecção por HIV (JEEVANKUMAR & THAPPA, 2003; MENON *et al.*, 2010; SWINDELLS *et al.*, 2005).

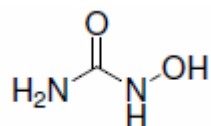


Figura 2: Estrutura química da hidroxiuréia. Fonte: (SANTOS *et al.*, 2007).

Esse agente quimioterápico age bloqueando a conversão de ribonucleotídeos em desoxiribonucleotídeos ao inibir a subunidade M2 da ribonucleotídeo redutase. Conseqüentemente, interfere na síntese do DNA de células proliferativas, levando-as à morte na fase S do ciclo celular (ZACCARIA *et al.*, 2006). Ademais, a hidroxiuréia melhora aspectos reológicos das células vermelhas, melhorando o fluxo pelos vasos sanguíneos, diminui a concentração de HbS e atua como fonte de óxido nítrico (NO), o qual possui papel importante na manutenção do fluxo e da pressão sanguínea normal (SPACE *et al.*, 2000; STEINBERG, 2006).

A hidroxiuréia tem fórmula molecular igual a $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$, ela foi sintetizada pela primeira vez na Alemanha em 1869 (Figura 3), pelos doutores Dresler e Stein. Porém, somente quase um século depois, mais especificamente na década de 1960, pesquisas mais efetivas foram feitas sobre a substância, e nestas foram descobertos seus efeitos mielossupressores, os quais são capazes de auxiliar no tratamento de leucemias (GOODMAN & GILMAN, 2005).

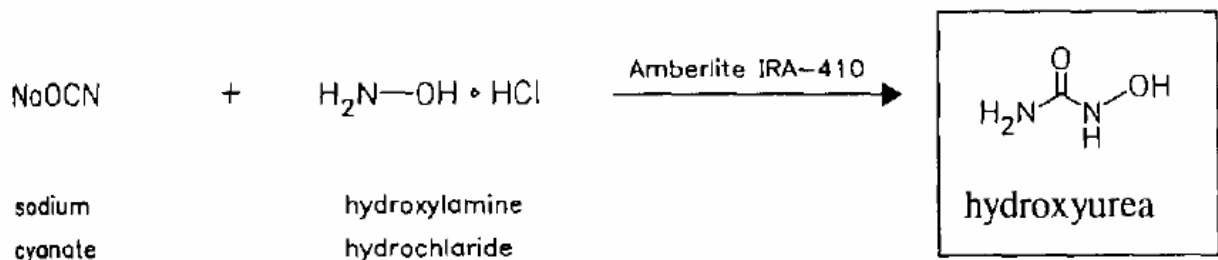


Figura 3: Síntese da hidroxiuréia. Fonte: (HANDBOOK OF FARMACEUTICAL SUBSTANCES, 2000).

No Brasil o medicamento referência da Hidroxiuréia é comercializada pela Bristol Meyers-Squibb, sob o nome comercial de HYDREA[®]. O produto é comercializado sob a forma de cápsulas com apresentação de 500mg. Os valores das cápsulas e suas respectivas dosagens, estão apresentados na tabela 3.

Tabela 3: Gastos do MS com Hidroxiuréia 500mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.

Gastos do MS com Hidroxiuréia 500mg			
Ano	Unidades	Valor unitário	Valor total
2007	635.100	R\$ 1,15	R\$ 730.365,00
2008	484.960	R\$ 1,04	R\$ 504.358,40
2009	1.058.132	R\$ 1,04	R\$ 1.100.457,28
2010	995.611	R\$ 1,02	R\$ 1.015.523,22
2011	833.620	R\$ 1,09	R\$ 908.645,80
2012	692.600	R\$ 1,08	R\$ 750.801,60
Total	4.700.023	* R\$ 1,07	R\$ 5.010.151,30

* Média dos preços por unidade no período estudado.

Fonte: <http://www.comprasnet.gov.br>

Atualmente só há o registro do medicamento referência de hidróxiuréia em vigor no Brasil, conforme observado na figura 4.

Número de Produtos nesta página : 4					
PRODUTO	REGISTRO	PROCESSO	NOME DA EMPRESA - CNPJ	SITUAÇÃO	VENCIMENTO
DROXIUREIA	122050018	250000247559619	LABORATORIO ENILA IND. E COM. DE PROD. QUIM. E FARMAC. S/A - 39.547.575/0001-64	Publicado Deferimento	10/2002
OXERON	126030039	250000072299559	ÍTACA LABORATÓRIOS LTDA - 74.019.670/0001-96	Publicado Deferimento	09/2006
HYDRINE	123610031	250000093049977	MEIZLER BIOPHARMA S.A. - 64.711.500/0001-14	Publicado Deferimento	08/2009
HYDRINE	123610031	250000093049977	MEIZLER BIOPHARMA S.A. - 64.711.500/0001-14	Publicado Deferimento	
					<input type="button" value="VOLTAR"/>

Número de Produtos nesta página : 1					
PRODUTO	REGISTRO	PROCESSO	NOME DA EMPRESA - CNPJ	SITUAÇÃO	VENCIMENTO
HYDREA	101800093	2599100117181	BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA S.A. - 56.998.982/0001-07	Publicado Deferimento	08/2014
					<input type="button" value="VOLTAR"/>

Figura 4: Registros na ANVISA de Hidroxiuréia. Fonte: www.anvisa.gov.br. Acessado em: 21/01/13.

5.2 Capecitabina

A capecitabina (Figura 5) é uma droga antineoplásica de uso oral indicada para o tratamento de câncer de mama e de câncer de cólon e reto (VON *et al.*, 2010; HAMEED & CASSIDY, 2011). Trata-se de um carbonato de fluopirimidina que atua como uma pró-droga para administração oral de 5'-deoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR) que é convertida enzimaticamente *in vivo* para 5-fluorouracil (5'-FU).

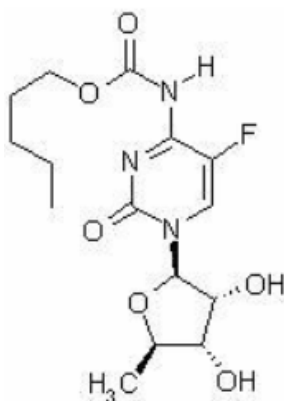


Figura 5: Estrutura química da capecitabina. Fonte: www.eupharmagate.com/news-dettaglioENG.asp?ID=314&TAB=ultimissime. Acessado em: 11/09/11.

Após a administração oral, a droga é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal, seguida por uma grande conversão para seus metabólitos, 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) e 5'-deoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR). A capecitabina, 5'-DFCR e 5'-DFUR e 5-FU (metabólitos da capecitabina) (Figura 6) estão ligados às proteínas em 54%, 10%, 62% e 10%, respectivamente, principalmente, a albumina (KOUKOURAKIS *et al.*, 2008; JINNO *et al.*, 2010).

No fígado, é metabolizada, inicialmente, pela carboxilesterase hepática em 5'-DFCR e convertida a seguir em 5'-DFUR pela citidina desaminase, localizada, principalmente, no fígado e nos tecidos tumorais. A formação de 5-FU ocorre, preferencialmente, no tumor pelo fator angiogênico associado ao tumor, Thypase, minimizando assim, a exposição dos tecidos saudáveis do organismo ao 5-FU sistêmico. No nível celular, essa droga impede a formação de timidilato a partir do

uracil, que é o precursor do trifosfato de timidina, essencial para o processo de síntese do DNA. Interfere também na síntese do RNA e das proteínas celulares. A excreção se dá através da urina, onde cerca de 84% da dose é recuperada na forma de metabólitos, sendo principal, o FBAL (fluorobeta-alanina), um catabólito do 5-FU (JINNO *et al.*, 2010; ROCHE LABORATORIES INC, 2011).

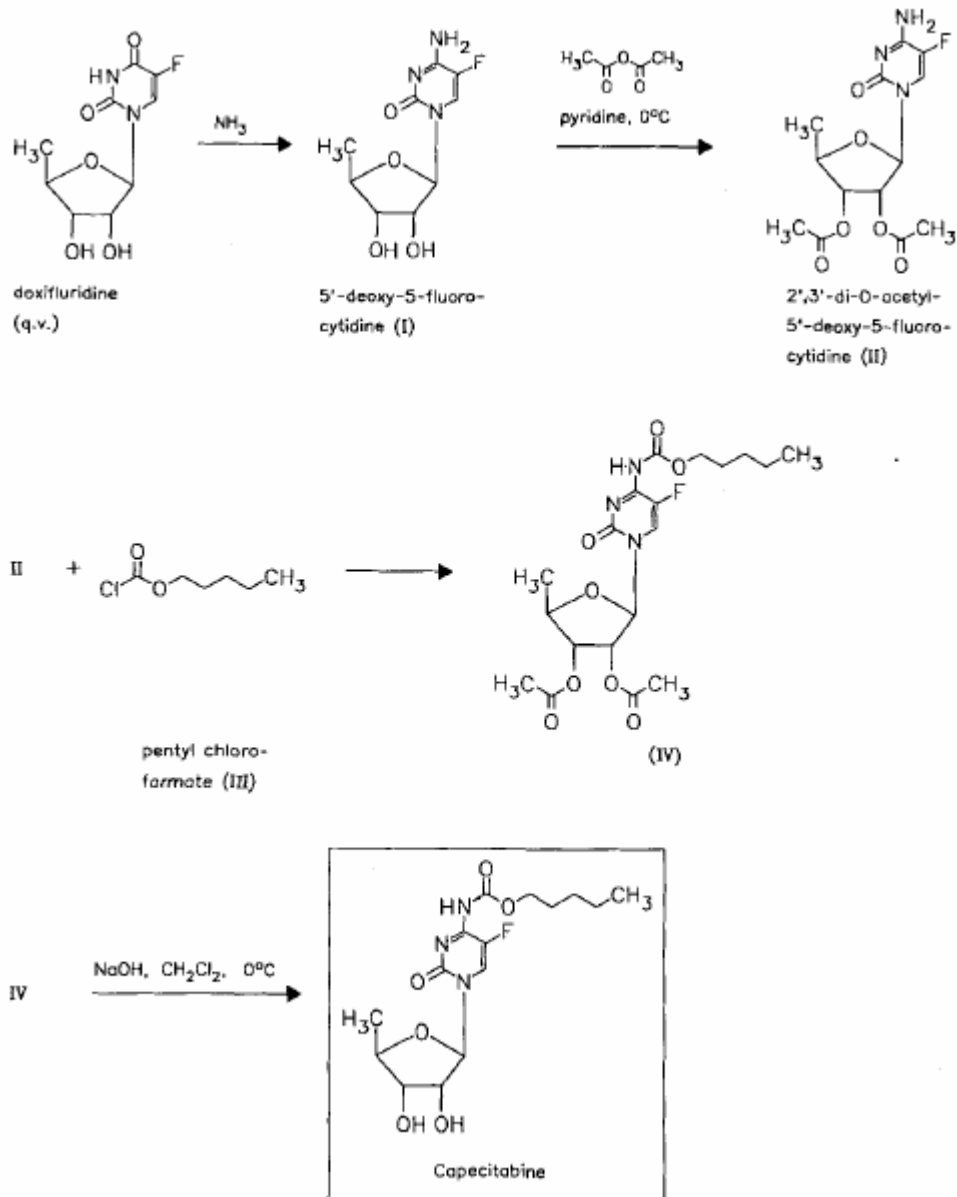


Figura 6: Síntese da capecitabina. Fonte: (HANDBOOK OF FARMACEUTICAL SUBSTANCES, 2000).

A capecitabina tem atividade comprovada no câncer de mama metastático, inclusive em tumores refratários às antraciclinas e ao paclitaxel, obtendo em estudos fase II, taxa de resposta em torno de 20% (BLUM *et al.*, 1999; O'REILLY *et al.*, 1998). Em estudo fase III, a capecitabina propiciou ganho de sobrevida quando associada ao docetaxel em primeira linha no câncer de mama metastático (O'SHAUGHNESSY *et al.*, 2002). Recentemente, estudo fase II avaliou o uso de docetaxel e da capecitabina em câncer de mama localmente avançado demonstrando ser um esquema seguro e eficaz (LEBOWITZ *et al.*, 2004). Em tumores de cólon e do reto, a capecitabina tem substituído o fluorouracil (5-FU) infusional com a mesma eficácia, sendo inclusive utilizada concomitantemente com radioterapia (HAMEED & CASSIDY, 2011). O uso da capecitabina, oral, em vez do fluorouracil infusional, permite manter a eficácia do tratamento, tornando-o muito mais prático, além de dispensar a bomba infusora que é um fator complicante, tanto pela sua aquisição como pela aceitação pelo paciente (DUNST *et al.*, 2004; TWELVES *et al.*, 2004).

No Brasil o medicamento referência da capecitabina é comercializada pelos Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. sob o nome comercial de XELODA®. O produto é comercializado sob a forma de comprimidos revestidos com apresentação de 150 e 500mg. Os valores dos comprimidos e suas respectivas dosagens podem ser vistos nas tabelas 4 e 5.

Tabela 4: Gastos do MS com Capecitabina 150mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.

Gastos do MS com Capecitabina 150mg			
Ano	Unidades	Valor unitário	Valor total
2007	16.700	R\$ 4,22	R\$ 70.474,00
2008	77.160	R\$ 4,32	R\$ 333.331,20
2009	32.000	R\$ 4,39	R\$ 140.480,00
2010	27.841	R\$ 4,71	R\$ 131.131,11
2011	129.670	R\$ 4,92	R\$ 637.976,40
2012	42.300	R\$ 4,95	R\$ 209.385,00
Total	325.671	R\$ * 4,68	R\$ 1.522.777,71

* Média dos preços por unidade no período estudado.

Fonte: <http://www.comprasnet.gov.br>

Tabela 5: Gastos do MS com Capecitabina 500mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.

Gastos do MS com Capecitabina 500mg				
Ano	Unidades	Valor unitário	Valor total	
2007	565.480	R\$ 13,71	R\$ 7.752.730,80	
2008	704.180	R\$ 13,79	R\$ 9.710.642,20	
2009	722.180	R\$ 14,37	R\$ 10.377.726,60	
2010	1.153.061	R\$ 14,75	R\$ 17.007.649,75	
2011	1.569.572	R\$ 15,43	R\$ 24.218.495,96	
2012	856.740	R\$ 15,74	R\$ 13.485.087,60	
Total	5.571.213	R\$ * 14,82	R\$ 82.552.332,91	

* Média dos preços por unidade no período estudado.

Fonte: <http://www.comprasnet.gov.br>

No Brasil há apenas o registro do medicamento referência de capecitabina, conforme mostrado na figura 7.

Número de Produtos nesta página : 1					
PRODUTO	REGISTRO	PROCESSO	NOME DA EMPRESA - CNPJ	SITUAÇÃO	VENCIMENTO
XELODA	101000549	250000022519873	PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÉUTICOS S.A. - 33.009.945/0001-23	Publicado Deferimento	12/2013
					VOLTAR

Figura 7: Registros na ANVISA de capecitabina. Fonte: www.anvisa.gov.br. Acessado em: 21/01/13.

5.3 Anastrozol

O anastrozol (Figura 8) é um inibidor competitivo de terceira geração da síntese de esteróides (bloqueador específico e altamente potente). Ele se liga seletivamente e inibe reversivelmente a aromatase, que por sua vez faz parte do complexo enzimático do citocromo P-450, encontrada em muitos tecidos, incluindo os dos ovários, antes da menopausa, fígado e mama (GEISLER *et al.*, 1996; GRIMM & DYROFF, 1997; LAROCHE *et al.*, 2007).

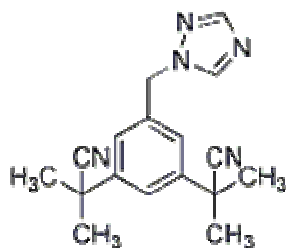


Figura 8: Estrutura química do anastrozol. Fonte: <http://www.selleckchem.com/products/Anastrozole.html>. Acessado em: 09/12/11.

No câncer de mama estrógeno-dependente, anastrozol (Figura 9) é utilizado no tratamento em mulheres em período pós-menopausa; inibe a conversão periférica de androstenediona e testosterona para estradiol e estrona, bloqueando por completo o estrogênio (GANZ *et al.*, 2000, PARTRIDGE *et al.*, 2010).

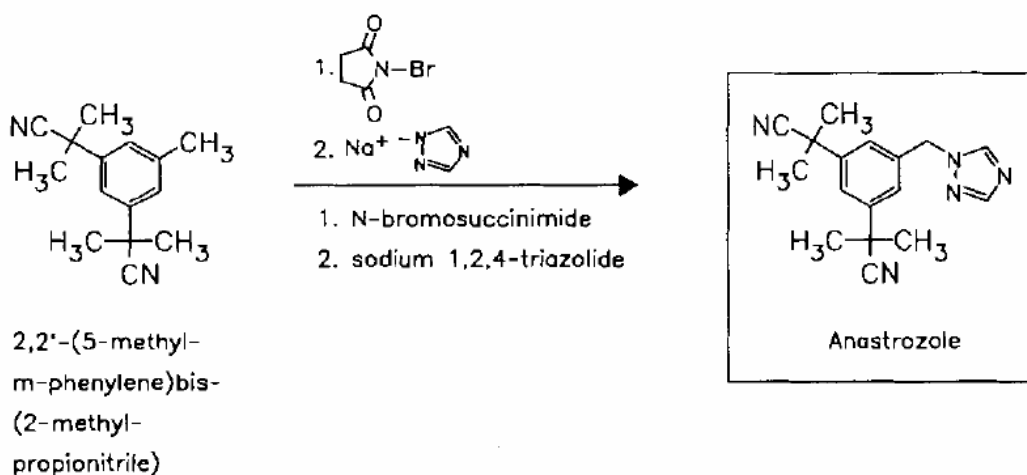


Figura 9: Síntese do anastrozol. Fonte: (HANDBOOK OF FARMACEUTICAL SUBSTANCES, 2000).

Ao contrário do Tamoxifeno, não tem atividade agonista, inibindo assim o crescimento tumoral. Devido ao bloqueio específico não necessita de utilização conjunta de corticosteroides. É metabolizado no fígado, com meia vida de eliminação 50 horas. Em sete dias as concentrações plasmáticas atingem níveis de equilíbrio. Em estudos recentes de comparação do tamoxifeno X anastrozol, os benefícios clínico foram maiores para o inibidor da aromatase, que apresentou perfil de toxicidade muito favorável (GARREAU *et al.*, 2006; DAMIANI & DAMIANI, 2007).

No Brasil o medicamento referência do anastrozol é comercializado pelo laboratório AstraZeneca do Brasil Ltda., sob o nome comercial de ARIMIDEX®. O produto é comercializado sob a forma de comprimidos revestidos com apresentação de 1mg. Os valores dos comprimidos e suas respectivas dosagens podem ser observados na tabela 6.

Tabela 6: Gastos do MS com Anastrozol 1mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.

Gastos do MS com Anastrozol 1mg			
Ano	Unidades	Valor unitário	Valor total
2007	667.280	R\$ 3,04	R\$ 2.028.531,20
2008	662.752	R\$ 2,84	R\$ 1.882.215,68
2009	867.124	R\$ 2,81	R\$ 2.436.618,44
2010	1.435.729	R\$ 2,73	R\$ 3.919.540,17
2011	1.550.928	R\$ 0,99	R\$ 1.535.418,72
2012	1.050.908	R\$ 0,98	R\$ 1.029.889,84
Total	6.234.721	R\$ * 2,06	R\$ 12.832.214,05

* Média dos preços por unidade no período estudado.

Fonte: <http://www.comprasnet.gov.br>

Atualmente no Brasil há três empresas com registro em vigor do medicamento anastrozol, conforme pode ser observado na figura 10.

Número de Produtos nesta página : 5					
PRODUTO	REGISTRO	PROCESSO	NOME DA EMPRESA - CNPJ	SITUAÇÃO	VENCIMENTO
ANASTROL	120690039	25351170468200281	LABORATÓRIOS LIBRA DO BRASIL S.A. - 94.869.054/0001-31	Deferido	12/2012
ANASTROLIBBS	100330153	25351169437200930	LIBBS FARMACÊUTICA LTDA - 61.230.314/0001-75	Publicado Deferimento	02/2015
anastrozol	100430931	25351006978200549	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0001-92	Publicado Deferimento	05/2015
TROZOLET	122140042	253510086660101	ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A - 55.980.684/0001-27	Publicado Deferimento	10/2006
ARIMIDEX	116180063	250000234359551	ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA - 60.318.797/0001-00	Publicado Deferimento	07/2016
					VOLTAR

Figura 10: Registros na ANVISA de anastrozol. Fonte: www.anvisa.gov.br. Acessado em: 21/01/13.

5.4 Bicalutamida

A bicalutamida (Figura 11) é um antiandrogênio não-esteroidal, destituído de qualquer outra atividade endócrina. Ele se liga aos receptores androgênicos sem ativar a expressão gênica e, assim, inibe o estímulo androgênico. A regressão dos tumores prostáticos resulta dessa inibição (IVERSEN *et al.*, 2010). Clinicamente, a descontinuação do uso de bicalutamida pode resultar na síndrome de retirada do antiandrógeno em alguns pacientes (ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA, 2012).

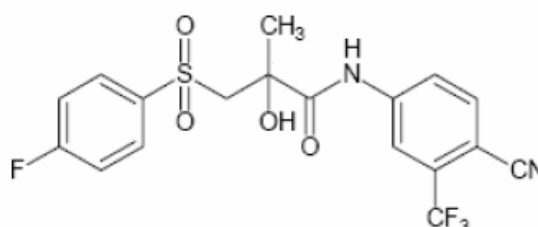


Figura 11: Estrutura química da bicalutamida. Fonte: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con038636.pdf>. Acessado em: 25/12/12.

Bicalutamida é um racemato, sendo que sua atividade antiandrogênica é quase que exclusivamente atribuída ao enantiômero-R (KOLVENGAB & BLACKLEDGE, 1996) (Figura 12).

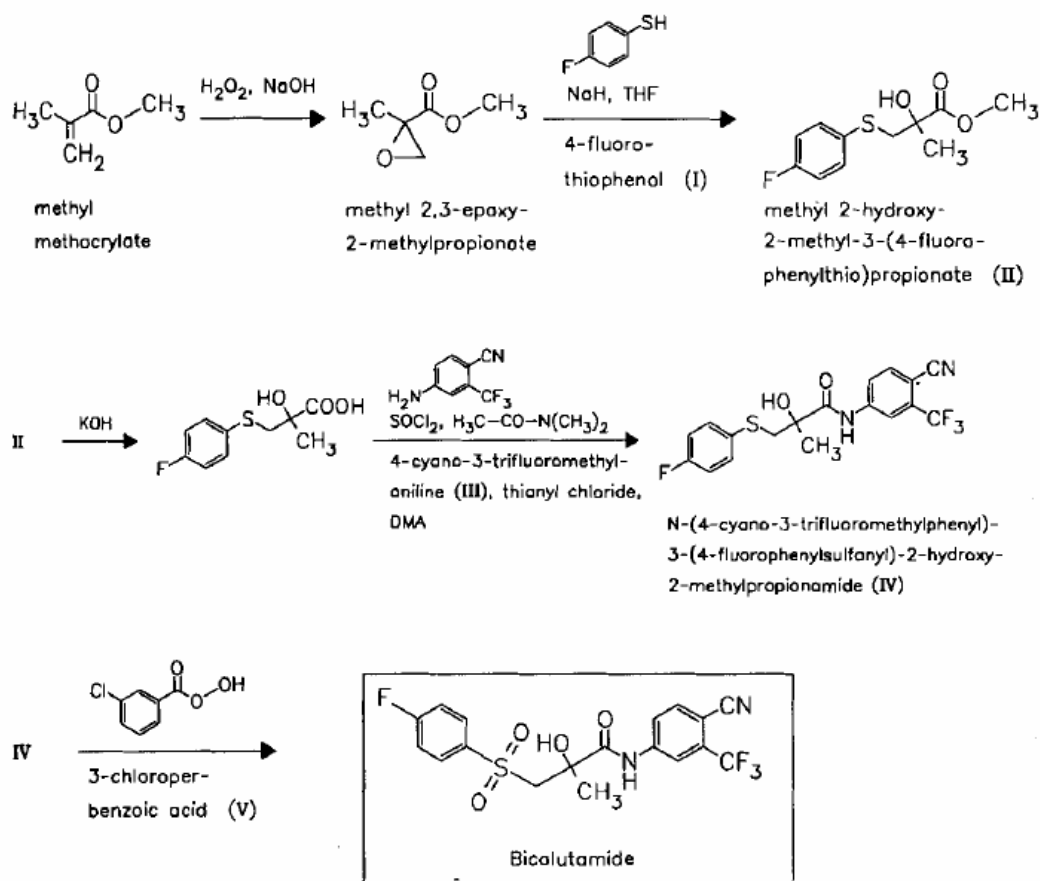


Figura 12: Síntese da bicalutamida. Fonte: (HANDBOOK OF FARMACEUTICAL SUBSTANCES, 2000).

A eficácia da bicalutamida como tratamento para pacientes com câncer de próstata localizado ou localmente avançado foi avaliada em estudos clínicos, onde o fármaco foi administrado como terapia hormonal imediata ou como adjuvante à terapia de intenção curativa. Na análise global, o tratamento com bicalutamida foi associado com diminuição significativa do risco de progressão de doença e

desenvolvimento de metástases ósseas, mas não foi observada diferença na sobrevida (FRADET, 2004; WIRTH *et al.*, 2004; SHIPLEY *et al.*, 2010).

Em adição a esta primeira análise, foram realizadas análises de subgrupo. Em termos de sobrevida livre de progressão, houve um benefício significativo para pacientes com doença localmente avançada independente da terapia primária recebida, entretanto, não foram vistos benefícios significativos para pacientes com doença localizada (WIRTH *et al.*, 2004; WADHWA *et al.*, 2011). Em termos de sobrevida para pacientes com doença localizada que receberam bicalutamida imediatamente, houve uma tendência de diminuição da sobrevida, comparado com pacientes com placebo. Para os pacientes com doença localmente avançada, houve uma tendência para melhora da sobrevida com bicalutamida, comparado com placebo (FRADET, 2004; ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA, 2012).

Observou-se uma melhora da sobrevida em pacientes com doença localmente avançada que receberam bicalutamida como terapia adjuvante à radioterapia. Não houve diferença significativa de sobrevida no grupo de pacientes que receberam bicalutamida adjuvante à prostatectomia radical com o terapia primária (TYRRELL *et al.*, 2004; ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA, 2012).

Em um programa separado, a eficácia da bicalutamida para o tratamento de pacientes com câncer de próstata localmente avançado não metastático, para os quais terapia hormonal imediata é indicada, foi demonstrada em uma análise combinada de dois estudos, os quais envolveram 480 pacientes portadores de câncer de próstata não metastático e não tratados previamente. Este estudo mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida ou no tempo para progressão de doença (LENZ *et al.*, 2010; ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA, 2012).

No Brasil o medicamento referência da bicalutamida é comercializado pelo laboratório AstraZeneca do Brasil Ltda., sob o nome comercial de CASODEX®. O produto é comercializado sob a forma de comprimidos revestidos com apresentação de 50mg. Os valores dos comprimidos e suas respectivas dosagens podem ser vistos na tabela 7.

Tabela 7: Gastos do MS com Bicalutamida 50mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.

Gastos do MS com Bicalutamida 50mg				
Ano	Unidades	Valor unitário	Valor total	
2007	288.248	R\$ 3,22	R\$ 928.158,56	
2008	315.356	R\$ 3,17	R\$ 999.678,52	
2009	370.708	R\$ 3,24	R\$ 1.201.093,92	
2010	496.177	R\$ 2,44	R\$ 1.210.671,88	
2011	846.800	R\$ 1,90	R\$ 1.608.920,00	
2012	264.420	R\$ 1,77	R\$ 468.023,40	
Total	2.581.709	R\$ * 2,49	R\$ 6.416.546,28	

* Média dos preços por unidade no período estudado.

Fonte: <http://www.comprasnet.gov.br>

Atualmente no Brasil há quatro empresas com registro em vigor do medicamento bicalutamida, conforme pode ser visto na figura 13.

Número de Produtos nesta página : 6					
PRODUTO	REGISTRO	PROCESSO	NOME DA EMPRESA - CNPJ	SITUAÇÃO	VENCIMENTO
BICALUTAMIDA	100431055	25351353715201021	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0001-92	Publicado Deferimento	01/2017
CASODEX	116180062	250000114189535	ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA - 60.318.797/0001-00	Publicado Deferimento	12/2015
bicalutamida	155370017	25351501851200881	ACCORD FARMACÊUTICA LTDA - 64.171.697/0001-46	Publicado Deferimento	10/2014
GEPEPROSTIN	100470416	25351115416200676	SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 61.286.647/0001-16	Publicado Deferimento	03/2013
LUTAMIDAL	122140039	250000100639738	ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A - 55.980.684/0001-27	Publicado Deferimento	06/2006
GEPEPROSTIN	100680915	25351188525200289	NOVARTIS BIOCIENCIAS S.A - 56.994.502/0001-30	Deferido	03/2008

VOLTAR

Figura 13: Registros na ANVISA de bicalutamida. Fonte: www.anvisa.gov.br. Acessado em: 21/01/13.

5.5 Cloridrato de erlotinibe

O cloridrato de erlotinibe (Figura 14) é uma anilinoquinazolina. Trata-se de um potente inibidor seletivo e reversível da porção tirosino-quinase do EGFR (receptor de fator de crescimento epitelial).

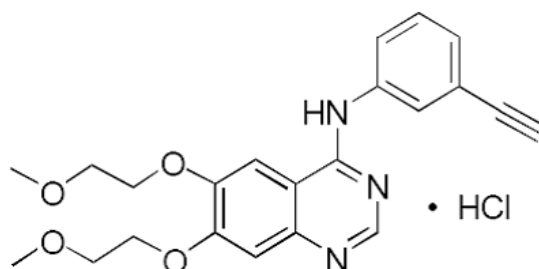


Figura 14: Estrutura química do cloridrato de erlotinibe. Fonte: <http://www.rxlist.com/tarceva-drug.htm>. Acessado em 26/12/12.

Está sendo estudado em uma grande variedade de tumores que apresentam expressão de EGFR. O erlotinibe é uma droga disponível na forma oral, em comprimidos revestidos, nas dosagens de 25, 100 e 150 mg de cloridrato de erlotinibe. É aprovado para o tratamento de primeira linha paliativa, associado à quimioterapia, em câncer de pâncreas e para o tratamento paliativo de segunda linha de câncer de pulmão de células não pequenas (KIM *et al.*, 2011; CAPPUZZO *et al.*, 2010; MOORE *et al.*, 2007; SHEPHERD, 2005).

A eficácia do cloridrato de erlotinibe (Figura 15) no tratamento do carcinoma de pulmão de células não pequenas foi estabelecida por estudo de fase III em que 731 pacientes previamente tratados com um ou dois regimes quimioterápicos receberam erlotinibe versus placebo, havendo aumento na taxa de resposta de menos de 1% para 9%, melhora sintomática significativa e aumento na sobrevida global de 4,7 para 6,7 meses (SHEPHERD, 2005).

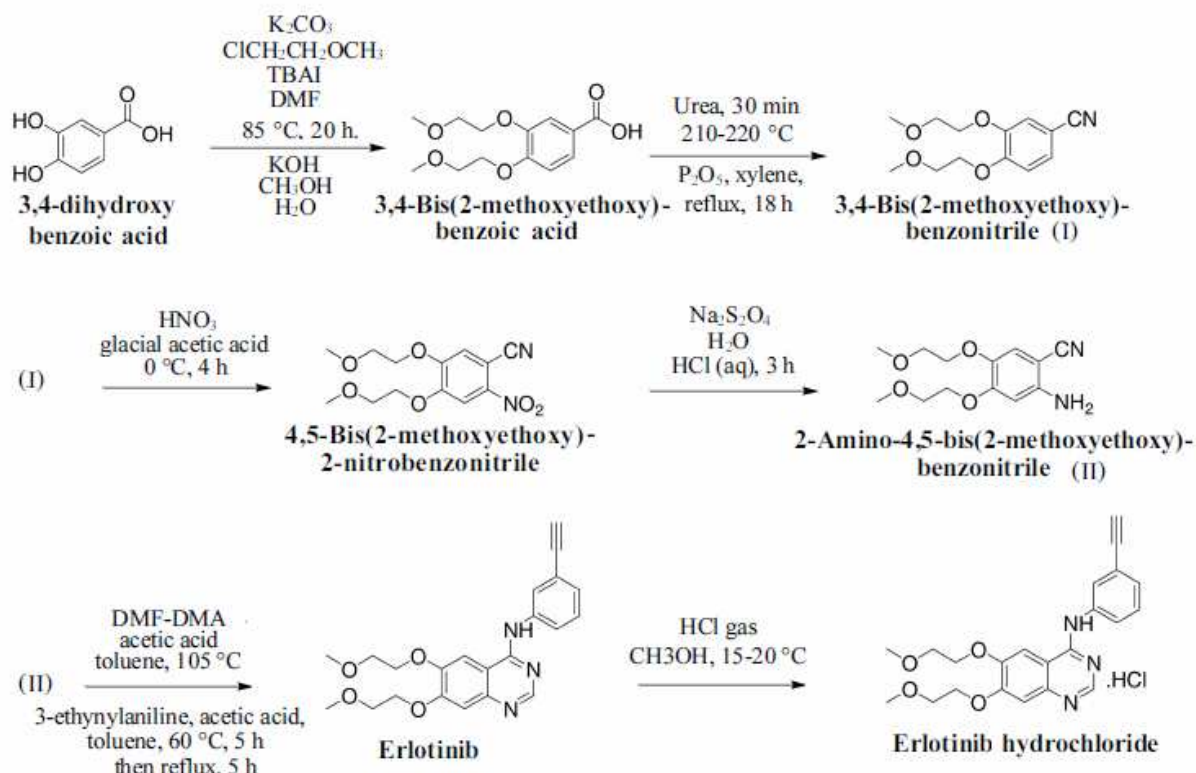


Figura 15: Síntese do cloridrato de erlotinibe. Fonte: (ASGARI *et al.*, 2011).

Em câncer de pâncreas, o acréscimo de erlotinibe à gencitabina levou à pequeno, mas estatisticamente significativo, aumento na sobrevida global e na sobrevida em um ano (MOORE *et al.*, 2007; KIM *et al.*, 2011). Em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, o uso combinado com radioterapia e quimioterapia baseado em platina teve resultado favorável em estudo de fase II (HERCHENHORN *et al.*, 2007).

No Brasil o medicamento referência do cloridrato de erlotinibe comercializado pelos Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. sob o nome comercial de TARCEVA®. O produto é comercializado sob a forma de comprimidos revestidos com apresentação de 25mg, 100mg ou 150mg. Os valores dos comprimidos e suas respectivas dosagens estão apresentados nas tabelas 8, 9 e 10.

Tabela 8: Gastos do MS com cloridrato de erlotinibe 25mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.

Gastos do MS com cloridrato de erlotinibe 25mg			
Ano	Unidades	Valor unitário	Valor total
2007	-	-	-
2008	-	-	-
2009	3.100	R\$ 46,00	R\$ 142.600,00
2010	180	R\$ 48,05	R\$ 8.649,00
2011	4.500	R\$ 49,34	R\$ 222.030,00
2012	1620	R\$ 49,66	R\$ 80.449,20
Total	9.400	* R\$ 48,27	R\$ 453.728,20

* Média dos preços por unidade no período estudado.

Fonte: <http://www.comprasnet.gov.br>

Tabela 9: Gastos do MS com cloridrato de erlotinibe 100mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.

Gastos do MS com cloridrato de erlotinibe 100mg			
Ano	Unidades	Valor unitário	Valor total
2007	-	-	-
2008	180	R\$ 43,43	R\$ 7.817,40
2009	2.260	R\$ 146,97	R\$ 332.152,20
2010	180	R\$ 153,51	R\$ 27.631,80
2011	4.800	R\$ 157,90	R\$ 757.920,00
2012	3.660	R\$ 158,55	R\$ 580.293,00
Total	11.080	* R\$ 153,95	R\$ 1.705.814,40

* Média dos preços por unidade no período estudado.

Fonte: <http://www.comprasnet.gov.br>

Tabela 10: Gastos do MS com cloridrato de erlotinibe 150mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.

Gastos do MS com cloridrato de erlotinibe 150mg			
Ano	Unidades	Valor unitário	Valor total
2007	1.200	R\$ 153,83	R\$ 184.596,00
2008	720	R\$ 187,19	R\$ 134.776,80
2009	2.480	R\$ 167,01	R\$ 414.184,80
2010	76.942	R\$ 138,10	R\$ 10.625.690,20
2011	13.722	R\$ 178,68	R\$ 2.451.846,96
2012	21.480	R\$ 179,73	R\$ 3.860.600,40
Total	116.544	* R\$ 151,63	R\$ 17.671.695,16

* Média dos preços por unidade no período estudado.

Fonte: <http://www.comprasnet.gov.br>

Como pode ser observado na figura 16, no Brasil há apenas o registro do medicamento referência do cloridrato de erlotinibe, conforme mostrado na figura 6.

Número de Produtos nesta página : 1					
PRODUTO	REGISTRO	PROCESSO	NOME DA EMPRESA - CNPJ	SITUAÇÃO	VENCIMENTO
TARCEVA	101000651	25351067725200541	PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A. - 33.009.945/0001-23	Publicado Deferimento	04/2016
					VOLTAR

Figura 16: Registros na ANVISA do cloridrato de erlotinibe. Fonte: www.anvisa.gov.br. Acessado em: 21/01/13.

5.6 Acetato de megestrol

O acetato de megestrol (Figura 17), designado quimicamente como 17-hidroxi-6-metilpregna-4, 6-diene-e, 20-dione acetato, é um derivado sintético da progesterona e seu uso no tratamento do câncer de mama avançado é bem estabelecido. Também tem papel na terapia de certos tumores hormônio-dependente (DOLLERY, 1999).

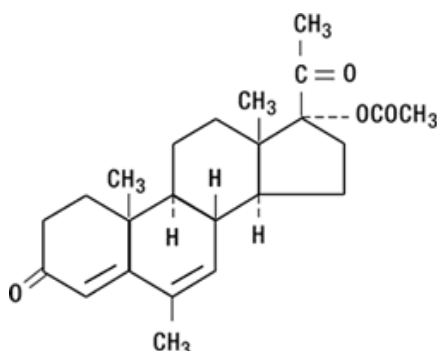


Figura 17: Estrutura química do acetato de megestrol. Fonte: <http://www.rxlist.com/megace-es-drug.htm>. Acessado em: 05/10/11.

Existem dois grupos principais de progestágenos, a progesterona e seus análogos, e certos análogos da testosterona. O acetato de megestrol é um progestágeno sintético que modifica alguns dos efeitos do estrógeno quando age sob o tecido sensibilizado pelo estrógeno (Figura 18). As propriedades farmacológicas do acetato de megestrol são similares a progesterona natural (DOLLERY, 1999).

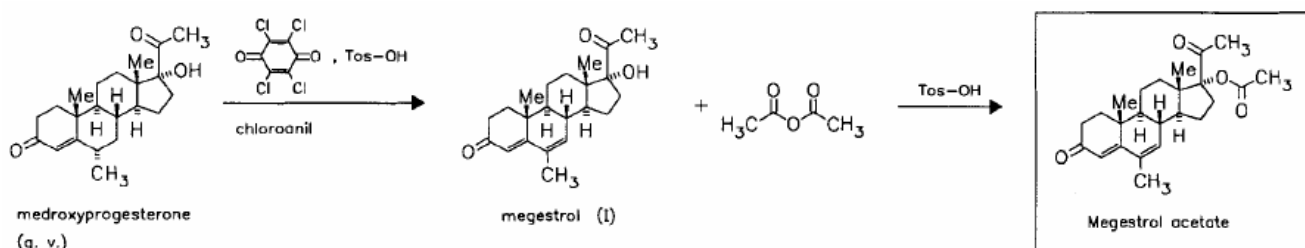


Figura 18: Síntese do acetato de megestrol. Fonte: (HANDBOOK OF FARMACEUTICAL SUBSTANCES, 2000).

O acetato de megestrol, que apresenta um consagrado efeito progestogênico em humanos, é inicialmente usado como tratamento hormonal de alguns tumores, tais como câncer avançado de mama, do endométrio e de próstata (LESNIAK *et al.*,

2008). Na dose usada para a atividade progestogênica, muitos pacientes apresentaram ganho de peso (EVANS & REYNOLDS, 2007). Muitos autores têm hipotetizado um envolvimento de várias citocinas, como fator de necrose tumoral-alfa, interleucina-1, interleucina-6 e interferon-gama, na patogênese da anorexia-caquexia do câncer e sugeriram que altas doses de progesterona podem levar a uma diminuição da cascata de citocinas, e representar um importante papel na minimização da síndrome anorexia-caquexia (NELSON, 2000; DAVIS & DICKERSON, 2000; MANTOVANI *et al.*, 1998; GAGNON & BRUERA, 1998; MALTONI *et al.*, 2001).

O mecanismo pelo qual o acetato de megestrol age no câncer de mama ainda não está totalmente estabelecido. Como todos os tratamentos hormonais, ele é mais efetivo nos tumores que contêm receptores para estrógeno onde promove uma supressão do crescimento celular ou um aumento na taxa de apoptose por diminuição de receptores (YEH *et al.*, 2010). Separando-se pacientes em dois grupos, sendo um receptor de estrógeno positivo e o outro negativo, observou-se que mais de 50% dos casos de receptor de estrógeno positivo apresentaram remissão durante tratamento com acetato de megestrol (ALEXIEVA-FIGUSCH *et al.*, 1981). A aparente contradição no sucesso do tratamento com altas doses de dietilbistrol no tratamento do câncer de mama pós-menopausa pode ser explicitada por uma diminuição semelhante induzida por altas doses e exposição contínua prolongada.

O acetato de megestrol é usado como terapia de segunda linha, quando outras terapias endócrinas falharam. Uma taxa de 64% de resposta foi obtida num estudo com 48 pacientes, com uma duração média de resposta de 7 meses (ROSS *et al.*, 1982). Entretanto, quando o acetato de megestrol tem sido usado como tratamento de primeira linha se obtêm uma taxa de resposta de 24 a 60% (ANSFIELD *et al.*, 1974; GREGORY *et al.*, 1985). A duração média da resposta nestes casos foi superior a um ano.

O acetato de megestrol, na dose de 160 mg/dia, tem demonstrado um efeito significativo como bloqueador androgênico (JOHNSON *et al.*, 1975). Estudos clínicos subsequentes têm confirmado o efeito benéfico do acetato de megestrol (GELLER *et al.*, 1967, BONOMI *et al.*, 1985). A taxa de resposta relatada varia consideravelmente de acordo com as circunstâncias. Os melhores resultados foram relatados quando o acetato de megestrol foi usado como terapia de primeira linha. A

duração média da resposta foi de aproximadamente um ano. Durante o período de resposta observou-se uma regressão da doença e redução da fosfatase ácida prostática.

Protocolos para tratamento hormonal de câncer de próstata têm mudado recentemente e novos dados estão emergindo sobre a manipulação hormonal do câncer de próstata hormônio-resistente (GOKTAS & CRAWFORD, 1999; SMALL & VOGELZANG, 1997; JENSTER, 1999; BRUCHOVSKY *et al.*, 1990; DALIANI & PAPANDREOU, 1999; TAPLIN *et al.*, 1995). Mudanças funcionais nos receptores androgênicos têm sido hipotetizadas e antiandrogênicos podem talvez agir na mutação desses receptores, representando um papel na promoção do crescimento tumoral e progressão da doença sob o bloqueio androgênico total (JENSTER, 1999; BRUCHOVSKY *et al.*, 1990; DALIANI & PAPANDREOU, 1999; TAPLIN *et al.*, 1995).

O acetato de megestrol agora tem um lugar bem estabelecido no tratamento de câncer avançado de próstata, embora ainda não exista um consenso claro de escolha para o modelo de terapia (CRAWFORD, 1994).

Progesterona apresenta um efeito direto sobre o endométrio, sendo considerado o tratamento de primeira escolha nos pacientes com carcinoma endometrial avançado ou recorrente. Tem-se demonstrado sucesso no controle da doença por períodos variáveis em 15 a 30% dos pacientes. O acetato de megestrol tem apresentado resposta em 39% dos casos (WAIT, 1973) e aumentou a sobrevida média de 12 para 30 meses (WENTZ, 1985).

Em um curto período de uso de acetato de megestrol resultou em significativa ganho de peso e melhorou a função pulmonar de pacientes com fibrose cística (EUBANKS *et al.*, 2002). A caquexia é um sério problema que ocorre com o desenvolvimento do câncer. O tratamento com o acetato de megestrol é eficaz e seguro, tendo obtido bons resultados no combate a este evento, já que promove aumento do apetite e ganho de peso em pacientes com AIDS ou síndrome da anorexia-caquexia (LÓPEZ *et al.*, 2004; GOLEBIEWSKA *et al.*, 2009).

No Brasil, o medicamento referência do acetato de megestrol é comercializado pela Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A., sob o nome comercial de MEGESTAT®. O produto é comercializado sob a forma de comprimidos com apresentação de 160mg. Os valores dos comprimidos e suas respectivas dosagens podem ser observados na tabela 11.

Tabela 11: Gastos do MS com Acetato de megestrol 160mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.

Gastos do MS com acetato de megestrol 160mg			
Ano	Unidades	Valor unitário	Valor total
2007	85.420	R\$ 1,74	R\$ 148.630,80
2008	85.220	R\$ 1,78	R\$ 151.691,60
2009	99.680	R\$ 1,34	R\$ 133.571,20
2010	105.561	R\$ 1,24	R\$ 130.895,64
2011	48.614	R\$ 1,63	R\$ 79.240,82
2012	81.736	R\$ 1,96	R\$ 160.202,56
Total	506.231	R\$ * 1,59	R\$ 804.232,62

* Média dos preços por unidade no período estudado.

Fonte: <http://www.comprasnet.gov.br>

Como pode ser observado na figura 19, no Brasil há apenas o registro em vigor do medicamento referência do acetato de megestrol, conforme mostrado na figura 6.

Número de Produtos nesta página : 10					
PRODUTO	REGISTRO	PROCESSO	NOME DA EMPRESA - CNPJ	SITUAÇÃO	VENCIMENTO
ACETATO DE MEGESTROL	146680077	25351035166200349	APOTEX DO BRASIL LTDA - 02.962.484/0001-85		03/2010
ACETATO DE MEGESTROL	121170138	253510296580081	ASTA MÉDICA LTDA - 71.524.631/0001-58	Publicado Deferimento	11/2006
ACETATO DE MEGESTROL	150820048	25351191462200418	ASTA MÉDICA-ONCOLOGIA LTDA - 04.216.501/0001-60	Deferido	11/2006
FEMIGESTROL	106460123	250000020979702	LABORATÓRIO QUÍMICO FARMACÊUTICO BERGAMO LTDA - 61.282.661/0001-41	Publicado Deferimento	01/2013
ONCOLEM	101440022	253510354030166	BIONCOL FARMACÊUTICA LTDA. - 02.673.808/0001-65	Publicado Deferimento	05/2008
GYNODAL	150820039	25351046900200303	ASTA MÉDICA-ONCOLOGIA LTDA - 04.216.501/0001-60	Deferido	07/2009
GYNODAL	106830169	25351219158200868	BAXTER HOSPITALAR LTDA - 49.351.786/0001-80	Publicado Deferimento	07/2009
MEGASTROL	120690034	253510324990129	LABORATÓRIOS LIBRA DO BRASIL S.A. - 94.869.054/0001-31	Publicado Deferimento	04/2007
MEGESTAT	101800142	2599101317279	BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA S.A. - 56.998.982/0001-07	Publicado Deferimento	02/2013
GYNODAL	121170113	250000385649851	ASTA MÉDICA LTDA - 71.524.631/0001-58	Publicado Deferimento	07/2004

VOLTAR

Figura 19: Registros na ANVISA do acetato de megestrol. Fonte: www.anvisa.gov.br. Acessado em: 21/01/13.

5.7 Mercaptopurina

O 6-mercaptopurina (6-MP) (Figura 20), um agente quimioterápico comumente usado para tratar a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), é um análogo da hipoxantina, um nucleosídeo natural.

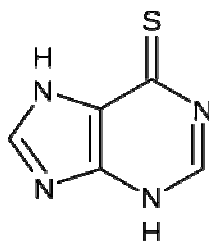


Figura 20: Fórmula estrutural da mercaptopurina. Fonte: (KARRAN & ATTARD, 2008).

Como é o caso da maioria dos análogos de purina, a mercaptopurina (Figura 21) é uma pró-droga e deve ser convertido em um nucleotídeo por enzimas intracelulares, a fim de exercer seus efeitos citotóxicos (LENNARD, 1992; FURUKAWA, 2008). Tal conversão após a administração oral da droga segue três rotas concorrentes (LENNARD & LILLEYMAN, 1996; McLEOD *et al.*, 1999; ANSARI *et al.*, 2010). Uma das rotas ocorre tanto na mucosa intestinal quanto no fígado e envolve a enzima xantina oxidase, que transforma 6-MP em ácido tioúrico, um metabólito inativo (LENNARD, 1992). A segunda rota gera o metabólito ativo monofosfato 6-Tioinosina (TIMP) pela ação da enzima hipoxantina-guanina fosforibosil-transferase (LENNARD, 1992). Esta transformação resulta na formação de nucleotídeos ativos, incluindo nucleotídeos de 6-tioguanina (6-TGN). A incorporação de 6-TGN no DNA e no RNA é considerado o principal mecanismo de ação da 6-MP (GIVERHAUG *et al.*, 1999). A terceira rota é catalisada pela enzima tiopurina metiltransferase (TPMT), que converte 6-MP em 6-metilmercaptopurina (6-MMP) (GIVERHAUG *et al.*, 1999). Apesar de algumas opiniões em contrário, esta metilação é considerado como um mecanismo de inativação, pois o 6-MMP parece ser inativo (GIVERHAUG *et al.*, 1999). Entretanto, enquanto o metabolismo de 6-MP

por TPMT reduz a formação de 6-TGN ativo, esta enzima também é responsável para a formação de metil-TIMP, um metabólito que parece ser importante para a atividade citotóxica de 6-MP, pois pode inibir a síntese das purinas (GIVERHAUG *et al.*, 1999; DESHPANDE & ABREU, 2010).

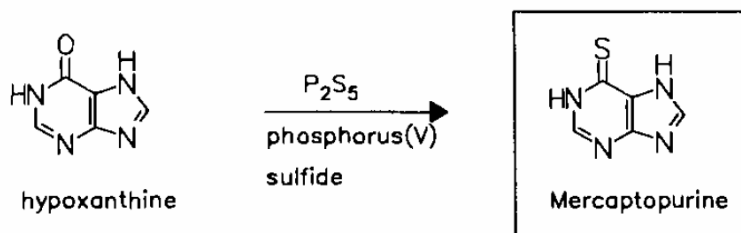


Figura 21: Síntese da mercaptopurina. Fonte: (HANDBOOK OF FARMACEUTICAL SUBSTANCES, 2000).

No Brasil o medicamento referência da mercaptopurina é comercializada pelo Laboratório GlaxoSmithKline Brasil Ltda, sob o nome comercial de PURINETHOL®. O produto é comercializado sob a forma de comprimidos com apresentação de 50mg. Os valores dos comprimidos e suas respectivas dosagens estão apresentados na tabela 12.

Tabela 12: Gastos do MS com Mercaptopurina nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.

Gastos do MS com Mercaptopurina 50mg			
Ano	Unidades	Valor unitário	Valor total
2007	125.620	R\$ 2,80	R\$ 351.736,00
2008	125.545	R\$ 2,96	R\$ 371.613,20
2009	300.350	R\$ 2,70	R\$ 810.945,00
2010	212.870	R\$ 2,91	R\$ 619.451,70
2011	357.254	R\$ 2,89	R\$ 1.032.464,06
2012	164.560	R\$ 2,63	R\$ 432.792,80
Total	1.286.199	R\$ * 2,81	R\$ 3.619.002,76

* Média dos preços por unidade no período estudado.

Atualmente no Brasil há apenas o registro em vigor do medicamento referência da mercaptopurina, conforme mostrado na figura 22.

Número de Produtos nesta página : 2					
PRODUTO	REGISTRO	PROCESSO	NOME DA EMPRESA - CNPJ	SITUAÇÃO	VENCIMENTO
PURINETHOL	101070211	25351027252200469	GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA - 33.247.743/0001-10	Deferido	10/2014
PURINETHOL	100250063	2599201111355	GLAXO WELLCOME S/A - 33.172.560/0001-82	Publicado Deferimento	10/2005
					<input type="button" value="VOLTAR"/>

Figura 22: Registros na ANVISA da mercaptopurina. Fonte: www.anvisa.gov.br. Acessado em: 21/01/13.

5.8 Mesilato de Imatinibe

O mesilato de imatinibe (Figura 23) é um inibidor de tirosina quinase, classe de medicamentos que possui a propriedade de bloquear a ação de vias de sinalização intra-celulares, mediadas por este tipo de enzima (DRUKER *et al.*, 2001).

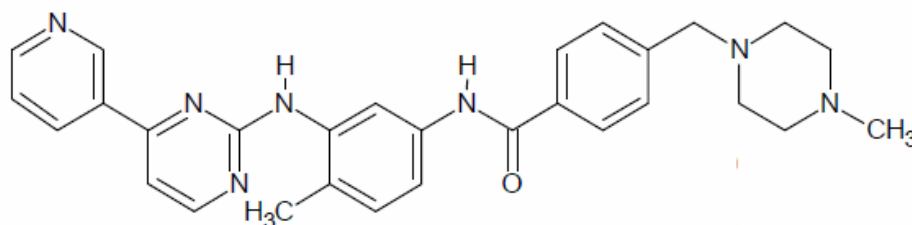


Figura 23: Fórmula estrutural do Imatinibe. Fonte: www.hyphadiscovery.co.uk/production_of_mammalian_agrochemical_microbial_metabolites.html. Acessado em: 23/10/11.

O imatinibe (Figura 24) inibe de forma competitiva, a configuração inativa da proteína BCR-ABL, através do bloqueio do sítio de ligação do ATP e, portanto, prevenindo a alteração conformacional para a forma ativa. O resultado é a inibição da proliferação celular e a formação tumoral, sem induzir apoptose (DRUKER *et al.*, 2001).

A droga é apresentada sob forma de comprimidos de 100mg e 400mg e é utilizada na dose de um comprimido, via oral, diária e indefinidamente em pacientes que continuam a responder ao tratamento, de acordo com controles moleculares periódicos (BACCARANI *et al.*, 2009). O imatinibe é bem tolerado e os principais efeitos adversos relatados são edema, náuseas, câimbras, rash cutâneo e diarreia (DEININGER & DRUKER, 2003).

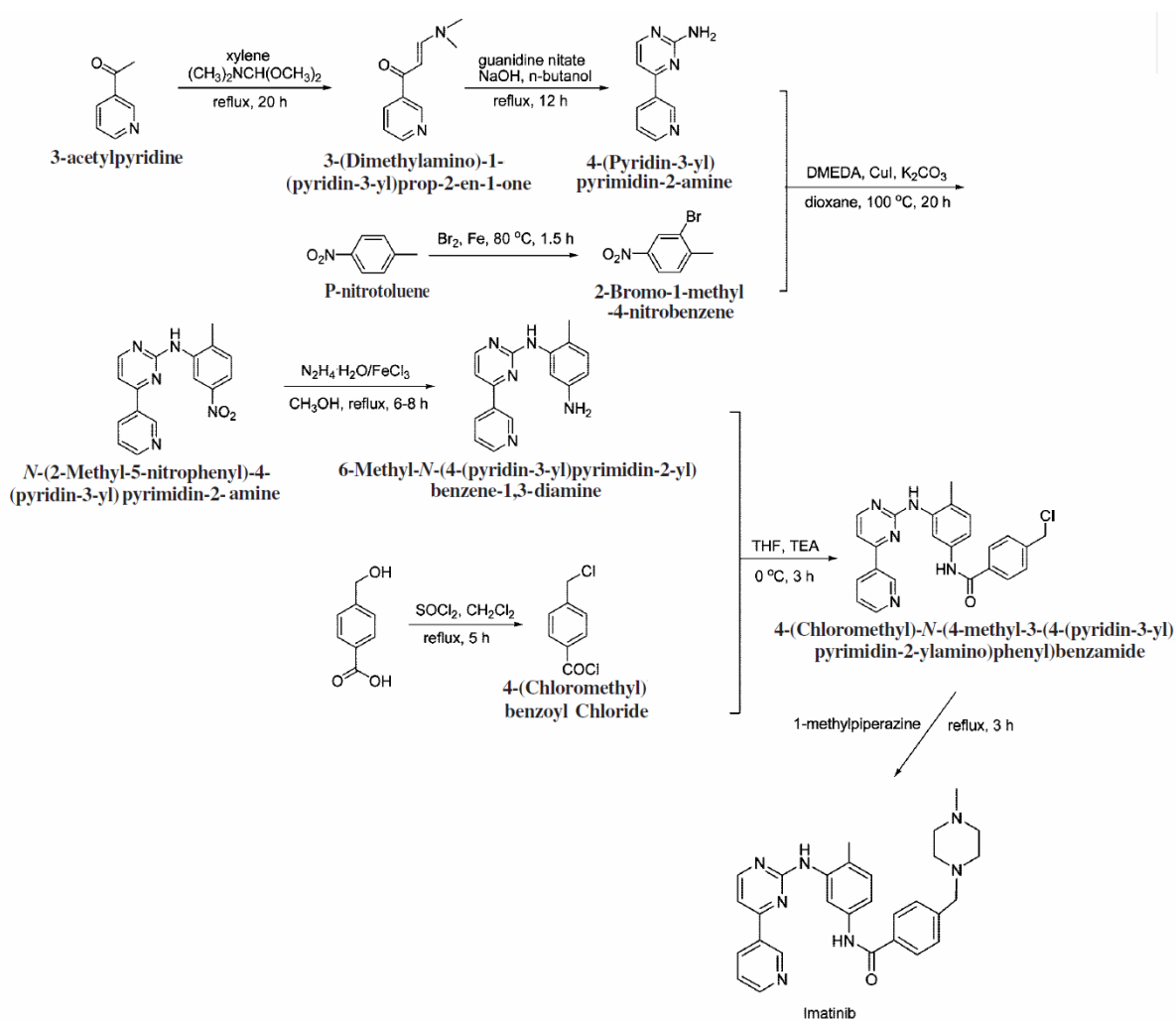


Figura 24: Síntese do imatinibe. Fonte: (LIU *et al.*, 2008).

O mesilato de imatinibe foi aprovado para uso, com base em estudos clínicos de fase 1 e fase 2, em pacientes em fase crônica que falharam ao tratamento com a associação de interferon alfa e citarabina, considerado o tratamento padrão prévio.

Estes estudos mostraram respostas hematológica completa em praticamente todos os pacientes tratados com imatinibe, além de resposta citogenética maior, muitas das quais de longa duração (DRUKER *et al.*, 2001). A obtenção de resposta citogenética maior três meses após o início do tratamento, também resultou em maior porcentagem de pacientes livres de progressão para a fase acelerada ou crise blástica, aos 18 meses (KANTARJIAN *et al.*, 2003).

No Brasil, o medicamento referência do Imatinibe é comercializado pelo Laboratório Novartis Biociências S.A., sob o nome comercial de GLIVEC®. O produto é comercializado sob a forma de comprimidos revestidos com apresentação de 100 e 400mg. Os valores dos comprimidos e suas respectivas dosagens podem ser vistos nas tabelas 13 e 14.

Tabela 13: Gastos do MS com Mesilato de imatinibe 100mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.

Gastos do MS com mesilato de imatinibe 100mg			
Ano	Unidades	Valor unitário	Valor total
2007	614.940	R\$ 44,15	R\$ 27.149.601,00
2008	390.760	R\$ 45,67	R\$ 17.846.009,20
2009	471.070	R\$ 34,91	R\$ 16.445.053,70
2010	921.409	R\$ 21,65	R\$ 19.948.504,85
2011	341.336	R\$ 21,35	R\$ 7.287.523,60
2012	192.496	R\$ 20,60	R\$ 3.965.417,60
Total	2.932.011	R\$ * 31,60	R\$ 92.642.109,95

* Média dos preços por unidade no período estudado.

Fonte: <http://www.comprasnet.gov.br>

Tabela 14: Gastos do MS com Mesilato de imatinibe 400mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.

Gastos do MS com mesilato de imatinibe 400mg			
Ano	Unidades	Valor unitário	Valor total
2007	141.411	R\$ 180,91	R\$ 25.582.664,01
2008	195.480	R\$ 174,62	R\$ 34.134.717,60
2009	276.671	R\$ 152,40	R\$ 42.164.660,40
2010	730.244	R\$ 87,76	R\$ 64.086.213,44
2011	266.770	R\$ 83,64	R\$ 22.312.642,80
2012	215.340	R\$ 82,40	R\$ 17.744.016,00
Total	1.825.916	R\$ * 112,83	R\$ 206.024.914,25

* Média dos preços por unidade no período estudado.

Fonte: <http://www.comprasnet.gov.br>

Atualmente no Brasil há apenas três empresas com registro em vigor do mesilato de imatinibe, conforme pode ser observado na figura 25.

Número de Produtos nesta página : 3					
PRODUTO	REGISTRO	PROCESSO	NOME DA EMPRESA - CNPJ	SITUAÇÃO	VENCIMENTO
GLIVEC	100680174	253510090040111	NOVARTIS BIOCIENCIAS S.A - 56.994.502/0001-30	Publicado Deferimento	10/2016
MESILATO DE IMATINIBE	104070104	25351033697201217	INSTITUTO VITAL BRAZIL S/A - 30.064.034/0001-00	Publicado Deferimento	12/2017
MESILATO DE IMATINIBE	100431056	25351515651201087	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0001-92	Publicado Deferimento	02/2017

[VOLTAR](#)

Figura 25: Registros na ANVISA de mesilato de imatinibe. Fonte: www.anvisa.gov.br. Acessado em: 21/01/13.

Observa-se também que há um registro do produto em nome do Instituto Vital Brazil, que é um laboratório oficial. Porém, os primeiros lotes do produto não foram fabricados em suas instalações, o medicamento foi fabricado no laboratório cristália e distribuído pelo Instituto Vital Brazil. A Parceria para o Desenvolvimento Produtivo desse medicamento foi firmado entre o Instituto Vital Brazil e o Laboratório Cristália, conforme o termo de compromisso nº01/2012 do Ministério da Saúde. Tal parceria

envolve ainda a Globe Química, a Farmanguinhos/Fiocruz, o laboratório EMS e o laboratório Laborvida, como produtor dos intermediários químicos. A parceria em questão visa a produção do mesilato de imatinibe de 100, 200 mg e 400mg. Sendo que a apresentação de 200 mg é inovadora nova no Brasil. A figura 26 apresenta a arquitetura da referida PDP. O produto desenvolvido por Farmanguinhos e Cristália tem previsão de registro para o primeiro semestre de 2013.

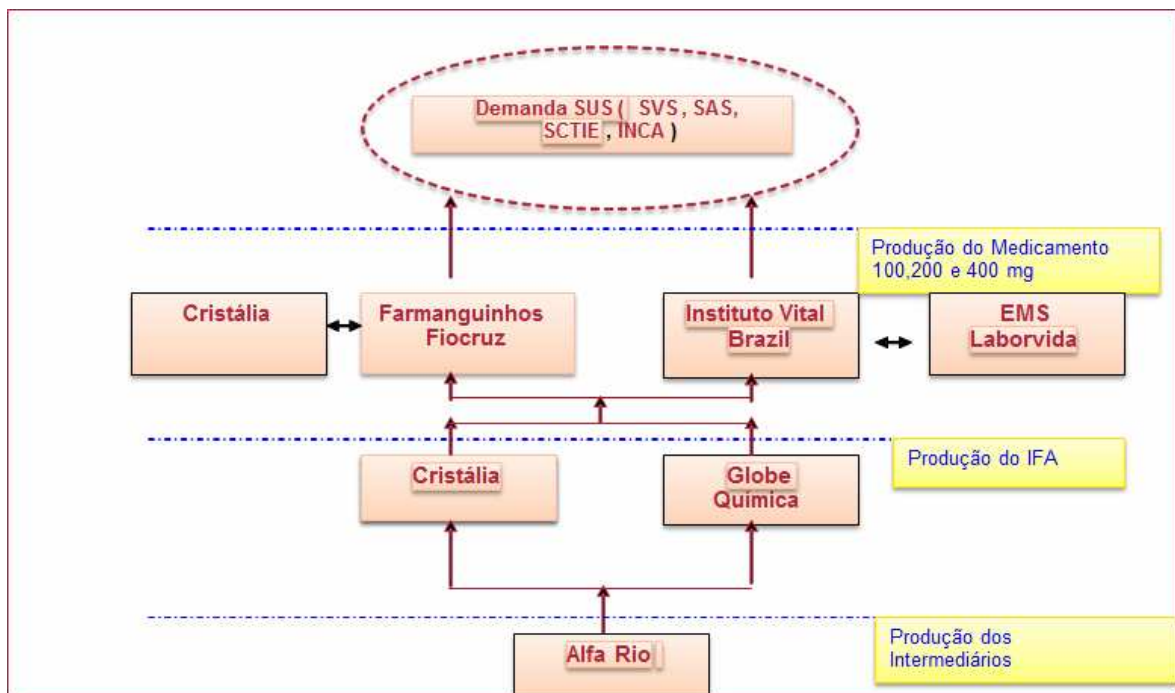


Figura 26: Arquitetura de parceria para o desenvolvimento/produção do Imatinibe, formalizada como PDP em 2012.

5.9 Ciclofosfamida

Embora a ação citotóxica geral da ciclofosfamida (Figura 26) seja semelhante à de outros agentes alquilantes, existem diferenças notáveis (YU *et al.*, 1999). A trombocitopenia é menos grave, enquanto a alopecia é pronunciada. O espectro clínico de atividade essencial da ciclofosfamida é muito amplo (JUSZCZAK *et al.*, 2010). Trata-se de um componente essencial de muitas combinações eficazes de

fármacos no tratamento dos linfomas não-Hodgkin (QUAN *et al.*, 2008). Foram relatadas remissões completas e supostas curas quando a ciclofosfamida foi administrada como agente isolado no tratamento do linfoma de Burkitt. Com frequência, é utilizada em combinação com metotrexato (ou doxorrubicina) e fluorouracil como terapia adjuvante após cirurgia de carcinoma de mama (BUSSE *et al.*, 1997; McDONALD *et al.*, 2003).

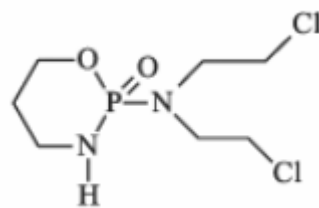


Figura 26: Fórmula estrutural da Ciclofosfamida. Fonte: (SANTOS *et al.*, 2007).

Em virtude de suas potentes propriedades imunossupressoras, a ciclofosfamida (Figura 27) recebeu considerável atenção para uso no controle da rejeição de órgãos após transplante, bem como em distúrbios não-neoplásicos associados a uma alteração da reatividade imune, incluindo granulomatose de Wegener, artrite reumatóide e síndrome nefrótica em crianças (JUSZCZAK *et al.*, 2010).

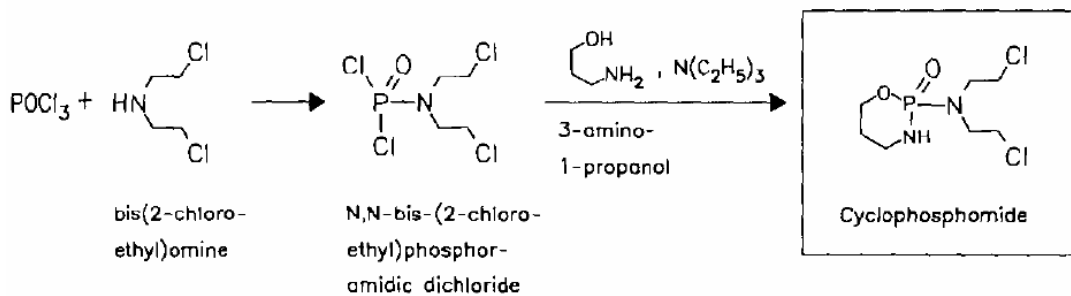


Figura 27: Síntese da ciclofosfamida. Fonte: (HANDBOOK OF FARMACEUTICAL SUBSTANCES, 2000).

No Brasil o medicamento referência da Ciclofosfamida é comercializado pelo Laboratório Asta Médica Ltda, sob o nome comercial de GENUXAL®. O produto é comercializado sob a forma de comprimidos revestidos de liberação prolongada com apresentação de 50mg. Os valores dos comprimidos e suas respectivas dosagens estão apresentados na tabela 15.

Tabela 15: Gastos do MS com Ciclofosfamida 50mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.

Gastos do MS com Ciclofosfamida 50mg			
Ano	Unidades	Valor unitário	Valor total
2007	42.730	R\$ 0,77	R\$ 32.944,83
2008	33.972	R\$ 0,69	R\$ 23.440,68
2009	72.256	R\$ 0,78	R\$ 56.359,68
2010	19.020	R\$ 0,85	R\$ 16.167,00
2011	104.017	R\$ 0,74	R\$ 76.972,58
2012	229.982	R\$ 0,59	R\$ 135.689,38
Total	501.977	* R\$ 0,68	R\$ 341.574,15

* Média dos preços por unidade no período estudado.

Fonte: <http://www.comprasnet.gov.br>

Atualmente no Brasil há duas empresas com registro em vigor do medicamento ciclofosfamida, conforme pode ser observado na figura 28.

Número de Produtos nesta página : 6					
PRODUTO	REGISTRO	PROCESSO	NOME DA EMPRESA - CNPJ	SITUAÇÃO	VENCIMENTO
CICLOSMIDA	100430703	250000215929992	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0001-92	Publicado Deferimento	02/2005
CYCRAM	123610032	250000112449980	MEIZLER BIOPHARMA S.A. - 64.711.500/0001-14	Publicado Deferimento	10/2009
GENUXAL	150820038	25351050964200309	ASTA MÉDICA-ONCOLOGIA LTDA - 04.216.501/0001-60	Deferido	07/2012
FOSFASERON	126030056	25351163248200200	ÍTACA LABORATÓRIOS LTDA - 74.019.670/0001-96	Deferido	02/2008
GENUXAL	121170025	2599100338681	ASTA MÉDICA LTDA - 71.524.631/0001-58	Publicado Deferimento	07/2007
EVOCICLO	159800012	25351275078200621	EVOLABIS PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA - 05.042.410/0001-19	Publicado Deferimento	03/2017
					VOLTAR

Número de Produtos nesta página : 5					
PRODUTO	REGISTRO	PROCESSO	NOME DA EMPRESA - CNPJ	SITUAÇÃO	VENCIMENTO
CICLODRAX	137640035	253510150470109	ASPEN PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 02.433.631/0001-20	Publicado Deferimento	07/2006
FOSFAMAX	105430130	250000027549894	Instituto farmoterapico neovita ltda - 33.423.278/0001-20	Publicado Deferimento	08/2003
SAICLO	101620225	250000098509917	LABORATÓRIOS PIERRE FABRE DO BRASIL LTDA - 33.051.491/0001-59	Publicado Deferimento	04/2006
GENUXAL	106830168	25351218954200883	BAXTER HOSPITALAR LTDA - 49.351.786/0001-80	Publicado Deferimento	07/2017
FOSFASERON	126030037	250000232189462	ÍTACA LABORATÓRIOS LTDA - 74.019.670/0001-96	Publicado Deferimento	06/2001
					VOLTAR

Figura 28: Registros na ANVISA de ciclofosfamida. Fonte: www.anvisa.gov.br. Acessado em: 21/01/13.

5.10 Clorambucila

A Clorambucila (Figura 29) é um derivado aromático da mostarda nitrogenada, que atua como um agente alquilante bifuncional. A alquilação ocorre através da formação de um radical etilenimônio altamente reativo. Um modo provável de ação envolve uma ligação cruzada do derivado de etilenimônio entre duas cadeias de DNA helicoidal e subsequente interferência no processo de replicação (HALMOS *et al.*, 1996; REUX *et al.*, 2008).

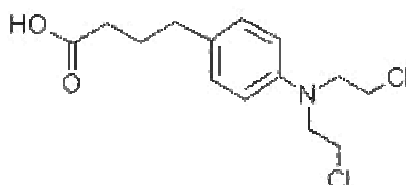


Figura 29: Fórmula estrutural da Clorambucila. Fonte: www.nursingpharmacology.info/Anticancer/classes1.htm. Acessado em: 02/10/12.

Clorambucila (Figura 30) normalmente é incluído em tratamento combinado, e vários esquemas posológicos foram utilizados (NICOLLE *et al.*, 2004). Clorambucila também foi usado como uma alternativa à mostarda nitrogenada, com redução da toxicidade, mas com resultados terapêuticos semelhantes. Para doença de Hodgkin e linfoma não Hodgkin, clorambucila é usado como único agente terapêutico, a dose usual é de 0,1-0,2mg/Kg/dia, por 4-8 semanas, inicialmente, em seguida, o tratamento de manutenção é administrado com doses diárias reduzidas ou séries de tratamentos intermitentes (GANTA *et al.*, 2008).

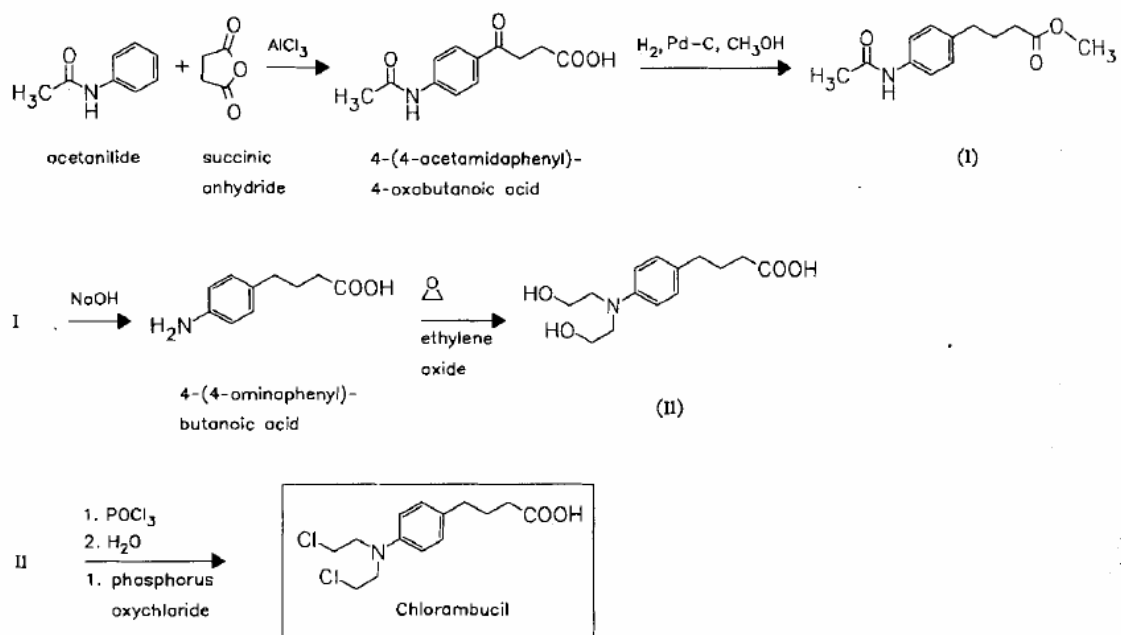


Figura 30: Síntese da clorambucila. Fonte: (HANDBOOK OF FARMACEUTICAL SUBSTANCES, 2000).

Clorambucila é útil para o controle de pacientes com linfoma linfocítico difuso avançado e em casos de recidiva após radioterapia. Para leucemia linfocítica crônica, o tratamento com clorambucila é normalmente indicado após o paciente ter desenvolvido sintomas, ou quando começam a surgir evidências de comprometimento da função da medula óssea (mas não insuficiência da medula), indicado pelo hemograma (JAKSIC *et al.*, 1997; JUNGLEE *et al.*, 2012). Inicialmente, a clorambucila é administrada em dose de 0,15mg/Kg/dia, até que a contagem total

de leucócitos tenha caído para 10.000 por mcg/l. O tratamento deve ser reiniciado quatro semanas após o tratamento da primeira série, e prosseguir com a dose de 0,1mg/Kg/dia (JUNGLEE *et al.*, 2012). Clorambucila pode ser usada no controle da Doença de Hodgkin e de linfomas não-Hodgkin em crianças (BANK *et al.*, 1989).

No Brasil o medicamento referência da Clorambucila é comercializado pelo Laboratório GlaxoSmithKline Brasil Ltda, sob o nome comercial de LEUKERAN®. O produto é comercializado sob a forma de comprimidos revestidos com apresentação de 2mg. Os valores dos comprimidos e suas respectivas dosagens podem ser observados na tabela 16.

Tabela 16: Gastos do MS com Clorambucila 2mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.

Gastos do MS com Clorambucila 2mg			
Ano	Unidades	Valor unitário	Valor total
2007	55.821	R\$ 1,05	R\$ 58.612,05
2008	86.426	R\$ 1,07	R\$ 92.475,82
2009	73.550	R\$ 1,08	R\$ 79.434,00
2010	60.180	R\$ 1,06	R\$ 63.790,80
2011	66.670	R\$ 1,09	R\$ 72.670,30
2012	90.020	R\$ 0,95	R\$ 85.519,00
Total	432.667	R\$ * 1,05	R\$ 452.501,97

* Média dos preços por unidade no período estudado.

Fonte: <http://www.comprasnet.gov.br>

Atualmente no Brasil há apenas o registro em vigor do medicamento referência da clorambucila, conforme mostrado na figura 31.

Número de Produtos nesta página : 2					
PRODUTO	REGISTRO	PROCESSO	NOME DA EMPRESA - CNPJ	SITUAÇÃO	VENCIMENTO
LEUKERAN	101070208	25351015982200417	GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA - 33.247.743/0001-10	Deferido	11/2014
LEUKERAN	100250073	2500102159584	GLAXO WELLCOME S/A - 33.172.560/0001-82	Publicado Deferimento	04/2004

[VOLTAR](#)

Figura 31: Registros na ANVISA de clorambucila. Fonte: www.anvisa.gov.br. Acessado em: 21/01/13.

5.11 Melfalana

A melfalana (Figura 32) é um agente alquilante bifuncional (apresenta dois grupos reativos). A formação de intermediários de carbono de cada um dos dois grupos bis (cloroetil) propicia a alquilação através de ligação covalente com o N₇ da guanina no DNA, ligando, de modo cruzado, duas cadeias de DNA e, deste modo, impedindo a replicação celular (PINGUET *et al.*, 1994).

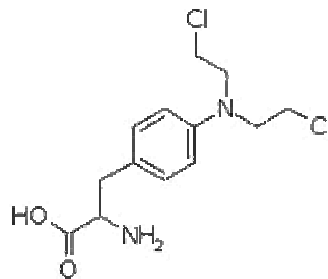


Figura 32: Fórmula estrutural da Melfalana. Fonte: www.nursingpharmacology.info/Anticancer/classes1.htm. Acessado em: 23/06/12.

Desde a introdução em 1962, a melfalana (Figura 33) continua sendo o melhor agente em monoterapia para o tratamento de mieloma múltiplo (KALINA & RYKKEN, 2012). A maioria dos pacientes responde ao tratamento com esse agente particularmente quando combinado à prednisona (DIMOPOULOS *et al.*, 2012).

A melfalana combinado à prednisona proporciona melhores resultados do que a melfalana sozinha (ALEXANIAN *et al.*, 1990; DIMOPOULOS *et al.*, 2012). A combinação melfalano/prednisona é a mais usada. Sessenta por cento dos pacientes apresentam resposta objetiva refletida pela melhora de 50% do nível de proteína M e melhora da contagem sangüínea e outros resultados do exame de sangue, além da melhora de vários sintomas da doença, por exemplo, dor óssea e fadiga (ALEXANIAN *et al.*, 1990).

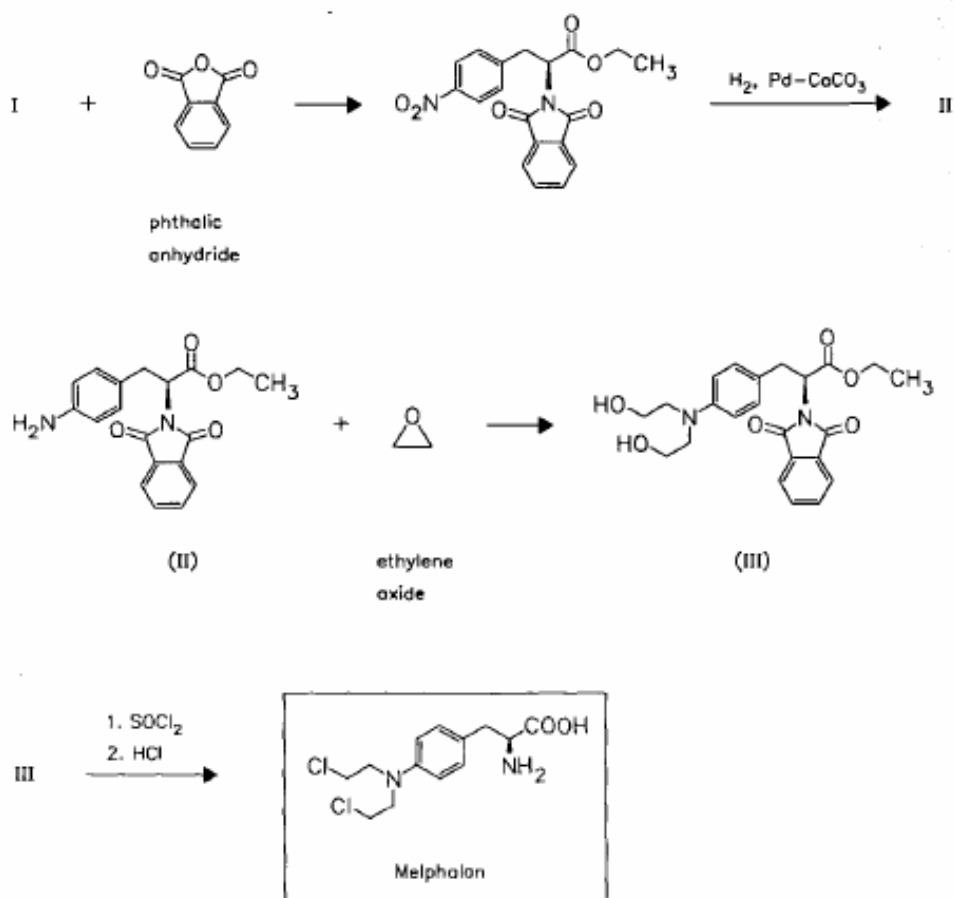


Figura 33: Síntese da melfalana. Fonte: (HANDBOOK OF FARMACEUTICAL SUBSTANCES, 2000).

No Brasil, o medicamento referência da Melfalana é comercializada pelo Laboratório GlaxoSmithKline Brasil Ltda, sob o nome comercial de ALKERAN®. O produto é comercializado sob a forma de comprimidos revestidos com apresentação de 2mg. Os valores dos comprimidos e suas respectivas dosagens podem ser vistos na tabela 17.

Tabela 17: Gastos do MS com Melfalana 2mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.

Gastos do MS com Melfalana 2mg			
Ano	Unidades	Valor unitário	Valor total
2007	44.146	R\$ 1,41	R\$ 62.245,86
2008	43.020	R\$ 1,40	R\$ 60.228,00
2009	54.780	R\$ 1,41	R\$ 77.239,80
2010	20.090	R\$ 1,34	R\$ 26.920,60
2011	43.020	R\$ 1,41	R\$ 60.658,20
2012	40.820	R\$ 1,18	R\$ 48.167,60
Total	245.876	* R\$ 1,36	R\$ 335.460,06

* Média dos preços por unidade no período estudado.

Fonte: <http://www.comprasnet.gov.br>

Conforme na figura 34, atualmente no Brasil há apenas o registro em vigor do medicamento referência da melfalana.

Número de Produtos nesta página : 2					
PRODUTO	REGISTRO	PROCESSO	NOME DA EMPRESA - CNPJ	SITUAÇÃO	VENCIMENTO
ALKERAN	101070176	25351034749200352	GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA - 33.247.743/0001-10	Deferido	08/2014
ALKERAN	100250089	2599200061365	GLAXO WELLCOME S/A - 33.172.560/0001-82	Publicado Deferimento	03/2004

[VOLTAR](#)

Figura 34: Registros na ANVISA de melfalana. Fonte: www.anvisa.gov.br. Acessado em: 21/01/13.

5.12 Metotrexato

O metotrexato (ácido 4-amino-10 metil fólico) (Figura 35) é um antimetabólito e análogo do ácido fólico. O fármaco entra nas células através de um sistema de transporte ativo para folatos reduzidos e, devido à ligação relativamente irreversível, inibe a enzima diidrofolato redutase, que catalisa o processo de redução do ácido fólico a ácido tetraidrofólico (MIYAZAKI *et al.*, 2007). A formação inibida de

tetraidrofolatos resulta na interferência da síntese e reparo do DNA e replicação celular. A afinidade da diidrofolato redutase pelo metotrexato é muito maior que a sua afinidade pelo ácido fólico ou diidrofólico, de forma que mesmo administrando-se simultaneamente grandes quantidades de ácido fólico, os efeitos do metotrexato não serão revertidos (BOURNERIAS & CHOSIDOW, 1994; OLSEN, 1991).

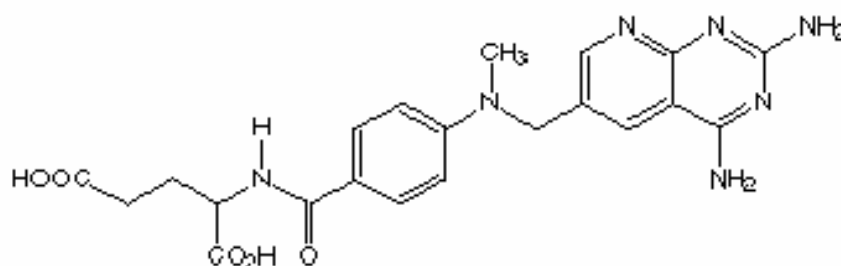


Figura 35: Fórmula estrutural do Metotrexato. Fonte: www.elmhurst.edu/~chm/vchembook/655cancer.html. Acessado em: 23/06/12.

O metotrexato (Figura 36) parece também causar um aumento no trifosfato de desoxiadenosina intracelular. Acredita-se que essa substância iniba a redução de ribonucleotídeos e polinucleotídeo ligase (enzima relacionada com a síntese e reparo do DNA). Os tecidos ativamente proliferativos tais como células malignas, medula óssea, células fetais, das mucosas bucais e intestinais, espermatozônios e células da bexiga urinária são geralmente mais sensíveis às ações farmacológicas do metotrexato (ZANOLLI *et al.*, 1990; ALVES *et al.*, 2011).

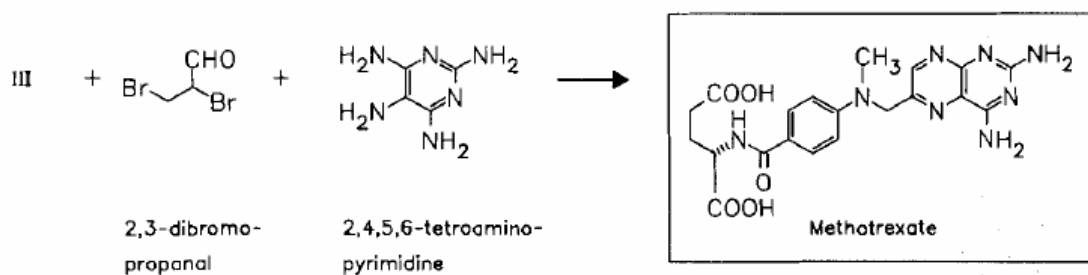
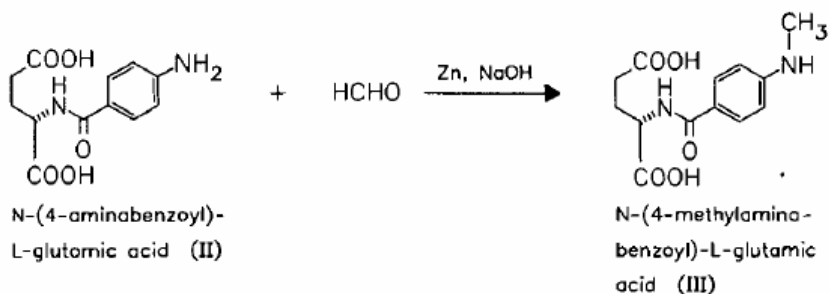
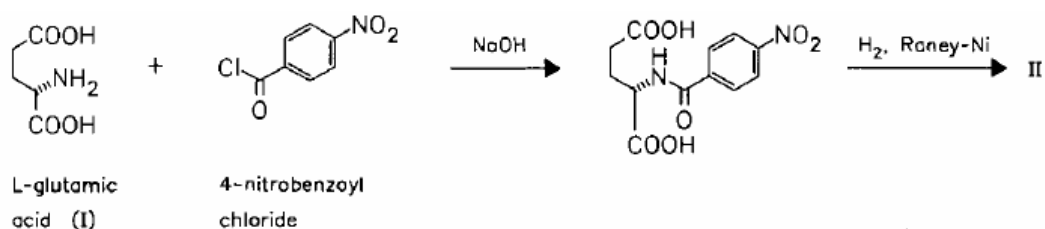


Figura 36: Síntese do metotrexato. Fonte: (HANDBOOK OF FARMACEUTICAL SUBSTANCES, 2000).

No Brasil, o medicamento referência do Metotrexato é comercializado pelos Laboratórios Pfizer, sob o nome comercial de MIANTREX®. O produto é comercializado sob a forma de comprimidos com apresentação de 2,5mg, 7,5mg e 10mg.

Atualmente no Brasil há oito empresas com registro em vigor do medicamento metotrexato, conforme pode ser observado na figura 37.

Número de Produtos nesta página : 5					
PRODUTO	REGISTRO	PROCESSO	NOME DA EMPRESA - CNPJ	SITUAÇÃO	VENCIMENTO
LEXATO	101620230	250000098099913	LABORATÓRIOS PIERRE FABRE DO BRASIL LTDA - 33.051.491/0001-59	Publicado Deferimento	06/2017
NEOTREXAL	120190070	250000351729622	GREENPHARMA QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA - 33.408.105/0001-33	Publicado Deferimento	11/2002
TREXERON	126030024	250000232149410	ÍTACA LABORATÓRIOS LTDA - 74.019.670/0001-96	Publicado Deferimento	06/2011
TREXERON	100410145	25351278480201121	FRESENIUS KABI BRASIL LTDA - 49.324.221/0001-04	Publicado Deferimento	06/2011
REUTREXATO	101180159	253510238460079	APSEN FARMACEUTICA S/A - 62.462.015/0001-29	Publicado Deferimento	07/2006
					VOLTAR
Número de Produtos nesta página : 22					
PRODUTO	REGISTRO	PROCESSO	NOME DA EMPRESA - CNPJ	SITUAÇÃO	VENCIMENTO
BIOMETROX	112130097	2500121207381	BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06	Publicado Deferimento	11/2011
UNITREXATE	123610034	250000112409929	MEIZLER BIOPHARMA S.A. - 64.711.500/0001-14	Publicado Deferimento	11/2009
EMTHEXATE	150820025	25351047755200370	ASTA MÉDICA-ONCOLOGIA LTDA - 04.216.501/0001-60	Deferido	02/2008
FAULDMETRO	131390002	250000097569797	DISAQ FARMACÊUTICA LTDA - 01.209.109/0001-04	Publicado Deferimento	08/2008
FAULDMETRO	100330137	25351191618200614	LIBBS FARMACÊUTICA LTDA - 61.230.314/0001-75	Publicado Deferimento	08/2013
HYTAS	155370010	25351186783200735	ACCORD FARMACÊUTICA LTDA - 64.171.697/0001-46	Publicado Deferimento	04/2013
IQUIGO-METOTREXATO	108840360	250000268239648	INDÚSTRIA QUÍMICA DO ESTADO DE GOIÁS S/A - IQUIGO - 01.541.283/0001-41	Publicado Deferimento	05/2008
LITREXATE	120690010	2502500051294	LABORATÓRIOS LIBRA DO BRASIL S.A. - 94.869.054/0001-31	Publicado Deferimento	12/2016
METOTREXATO	121170132	253510296400016	ASTA MÉDICA LTDA - 71.524.631/0001-58	Publicado Deferimento	05/2006
METOTREXATO	150820046	25351191402200497	ASTA MÉDICA-ONCOLOGIA LTDA - 04.216.501/0001-60	Deferido	05/2006
METOTREXATO	109680084	25351432757200522	LABORATÓRIO KINDER LTDA - 43.521.129/0001-58	Publicado Deferimento	06/2012
METREXATO	116370033	250000017929929	BLAU FARMACÊUTICA S.A. - 58.430.828/0001-60	Publicado Deferimento	02/2010
MIANTREX CS	102160182	25351025974200489	LABORATORIOS PFIZER LTDA. - 46.070.868/0001-69	Publicado Deferimento	03/2014
MIANTREX CS	123890063	250000281989868	PHARMACIA BRASIL LTDA - 71.699.490/0001-04	Publicado Deferimento	03/2009
MTX-BIG	127480014	253510241400014	OPEM REPRESENTAÇÃO IMPORTADORA EXPORTADORA E DISTRIBUIDORA LTDA - 38.909.503/0001-57	Publicado Deferimento	04/2016
NEOTREXAL	120190070	250000351729622	GREENPHARMA QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA - 33.408.105/0001-33	Publicado Deferimento	11/2002
TECNOMET	122140018	2599202079773	ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A - 55.980.684/0001-27	Publicado Deferimento	10/2014
TEVAMETHO	155730002	25351466075200602	TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - 05.333.542/0001-08	Publicado Deferimento	05/2017
TREXAT	103700197	250000122749633	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A - 17.159.229/0001-76	Publicado Deferimento	05/2007
TRIXILEM	101440018	253510324270118	BIONCOL FARMACÊUTICA LTDA. - 02.673.808/0001-65	Publicado Deferimento	02/2008
UNI-TREXATO	104970201	250000149249496	UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A - 60.665.981/0001-18	Publicado Deferimento	01/2006
EMTHEXATE	121170101	250000089989791	ASTA MÉDICA LTDA - 71.524.631/0001-58	Publicado Deferimento	02/2008
					VOLTAR

Figura 37: Registros na ANVISA de metotrexato. Fonte: www.anvisa.gov.br. Acessado em: 21/01/13.

Os valores dos comprimidos e suas respectivas dosagens estão apresentados na tabela 18.

Tabela 18: Gastos do MS com Metotrexato 2,5mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.

Gastos do MS com Metotrexato 2,5mg			
Ano	Unidades	Valor unitário	Valor total
2007	415.345	R\$ 0,43	R\$ 178.598,35
2008	456.480	R\$ 0,31	R\$ 141.508,80
2009	470.190	R\$ 0,36	R\$ 169.268,40
2010	490.194	R\$ 0,49	R\$ 240.195,06
2011	286.948	R\$ 0,48	R\$ 137.735,04
2012	226.800	R\$ 0,55	R\$ 124.740,00
Total	2.345.957	* R\$ 0,42	R\$ 992.045,65

* Média dos preços por unidade no período estudado.

Fonte: <http://www.comprasnet.gov.br>

Não há dados a respeito de compras públicas desse medicamento nas dosagens de 7,5mg e 10mg.

5.13 Citrato de tamoxifeno

O citrato de tamoxifeno (Figura 38) foi o primeiro fármaco empregado na hormonioterapia para o tratamento de câncer de mama e o primeiro a ser usado como quimiopreventivo, tendo sido empregado desde a década de 70 em terapias hormonais de carcinoma maligno de mama. Estudos clínicos e metanálises realizados nas últimas duas décadas demonstraram que o tamoxifeno foi eficaz na prevenção de câncer de mama contralateral em 30% das pacientes analisadas que continham o mesmo perfil (GRILLI, 2006; JORDAN, 2006).

Este fármaco tem sido a droga mais utilizada para o tratamento desta patologia sendo que seu uso está indicado em casos de doença metastática, assim

como no tratamento adjuvante (pós-operatório) de pacientes com tumor em fase inicial e avançada, em casos onde o paciente possui linfonodos acometidos ou livres de tal doença, e em casos de pacientes com carcinoma ductal *in situ* (FOLGUEIRA & BRENTANI; 2003).

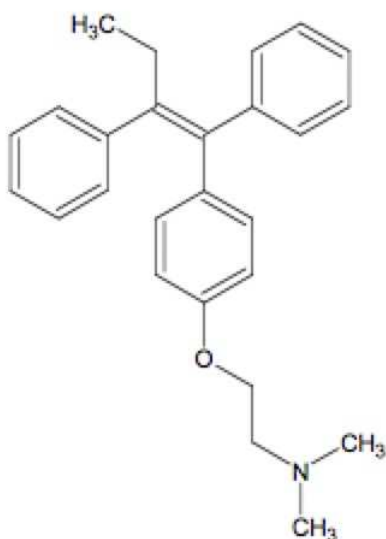


Figura 38: Fórmula estrutural do Tamoxifeno. Fonte: <http://mcindoe.pbworks.com/w/page/20651672/Organometallic%20pharmaceuticals>. Acessado em: 23/09/11.

Estudos realizados por Fisher *et al.* (1999) visavam avaliar o citrato de tamoxifeno (Figura 39) na redução de neoplasia mamária em pacientes com carcinoma ductal *in situ*. Entretanto, os resultados mostraram que o uso da droga causou uma redução na incidência de cânceres invasivos agregados, tais como câncer de mama invasivo ipsilateral e contralateral, doença metastática à distância; assim como a diminuição da recorrência de todos os cânceres contralaterais.

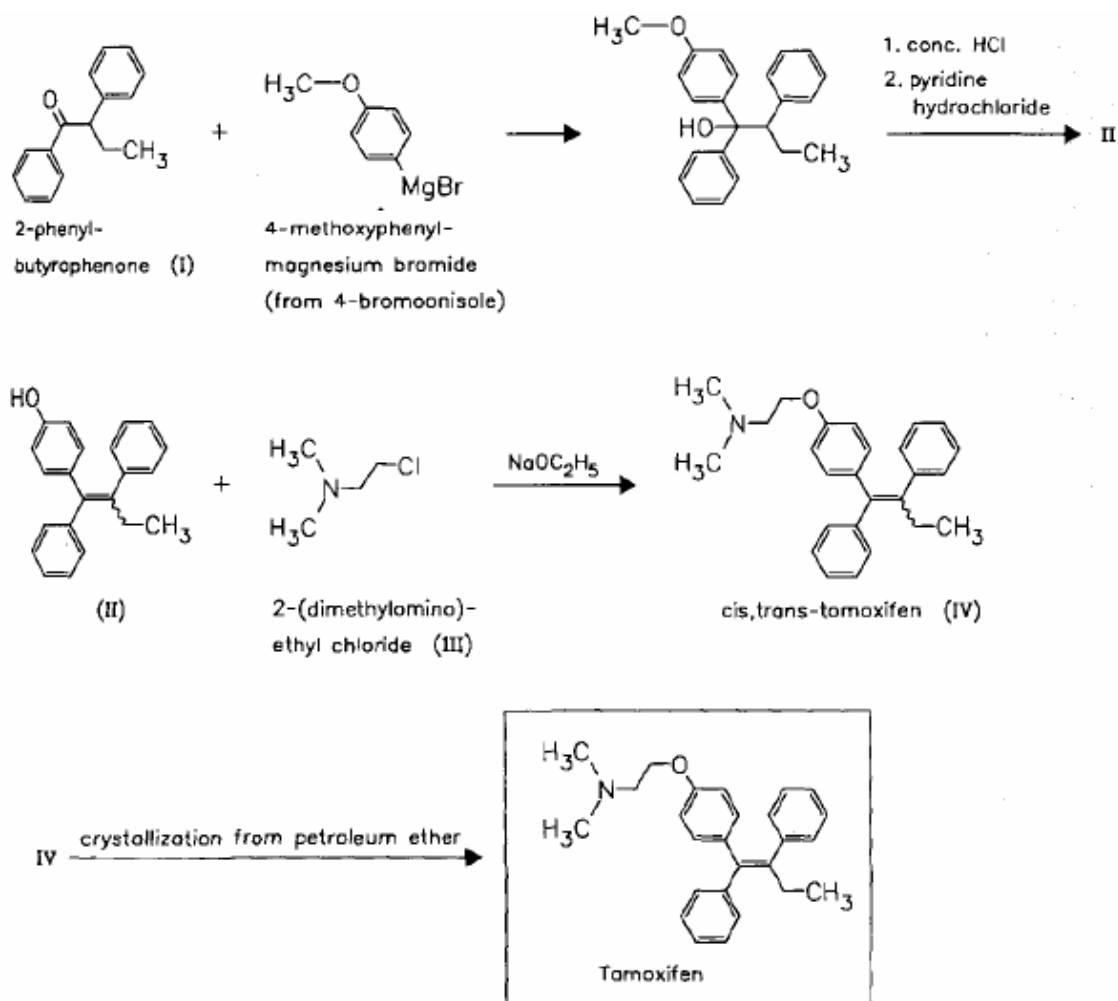


Figura 39: Síntese do tamoxifeno. Fonte: (HANDBOOK OF FARMACEUTICAL SUBSTANCES, 2000).

No Brasil, o medicamento referência do citrato de tamoxifeno é comercializado pelo Laboratório AstraZeneca S.A., sob o nome comercial de NOLVADEX®. O produto é comercializado sob a forma de comprimidos com apresentação de 10 e 20mg. Os valores dos comprimidos e suas respectivas dosagens podem ser observados nas tabelas 19 e 20.

Tabela 19: Gastos do MS com citrato de tamoxifeno 10mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.

Gastos do MS com citrato de tamoxifeno 10mg			
Ano	Unidades	Valor unitário	Valor total
2007	720.000	R\$ 0,19	R\$ 136.800,00
2008	1.464.230	R\$ 0,18	R\$ 263.561,40
2009	671.530	R\$ 0,15	R\$ 100.729,50
2010	1.623.581	R\$ 0,15	R\$ 243.537,15
2011	1.761.811	R\$ 0,25	R\$ 440.452,75
2012	1.081.550	R\$ 0,43	R\$ 465.066,50
Total	7.322.702	R\$ * 0,23	R\$ 1.650.147,30

* Média dos preços por unidade no período estudado.

Fonte: <http://www.comprasnet.gov.br>

Tabela 20: Gastos do MS com citrato de tamoxifeno 20mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.

Gastos do MS com citrato de tamoxifeno 20mg			
Ano	Unidades	Valor unitário	Valor total
2007	3.352.800	R\$ 0,17	R\$ 569.976,00
2008	2.204.500	R\$ 0,15	R\$ 330.675,00
2009	1.025.192	R\$ 0,18	R\$ 184.534,56
2010	3.926.352	R\$ 0,16	R\$ 628.216,32
2011	1.290.300	R\$ 0,19	R\$ 245.157,00
2012	3.850.576	R\$ 0,42	R\$ 1.617.241,92
Total	15.649.720	R\$ * 0,23	R\$ 3.575.800,80

* Média dos preços por unidade no período estudado.

Fonte: <http://www.comprasnet.gov.br>

Atualmente no Brasil há seis empresas com registro em vigor do medicamento tamoxifeno, conforme pode ser observado na figura 40.

Número de Produtos nesta página : 22					
PRODUTO	REGISTRO	PROCESSO	NOME DA EMPRESA - CNPJ	SITUAÇÃO	VENCIMENTO
BILEM	122050046	2500000374095	LABORATORIO ENILA IND. E COM. DE PROD. QUIM. E FARMAC. S/A - 39.547.575/0001-64	Publicado Deferimento	09/2007
TECNOTAX	122140005	250000132378913	ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A - 55.980.684/0001-27	Publicado Deferimento	09/2015
BIOXIFENO	112130077	2599100570180	BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06	Publicado Deferimento	06/2005
CITRATO DE TAMOXIFENO	Indeferido	253510296240060	ASTA MÉDICA LTDA - 71.524.631/0001-58	Indeferido	00/0000
CITRATO DE TAMOXIFENO	112130351	25351035167200393	BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06	Deferido	12/2009
CITRATO DE TAMOXIFENO	100430982	25351480097200677	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0001-92	Publicado Deferimento	04/2013
CITRATO DE TAMOXIFENO	100470280	253510296070041	SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 61.286.647/0001-16	Publicado Deferimento	01/2016
FESTONE	100680938	25351018144200314	NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A - 56.994.502/0001-30	Deferido	09/2008
FESTONE	100470414	25351117090200611	SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 61.286.647/0001-16	Publicado Deferimento	09/2013
NOVADEX	116180036	2599202003275	ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA - 60.318.797/0001-00	Publicado Deferimento	04/2016
TAMOOEX	123610016	250000293729718	MEIZLER BIOPHARMA S.A. - 64.711.500/0001-14	Publicado Deferimento	04/2009
TAMOPLEX	121170105	250000183259776	ASTA MÉDICA LTDA - 71.524.631/0001-58	Publicado Deferimento	04/2008
TAMOPLEX	150820022	25351047729200341	ASTA MÉDICA-ONCOLOGIA LTDA - 04.216.501/0001-60	Deferido	04/2008
TAMOX	102980144	250000120569581	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA. - 44.734.671/0001-51	Publicado Deferimento	12/2005
TAMOX	109860020	250000206079922	IBFARMA INDUSTRIA DE BIOTECNOLOGIA FTCA LTDA. - 74.135.922/0001-42	Publicado Deferimento	11/2004
TAMOXIFENO	124870012	250000302179843	PAYAM NEDA - 93.721.512/0001-28	Publicado Deferimento	03/2004
TAMOXIN	100430582	250000057389330	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0001-92	Publicado Deferimento	03/2011
TAMOXITRAT	104970267	250000043569641	UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A - 60.665.981/0001-18	Publicado Deferimento	06/2007
TAMOXYTA	112830070	250000112559734	LABORATORIO ITAFARMA LTDA - 52.208.733/0001-10	Publicado Deferimento	08/2006
TAXARIM	101620208	250000097949948	LABORATÓRIOS PIERRE FABRE DO BRASIL LTDA - 33.051.491/0001-59	Publicado Deferimento	07/2004
TAXOFEN	116370027	250000018019918	BLAU FARMACÊUTICA S.A. - 58.430.828/0001-60	Publicado Deferimento	11/2014
BIOXIFENO	112130077	2599100570180	BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06	Publicado Deferimento	

VOLTAR

Figura 40: Registros na ANVISA de tamoxifeno. Fonte: www.anvisa.gov.br. Acessado em: 21/01/13.

5.14 Tioguanina

Clinicamente, a tioguanina (Figura 41) tem sido utilizada no tratamento da leucemia aguda, e, em conjunção com a citarabina, trata-se de um dos agentes mais eficazes para indução de remissões na leucemia granulocítica aguda; entretanto, não tem sido útil no tratamento de pacientes com tumores sólidos (JOHNSON *et al.*, 2011).

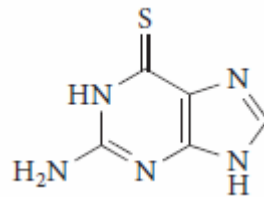


Figura 41: Fórmula estrutural da Tioguanina. Fonte: (KARRAN & ATTARD, 2008).

A tioguanina (Figura 42) foi utilizada como agente imunossupressor, particularmente em pacientes com nefrose ou com distúrbios vasculares do colágeno (CAHILL, 1996; DING, 2012).

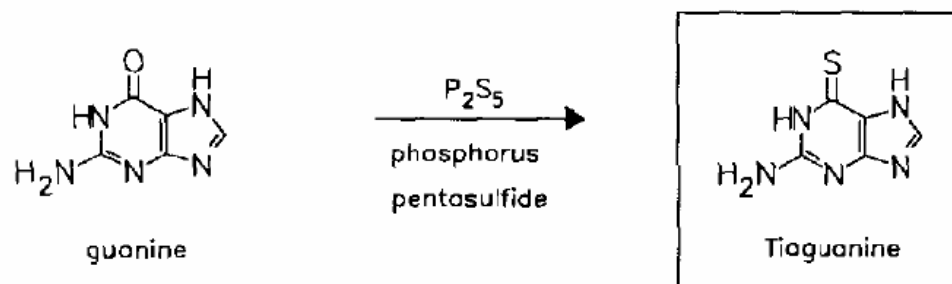


Figura 42: Síntese da tioguanina. Fonte: (HANDBOOK OF FARMACEUTICAL SUBSTANCES, 2000).

No Brasil, o medicamento referência da Tioguanina é comercializada pelo Laboratório GlaxoSmithKline Brasil Ltda, sob o nome comercial de LANVIS®. O produto é comercializado sob a forma de comprimidos com apresentação de 40mg. Os valores dos comprimidos e suas respectivas dosagens estão apresentados na tabela 21.

Tabela 21: Gastos do MS com Tioguanina 40mg nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.

Gastos do MS com Tioguanina 40mg			
Ano	Unidades	Valor unitário	Valor total
2007	27.690	R\$ 6,25	R\$ 173.062,50
2008	59.100	R\$ 6,57	R\$ 388.287,00
2009	37.200	R\$ 6,21	R\$ 231.012,00
2010	10.600	R\$ 7,47	R\$ 79.182,00
2011	23.540	R\$ 10,37	R\$ 244.109,80
2012	10.700	R\$ 5,86	R\$ 62.702,00
Total	168.830	R\$ * 6,98	R\$ 1.178.355,30

* Média dos preços por unidade no período estudado.

Fonte: <http://www.comprasnet.gov.br>

Conforme na figura 43, atualmente no Brasil há apenas o registro em vigor do medicamento referência da tioguanina.

Número de Produtos nesta página : 2					
PRODUTO	REGISTRO	PROCESSO	NOME DA EMPRESA - CNPJ	SITUAÇÃO	VENCIMENTO
LANVIS	101070223	25351068981200475	GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA - 33.247.743/0001-10	Deferido	04/2015
LANVIS	100250062	2599200530077	GLAXO WELLCOME S/A - 33.172.560/0001-82	Publicado Deferimento	04/2010

[VOLTAR](#)

Figura 43: Registros na ANVISA de tioguanina. Fonte: www.anvisa.gov.br. Acessado em: 21/01/13.

Os gastos gerais de compra de todos esses medicamentos para o SUS no período estudado foi de aproximadamente 365 milhões de reais, totalizando mais de 48 milhões de unidades farmacêuticas.

Em 2007 os gastos foram de cerca de 60 milhões de reais, com a aquisição de pouco mais de 7 milhões de unidades farmacêuticas, o que se manteve em 2008, onde houve uma pequena queda para um pouco mais de 59 milhões de reais, com a aquisição de menos de 7 milhões de unidades.

Em 2009 observou-se um aumento considerável nos gastos públicos de mais de 67 milhões de reais com a aquisição de menos de 6 milhões de unidades. Isso se deve a alta dos preços de determinados medicamentos em relação ao ano anterior, como a bicalutamida, a capecitabina, a ciclofosfamida, e o metotrexato, cujo aumento impulsionaram os gastos públicos.

No ano de 2010 ocorreu elevação significativa no percentual de compras, mais de 100% de compras unitárias comparada ao ano anterior, com gasto anual de aproximadamente 106 milhões de reais. Tal fato pode ter relação direta com o aumento significativo na incidência de neoplasias nesse período.

No entanto, no período vigente do ano de 2011 houve uma considerável queda nos gastos, sendo estes em torno de 41 milhões de reais, com aquisição de pouco menos de 9 milhões de unidades. Tal queda se seguiu no ano posterior, com gastos em torno de 32 milhões de reais na aquisição de pouco mais de 8 milhões de unidades farmacêuticas.

Contudo, tal queda nos gastos públicos no período de 2011 a 2012 tem relação direta com a redução considerável de valor de compra agregado de alguns medicamentos no período vigente, como a Tioguanina de 40mg que sofreu uma queda de quase 50% no seu valor unitário.

Observa-se, portanto, que a maioria dos medicamentos em estudo obtiveram aumento médio de preço unitário variando entre os anos de 2007 e 2012. No entanto, alguns medicamentos apresentaram redução ou aumento pouco significativos de um ano para outro, no período estudado.

Tal fato pode ser devido a descentralização da compra dos medicamentos, que atualmente se dá através de compra direta pelos hospitais municipais, estaduais e federais individualmente, o que torna os dados extraídos do comprasnet não fidedignos, já que o mesmo só possui dados de compra de instituições federais, sendo os gastos do MS superior ao levantado, pois tais dados não incluem compras

de hospitais estaduais e municipais; o surgimento de um novo medicamento mais eficaz no tratamento de determinada neoplasia em questão; término do período de patente de determinados medicamentos, tendo como exemplo mesilato de imatinibe, cuja patente expirou no final de 2011; dentre outros.

Devido a tais questionamentos, propõe-se que novos estudos devam ser desenvolvidos para elucidar tais questões, a fim de se avaliar os reais gastos do MS com medicamentos antineoplásicos sólidos orais.

A produção nacional por um laboratório oficial de medicamentos antineoplásicos é essencial para o país, por serem medicamentos considerados estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS), já que muitos desses medicamentos não são mais de interesse da iniciativa privada, como é o caso da hidroxiuréia, tioguanina, melfalana, clorambucila e ciclofosfamida. Tais medicamentos já estão com problemas de desabastecimento segundo o INCA (INCA, 2011).

Nos últimos meses os pacientes estão sofrendo com a falta do medicamento asparaginase, que está em falta no mercado e é o único que pode tratar a leucemia linfóide aguda, não havendo substituto (INCA, 2011). Tal medicamento, apesar de ser injetável e não estar presente neste trabalho, evidencia a importância da construção de uma planta fabril de medicamentos antineoplásicos em um laboratório oficial, pois reduziria a dependência do país no fornecimento de alguns medicamentos.

Todos os medicamentos apresentados nesse trabalho podem ser objetos de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), pois como foi evidenciado, tais medicamentos são estratégicos para o Brasil, sendo pelo seu alto valor agregado, ou por serem medicamentos que não têm mais interesse por parte da iniciativa privada.

6. CONCLUSÃO

Devido ao fato do câncer ser um importante problema de saúde pública em países em desenvolvimento e ser responsável por milhões de mortes anualmente em todo o mundo, estudos dessa natureza são imprescindíveis para elucidar questões referentes a produção pública de medicamentos antineoplásicos, garantindo o acesso da população à estes.

A produção dos medicamentos antineoplásicos estudados pode ser considerado estratégico para o SUS, pois alguns desses medicamentos atualmente estão com problema de desabastecimento, como é o caso da hidroxiuréia e da mercaptopurina e a produção nacional em um laboratório oficial poderia suprir a falta de tais medicamentos.

Ademais, tais medicamentos poderão ser alvos de PDP (Parceria para o Desenvolvimento Produtivo), o que envolveria uma empresa nacional privada para a produção do IFA e o laboratório oficial, que seria o responsável pela produção do medicamento. No entanto, visando a concretização de tal fato, é essencial a construção de uma planta fabril de medicamentos antineoplásicos em um laboratório oficial, o que tornaria possível a produção nacional de tal classe de medicamento seguindo as exigências da RDC nº 17/2010.

No tocante à Portaria nº 1.284, de 26 de Maio de 2010, todos os medicamentos em estudo poderão ser inseridos, pois tais medicamentos são estratégicos, alguns devido a seu alto valor agregado, outros devido aos problemas de desabastecimento.

Através de levantamento mercadológico e das necessidades do SUS no fornecimento de medicamentos antineoplásicos, observa-se que a fabricação nacional por um laboratório oficial de tais medicamentos, poderia suprir as necessidades do SUS, evitando assim o desabastecimento do mercado público nacional de medicamentos antineoplásicos, garantindo o acesso de tais medicamentos à população, além da consolidação dessas classes terapêuticas nos laboratórios oficiais.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACORDO Nº01/2010 de 21 de julho de 2010 do MINISTÉRIO DA SAÚDE.

ALEXANIAN, R.; BARLOGIE, B.; TUCKER, S. VAD-based regimens as primary treatment for myeloma. *American Journal of Hematology*. 1990; 33: 86-9.

ALEXIEVA-FIGUSCH, J.; TEULINGS, F. A. G. et al. In: LECLERQ, G.; TOMA, S.; PARIDAENS, R.; HENSON, J. C. *Clinical Interest of Steroid Hormone Receptors in Breast Cancer; European Experience. Recent Results in Cancer Research*. Springer Verlag. Berlin, 1981.

ALVES, J. A.; FIALHO, S. C.; MORATO, E. F. *et al.* Liver toxicity is rare in rheumatoid arthritis patients using combination therapy with leflunomide and methotrexate. *Rev Bras Reumatol* 2011;51(2):141-4.

ANSARI, A.; PATEL, N.; SANDERSON, J. *et al.* Low-dose azathioprine or mercaptopurine in combination with allopurinol can bypass many adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:640–647.

ANSFIELD, F. J.; DAVIS, H. L.; ELLERBY, R. A.; RAMIREZ, G. A clinical trial of megestrol acetate in advanced breast cancer. *Cancer*. V.33. P. 907-910. 1974.

ASGARI, D.; AGHANEJAD, A.; MOJARRAD, J. S. An Improved Convergent Approach for Synthesis of Erlotinib, a Tyrosine Kinase Inhibitor, via a Ring Closure Reaction of Phenyl Benzamidine Intermediate. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2011, Vol. 32, No. 3.

ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA. *Casodex*. Disponível em: www.astrazeneca.com.br, acessado em: 20/12/12.

BACCARANI, M.; CORTES, J.; PANE, F. *et al.* *Chronic myeloid leucemia: na update of concepts and management recommendations of European Leukemia.* J. Clin. Oncol. Vol. 27, p. 6041-6051, 2009.

BANK, B. B.; KANGANIS, D.; LIEBES, L. F.; SILBER, R. Chlorambucil pharmacokinetics and DNA binding in chronic lymphocytic leukemia lymphocytes. *Cancer Res.* 1989;49:554–559.

BÉLAND, G.; ELHILALI, M.; FRADET, Y. *et al.* *Total androgen ablation: Canadian experience.* Urol. Clin. N. Am. 18:75-82. 1991.

BIAGI, E.; ROVELLI, A.; BALDUZZI, A. *et al.* TBI, etoposide and cyclophosphamide as a promising conditioning regimen for BMT in childhood ALL in second remission. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 26: 1260-1262.

BLUM J. L, JONES S. E, BUDZAR A. U. *et al.* *Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel refractory metastatic breast cancer.* J.Clin.Oncol 1999; February Vol 17 (2) p: 485-493.

BONADONNA, G.; BRUSAMOLINO, E.; VALAGUSSA, P. *et al.* Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976;294:405-10.

BONASSA, E.M.A. & SANTANA, T.R. *Enfermagem em terapêutica oncológica.* 3. ed. - São Paulo: Editora Atheneu, 2005.

BONOMI, P.; JOHNSON, P.; ANDERSON, K. *et al.* Primary hormonal therapy of advanced breast cancer with megestrol acetate. *Seminars in Oncology.* V.12. P. 48-54. 1985.

BOURNERIAS, I. & CHOSIDOW, O. Méthotrexate et psoriasis. *Pharmacologie et prise en charge thérapeutique Ann Dermatol Venereol* 1994;121:69-74.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Formulação de Políticas de Saúde. Política Nacional de Medicamentos. Brasília, 2001. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf. Acessado em: 29/05/2012.

BRUCHOVSKY, N.; RENNIE, P. S.; COLDMAN, A. J. et al. Effect of antiandrogen withdrawal on stem cell composition of the Shionigi carcinoma. *Cancer Research*. V. 50. P. 2275-2282. 1990.

BUSSE, D.; BUSCH, F. W.; BOHNENSTENGEL, F. *et al.* Dose escalation of cyclophosphamide in patients with breast cancer: consequences for pharmacokinetics and metabolism. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(5):1885–1896.

BRAWLEY, O. A strategic approach to the control of cancer. National Press Foundation (http://nationalpress.org/images/uploads/programs/10cancer_brawley.ppt). Acessado em: 25/11/2012.

CAHILL, M. A.; NORDHEIM, A.; XU, Y. Z. Crosslinking of SRF to the c-fos SRE CArG box guanines using photo-active thioguanine oligodeoxynucleotides. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996;229:170–175.

CAPPUZZO, F.; CIULEANU, T.; STELMAKH, L. *et al.* SATURN investigators: Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 11: 521-529, 2010.

CHABNER, B. A.; LONGO, D. L. *Câncer Chemotherapy and Biotherapy – Principles and Practice*, third edition, Lippincott-Raven, Philadelphia, PA, USA, 2001.

CHAPMAN, P. B.; HAUSCHILD, A.; ROBERT, C. *et al.* Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-16.

CLOWES, G. H. A.; BAESLACK, F. W. Further evidence of immunity against cancer in mice after spontaneous recovery: sixth annual report. Albany: New York State Cancer Laboratory, 1904-5.

CRAWFORD, E. D. Changing concepts in the management of advanced prostate cancer. *Urology Symposium*. V. 44. P. 67-74. 1994.

DALIANI, D.; PAPANDREOU, C. N. Markers of androgen-independent progression of prostatic carcinoma. *Seminars in Oncology*. V. 26. nº4. P. 399-406. 1999.

DAMIANI, D; DAMIANI, D. Manejo farmacológico da baixa estatura: o papel dos inibidores da aromatase. *J. Pediatr.* v. 83, pp. 172-177, 2007.

DAVIS, M. P.; DICKERSON, D. Cachexia and anorexia: cancer's covert killer. *Support Care Cancer*. V.8. P. 180-187. 2000.

DECRETO N°6.233, de 14 de novembro de 1906.

DEININGER, M. W.; DRUKER, B. J. *Specific targeted therapy of chronic myelogenous leukemia with imatinib*. *Pharmacol. Rev.* Vol. 55, p. 401-423, 2003.

DESHPANDE, A.R.; ABREU, M. T. Optimizing therapy with 6-mercaptopurine and azathioprine: to measure or not to measure? *Therap Adv Gastroenterol*. 2010;3:275–279.

DeVITA, V. T.; MOXLEY, J. H.; BRACE, K.; FREI, E. III. Intensive combination chemotherapy and X-irradiation in the treatment of Hodgkin's disease. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1965;6:15.

DeVITA V. T. JR.; SERPICK, A. A.; CARBONE, P. P. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970;73:881-95.

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO Nº 101, Sexta-Feira, 25 de Maio de 2012. Seção 3. P. 129. Extrato de Cooperação Técnica.

DIMOPOULOS, M. A.; DELFORGE, M.; HAJEK, R. *et al.* Lenalidomide, melphalan, and prednisone followed by lenalidomide maintenance improves health-related quality of life in newly diagnosed multiple myeloma patients aged 65 years or older: results of a randomized phase III trial. *Haematologica*. 2012 Dec 14.

DING, L.; ZHANG, F. B.; LIU, H. *et al.* Hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase activity is related to 6-thioguanine nucleotide concentrations and thiopurine-induced leukopenia in the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Jan;18(1):63-73.

DOLLERY, C. *Therapeutic Drugs*. Churchill Livingstone. 2ª Edição. London. P. M33-M34. 1999.

DRUKER, B. J.; GUILHOT, F.; O'BRIEN, S. G. *et al.* Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408-17.

DRUKER, B. J.; TALPAZ, M.; RESTA, D. J. *et al.* *Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leucemia*. *N. Engl. J. Med.* Vol 344 (14), p. 1031-1037, 2001.

DUNST, J.; DEBUS, J.; RUDAT, V. *et al.* *Preoperative chemoradiation with capecitabine (xeloda) in locally advanced rectal cancer (LARC): interim findings of phase II study*. Abstract 3559. ASCO New Orleans, USA 5-8 June, 2004.

EUBANKS, V.; KOPPERSMITH, N.; WOOLDRIDGE, N. *et al.* Effects of megestrol acetate on weight gain, body composition and pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *The Journal of Pediatrics*. V. 140. nº4. P. 439-444. 2002.

EVANS, W. J. & REYNOLDS, D. W. Editorial: megestrol acetate use for weight gain should be carefully considered. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:420–421.

FARBER, S.; DIAMOND, L. K.; MERCER, R. D. *et al.* Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med* 1948;238:787-93.

FISHER, B.; CARBONE, P.; ECONOMOU, S. G. *et al.* L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. *N Engl J Med* 1975;292:110-22.

FISHER, B. *et al.* Tamoxifen in treatment of intraductal of breast cancer: national surgical adjuvant breast and bowel project B-24 randomized controlled trial. *The Lancet*, [S. I.], v. 353, p. 1993-2000, 12 june. 1999.

FOLGUEIRA, M. A. A. K.; BRENTANI, M. M. Receptores de estrógeno e progesterona em câncer de mama. In: BRENTANI, M. M.; COELHO, F. R. G.; KOWALSKI, L. P. (Aut.). *Bases da Oncologia*. SãoPaulo: Tecmedd, 2003. cap. 9.

FRADET, Y. (2004) Bicalutamide in the treatment of prostate cancer. *Exp Rev Anticancer Ther* 4: 37-48.

FREI, E. III.; KARON, M.; LEVIN, R. H. *et al.* The effectiveness of combinations of antileukemic agents in inducing and maintaining remission in children with acute leukemia. *Blood* 1965;26:642-56.

FURUKAWA, S.; USUDA, K.; ABE, B. *et al.* (2008): Effect of 6-mercaptopurine on rat placenta. *J. Vet. Med. Sci.*, 70, 551-556.

GAGNON, B.; BRUERA, E. A review of the drug treatment of cachexia associated with cancer. *Drugs*. V.55. P. 657-688. 1998.

GANTA, S.; PAXTON, J. W.; BAGULEY, B. C.; GARG, S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of chlorambucil delivered in parenteral emulsion. *Int J Pharm.* 2008;360(1):115–121.

GANZ, P. A.; GREENDALE, G. A.; PETERSEN, L. Managing menopausal symptoms in breast cancer survivors: results of a randomized controlled trial. *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 92, no. 13, p.1054–1064, 2000.

GARREAU, J. R.; DeLAMELENA, T.; WALTZ, D. *et al.* Side effects of aromatase inhibitors versus tamoxifen: the patients' perspective. *American Journal of Surgery*. vol. 192, no. 4, pp. 496–498, 2006.

GEISLER, J.; KING, N.; DOWSETT, M. *et al.* Influence of anastrozole (Arimidex), a selective, non-steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatisation and plasma oestrogen levels in postmenopausal women with breast cancer. *Br J Cancer*. 1996;74:1286–1291.

GELLER, J.; FRUCHTMAN, B.; NEWMAN, H. *et al.* Effect of progestational agents on carcinoma of the prostate. *Cancer Chemotherapy Reports*. V. 51. P. 41. 1967.

GIVERHAUG, T., LOENNECHEN, T., AARBAKKE, J. *The interaction of 6-mercaptopurine (6-MP) and methotrexate (MTX)*. *General Pharmacology*, 33: 341-346, 1999.

GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA. Leukeran. Disponível em: www.gsk.com.br, acessado em: 02/09/12.

GLISSON, B. S.; ROSS, W. E. DNA topoisomerase II: a primer on the enzyme and its unique role as a multidrug target in cancer chemotherapy. *Pharmac Ther* 1987; 32: 89-106.

GOKTAS, S.; CRAWFORD, E. D. Optimal hormone therapy for advanced prostatic carcinoma. *Seminars in Oncology*. V.26. n^o2. P. 162- 173. 1999.

GOLEBIEWSKA, J.; LICHODZIEJEWSKA-NIEMIERKO, M.; ALEKSANDROWICZ, E. *et al.* Influence of megestrol acetate on nutrition and inflammation in dialysis patients- preliminary results. *Acta Biochim Pol* 2009;56:733-7.

GOODMAN & GILMAN. As bases farmacológicas da terapêutica. 10ª edição. Editora Mc Graw Hill. 2005.

GOODMAN, L. S.; WINTROBE, M. M.; DAMESHEK W. *et al.* 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. JAMA 1946;105:475-6.

GREGORY, D.; COHEN, J. C.; OINES, D. W.; MIMS, C. H. Megestrol acetate therapy for advanced breast cancer. Journal of Clinical Oncology. V.3. P. 155-160. 1985.

GRILLI, S. Tamoxifen (TAM): the dispute goes on. Annali dell' Istituto Superiore di Sanità, Italy, v. 42, n. 2, p. 170-173, 2006.

GRIMM, S. W. & DYROFF, M. C. Inhibition of human drug metabolizing cytochromes P450 by anastrozole, a potent and selective inhibitor of aromatase. Drug Metab Dispos. 1997;25:598-602.

HALMOS, T.; SANTARROMANA, M.; ANTONAKIS, K.; SCHERMAN, D. Synthesis of glucose-chlorambucil derivatives and their recognition by the human GLUT1 glucose transporter. Eur. J. Pharmacol. 1996;318:477-484.

HAMEED, H. & CASSIDY, J. Use of capecitabine in management of early colon cancer. Cancer Management and Research, vol. 3, p. 295-299, 2011.

HANDBOOK OF FARMACEUTICAL SUBSTANCES. 4ª Edição. 2000.

HERCHENHORN, D. *et al.* Phase II study of erlotinib combined with cisplatin and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). ASCO Annual Meeting Proceedings, J Clin Oncol, v. 25, part I, n. 18S (June 20 Supplement), p. 6033, 2007.

INCA. *Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil*. Instituto Nacional de Câncer. 2009. Disponível em: www.inca.gov.br, acessado em: 17/04/11.

INCA. Disponível em: www.inca.org.br, acessado em: 17/04/11.

INTERNATIONAL STANDARD ORGANIZATION. ISO 14644-1:1999(E) Cleanrooms and associated controlled environments.

IVERSEN, P.; MCLEOD, D. G.; SEE, W. A. *et al.* Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. *British Journal of Urology International*, vol. 105, no. 8, p. 1074–1081, 2010.

JAKSIC, B.; BRUGIATELLI, M.; KRC, I. *et al.* High dose chlorambucil versus Binet's modified cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone regimen in the treatment of patients with advanced B-cell chronic lymphocytic leukemia. Results of an international multicenter randomized trial. *Cancer*. 1997;79:2107–2114.

JANKNEGHT, R. A.; ABBOU, C. C.; BARTOLETTI, R. *et al.* *Orchiectomy and nilutamide or placebo as treatment of metastatic prostatic cancer in a multinational double-blind randomized trial*. *Journal of Urology*, 149: 77, 1993.

JEEVANKUMAR, B.; THAPPA, D. M. Blue lunula due to hydroxyurea. *J Dermatol*. 2003;30:628-30.

JENSTER, G. The role of androgen receptor in the development and progression of prostate cancer. *Seminars in Oncology*. V. 26. nº4. P. 407-421. 1999.

JINNO, H.; SAKATA, M.; HAYASHIDA, T. *et al.* (2010) A phase II trial of capecitabine and docetaxel followed by 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide (FEC) as preoperative treatment in women with stage II/III breast cancer. *Ann Oncol* 21: 1262–1266.

JOHNSON, D. E.; KAESLER, K. E.; AYALA, A. G. Megestrol acetate for treatment of advanced carcinoma of the prostate. *Journal of Surgical Oncology*. V.7. P. 9-15. 1975.

JOHNSON, R. W.; MERKEL, A. R.; DANILIN, S. *et al.* 6-Thioguanine inhibition of parathyroid hormone-related protein expression is mediated by GLI2. *Anticancer Res*. 2011 Sep;31(9):2705-12.

JORDAN, V. C. Tamoxifen (ICI46,474) as targeted therapy to treat and prevent breast cancer. *British Journal of Pharmacology*, Philadelphia, v. 147, p. 269-276, 2006.

JUNGLEE, N. A.; SHIRKANTH, S.; SEALE, J. R. Rapidly progressive renal failure due to chronic lymphocytic leukemia - Response to chlorambucil. *Indian J Nephrol*. 2012 May-Jun; 22(3): 217–220.

JUSZCZAK, K.; GIL, K.; WYCZOLKOWSKI, M.; THOR, P. J. Functional, histological structure and mastocytes alterations in rat urinary bladders following acute and [corrected] chronic cyclophosphamide treatment. *J Physiol Pharmacol* 2010;61:477–482.

JUNQUEIRA & CARNEIRO. *Biologia Celular e Molecular*. 7ª edição. Editora Guanabara Koogan. 2000.

KALINA, P.; RYKKEN, J. B. Multiple myeloma of the thyroid cartilage. *Case Report Hematol*. 2012. Apr. 29.

KANTARJIAN, H. M.; TALPAZ, M.; O'BRIEN, S. *et al.* Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2003; 101: 473-475.

KARRAN, P.; ATTARD, N. Thiopurines in current medical practice: molecular mechanisms and contributions to therapy-related cancer. *Nature Reviews* 2008, Vol 8, Jan, 24-36.

KATZUNG, B. G. *Farmacologia Básica & Clínica*. 9ª edição. Editora Guanabara Koogan. 2006.

KIM, G. P.; FOSTER, N. R.; SALIM, M. *et al.* Randomized phase II trial of panitumumab, erlotinib, and gemcitabine (PGE) versus erlotinib-gemcitabine (GE) in patients with untreated, metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 29, supplement, abstract no. 4030, 2011.

KÖHLER, G.; MILSTEIN, C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256:495-7.

KOLVENGAB, G. J.; BLACKLEDGE, G. R. (1996) Worldwide activity and safety of bicalutamide: a summary review. *Urology* 47: 70-79.

KOUKOURAKIS, G. V.; KOULOULIAS, V.; KOUKOURAKIS, M. J. *et al.* (2008) Efficacy of the oral fluorouracil pro-drug capecitabine in cancer treatment: a review. *Molecules* 13: 1897–1922.

KOWALSKI, L. P. *Bases da Oncologia*. São Paulo: Tecmedd, 2003. cap. 9.

KWAK, E. L.; BANG, Y-J, CAMIDGE D. R. *et al.* Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-703.

LAROCHE, M.; BORG, S.; LASSOUED, S. *et al.* Joint pain with aromatase inhibitors: abnormal frequency of Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 2007;34:2259–2263.

LEBOWITZ, P. F.; WOVE, J. E.; SWAIN, S. M. *et al.* *A phase II trial of neoadjuvant docetaxel and capecitabine for locally advanced breast cancer*. *Clinical Cancer research* 2004; Vol 10 :6764-6769.

LENNARD, L. *The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine*. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 43: 329-339, 1992.

LENNARD, L. & LILLEYMAN, J. S. *Individualizing therapy with 6-mercaptopurine and 6-thioguanine related to the thiopurine methyltransferase genetic polymorphism*. Therapeutic Drug Monitoring, 18: 328-334, 1996.

LENZ, A. M.; SHULMAN, D.; EUGSTER, E. A. *et al.* (2010) Bicalutamide and Third-Generation Aromatase Inhibitors in Testotoxicosis. Pediatrics 126: e728-733.

LESNIAK, W.; BALA, M.; JAESCHKE, R.; KRZAKOWSKI, M. Effects of megestrol acetate in patients with cancer anorexia-cachexia syndrome--a systematic review and meta-analysis. Pol Arch Med Wewn. 2008;118:636–644.

LIU, L. F. DNA topoisomerase poisons as antitumor drugs. Annu Rev Biochem 1989; 58: 351-375.

LIU, Y. F.; WANG, C. L.; BAI, Y. J. *et al.* A Facile Total Synthesis of Imatinib Base and Its Analogues. Organic Process Research & Development 2008, 12, 490–495.

LONG, B. H.; MINOCHA, A. Inhibition of topoisomerase II by VP-16-213 (etoposide), VM-26 (teniposide), and structural congeners as an explanation for in vivo DNA breakage and cytotoxicity [abstract]. Proc Am Assoc Cancer Res 1983; 24: 321.

LÓPEZ, A. P.; FIGULS, M. R.; CUCHI, G. U. *et al.* Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. Journal of Pain and Symptom Management. 2004.

LOWIS, S. P.; NEWELL, D. R. Etoposide for the treatment of paediatric tumors: What is the best way to give it? Eur J Cancer 1996; 32: 2291-2297.

MALONEY, D. G.; GRILLO-LÓPEZ, A. J.; WHITE, C. A. *et al.* IDEC-C2B8 (rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1997;90:2188-95.

MALTONI, M.; NANNI, O.; SCARPI, E. et al. High-dose progestins for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: a systematic review of randomized clinical trials. *Annals of Oncology*. V.12. n^o3. P. 289-300. 2001.

MANTOVANI, G.; MACCIO, A.; LAI, P. et al. Cytokine involvement in cancer anorexia/cachexia: role of megestrol acetate and medroxy-progesterone acetate on cytokine down-regulation and improvements on clinical symptoms. *Critical Review of Oncology*. V.9. P. 99-106. 1998.

McDONALD, G. B.; SLATTERY, J. T.; BOUVIER, M. E. et al. Cyclophosphamide metabolism, liver toxicity, and mortality following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2003;101(5):2043–2048.

MCLEOD, H. L., COULTHARD, S., THOMAS, A. E. et al. *Analysis of thiopurine methyltransferase variant alleles in childhood acute lymphoblastic leukaemia*. *British Journal of Haematology*, 105: 696-700, 1999.

MENON, K.; VAN VOORHEES, A. S.; BEBO, B. F. Jr. et al. Psoriasis in patients with HIV infection: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:291-9.

MIYAZAKI, T.; FUJIMAKI, K.; SHIRASUGI, Y. et al. Remission of lymphoma after withdrawal of methotrexate in rheumatoid arthritis: relationship with type of latent Epstein-Barr virus infection. *The American Journal of Hematology*. 2007;82(12):1106–1109.

MOORE, J. M. et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*, v. 20, p. 1960, 2007.

MURAD, A.M.; KATZ, A.; *Oncologia Bases Clínicas do Tratamento*. 1^a edição. Editora Guanabara Koogan. 1996.

NELSON, K. A. The cancer anorexia-cachexia syndrome. *Seminars in Oncology*. V. 27. n^o1. P. 64-68. 2000.

NICOLLE, A.; PROCTOR, S. J.; SUMMERFIELD, G. P. High dose chlorambucil in the treatment of lymphoid malignancies. *Leuk. Lymphoma*. 2004;45:271–275.

O'SHAUGHNESSY J, MILES D, VUKELJA S. et al. *Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer*. Phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2812-2823.

O'REILLY, S. M.; MOISEYENKO, V.; TALBOT, D. C. et al. *A randomized phase II study of xeloda (capecitabine) vs. paclitaxel in breast cancer patients failing previous anthracycline therapy*. *Proc AM Soc Clin Oncol*; 17 : 163a (abstract 627), 1998.

OLSEN, E. A. The pharmacology of methotrexate *J Am Acad Dermatol* 1991;25:306-18.

PARTRIDGE, A. H.; ARCHER, L.; KORNBLITH, A. B. et al. Adherence and persistence with oral adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer in CALGB 49907: adherence companion study 60104," *Journal of Clinical Oncology*. vol. 28, no. 14, pp. 2418–2422, 2010.

PENDYALA, L.; CREAVENT, P. J.; HUBEN, R. et al. *Pharmacokinetics of Anandron in patients with advanced carcinoma of the prostate*. *Cancer Chemother Pharmacol*, 22: 69, 1988.

PINGUET, F.; MARTEL, P.; ROUANET, P.; FABBRO, M.; ASTRE, C. Effect of sodium chloride concentration and temperature on melphalan stability during storage and use. *Am J Hosp Pharm* 1994 Nov 1;51(21):2701-4.

PORTARIA N^o 506 de 21 de Março de 2012 do MINISTÉRIO DA SAÚDE.

PORTARIA N^o 837, de 18 de Abril de 2012 do MINISTÉRIO DA SAÚDE.

PORTARIA Nº 978, de 19 de Maio de 2008 do MINISTÉRIO DA SAÚDE.

PORTARIA Nº 1.284, de 26 de Maio de 2010 do MINISTÉRIO DA SAÚDE.

PRETI, P.; POGGI, G.; CUOMO, A. M. *et al.* Phase II study with ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE regimen) at intermediate dosage for advanced non small cell lung cancer (NSCLC). *J Chemoter* 1998; 10: 492-495.

QUAN, W. D. Jr.; QUAN, F. M.; KING, L. A.; WALKER, P. R.: Low-dose cyclophosphamide and continuous-infusion interleukin-2 with famotidine in previously treated metastatic melanoma or kidney cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2008, 23:108–113.

RENAME, *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais*, 2010.

RESOLUÇÃO Nº 3.514/2009 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

REUX, B.; WEBER, V.; GALMIER, M-J, *et al.* Synthesis and cytotoxic properties of new fluorodeoxyglucose-coupled chlorambucil derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 2008;16:5004–5020.

ROCHE LABORATORIES INC. *Xeloda*, 2000. Disponível em: www.roche.com, acessado em: 03/07/11.

ROSS, M. B.; BUZDAR, A. U.; BLUMESCHLEIN, G. R. Treatment of advanced breast cancer with megestrol acetate after therapy with Tamoxifen. *Cancer*. V. 49. P. 413-417. 1982.

SANTOS, V. M. R.; DONNICI, C. L.; DaCOSTA, J. B. N. *et al.* Compostos organofosforados pentavalentes: histórico, métodos sintéticos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais. *Quím. Nova* vol.30, no.1, 2007.

SHEPHERD, F. A. *et al.* Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Eng J Med*, v. 353, p. 123, 2005.

SHIPLEY, W. U.; HUNT, D.; LUKKA, H. *et al.* Initial Report of RTOG 9601: a phase III trial in prostate cancer: anti-androgen therapy (AAT) with bicalutamide during and after radiation therapy (RT) improves freedom from progression and reduces the incidence of metastatic disease in patients following radical prostatectomy (RP) with pT2-3, n0 disease, and elevated PSA levels. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, vol. 78, no. 3, supplement, p. S27, 2010.

SMALL, J. E.; VOGELZANG, N. J. Second line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *Journal of Clinical Oncology*. V. 15. P. 382-388. 1997.

SPACE, S. L.; LANE, P. A.; PICKETT, C. K.; WEIL, J. V. Nitric oxide attenuates normal and sickle red blood cell adherence to pulmonary endothelium. *Am. J. Hematol.*, v.63, n. 4, p.200-204, 2000.

STÄHELIN, H. F.; VON WARTBURG, A. The chemical and biological route from podophyllotoxin glucoside to etoposide: Ninth Cain Memorial Award Lecture. *Cancer Res* 1991; 51: 5-15.

STEINBERG, M. H. Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. *Trends Pharmacol. Scienc.*, v. 27, n.4, p. 204-210, 2006.

SWINDELLS, S.; COHEN, C. J.; BERGER, D. S. *et al.* Abacavir, efavirenz, didanosine, with or without hydroxyurea, in HIV-infected adults failing initial nucleoside/protease inhibitor-containing regimens. *BMC Infect Dis*. 2005;5:23.

TAPLIN, M. E.; BUBLEY, G. J.; SHUSTER, T. D. *et al.* Mutation of the androgen receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*. V. 332. P. 1393-1398. 1995.

TERMO DE COMPROMISSO Nº 01/2012 do Ministério da Saúde.

TWELVES, C.; BUTTS, C.; CASSIDY, J. *et al.* XELOX (capecitabine plus Oxaliplatin): a safe and active first-line regimen for elderly patients with metastatic colorectal ? Post-hoc analysis of large phase II study. Abstract 3555. ASCO New Orleans 5-8, 2004.

TYRRELL, C. J.; PAYNE, H.; TAMMELA, T. L. *et al.* Prophylactic breast irradiation with a single dose of electron beam radiotherapy (10 Gy) significantly reduces the incidence of bicalutamide-induced gynecomastia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:476–83.

VON, M. G.; REZAI, M.; LOIBL, S. *et al.* (2010) Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 28: 2015–2023.

WADHWA, V. K.; WESTON, R.; PARR, N. J. Bicalutamide monotherapy preserves bone mineral density, muscle strength and has significant health-related quality of life benefits for osteoporotic men with prostate cancer. *BJU Int* 2011;107:1923–9.

WAIT, R. B. Megestrol acetate in the management of advanced endometrial carcinoma. *Obstetrics and Gynecology*. V. 41. P. 129-130. 1973.

WENTZ, W. B. Progestin therapy in lesions of endometrium. *Seminars in Oncology*, V. 12. P. 23-27. 1985.

WIRTH, M. P.; SEE, W. A.; MCLEOD, D. G.; IVERSEN, P.; MORRIS, T.; CARROLL, K. on behalf of the Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median follow up of 5.4 years. *J Urol* 2004;172:1865–70.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Policies and managerial guidelines for national cancer control programs*. *Rev. Panam. Salud. Publica*. 2002 Nov;12(5):366-70.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *World Cancer Report, 2008*. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2009.

YEH, S. S.; MARANDI, M.; THODE, H. C. *et al.* Report of a pilot, double-blind, placebo-controlled study of megestrol acetate in elderly dialysis patients with cachexia. *J Ren Nutr.* 2010;20:52–62.

YU, L. J.; DREWES, P.; GUSTAFSSON, K. *et al.* In vivo modulation of alternative pathways of P-450-catalyzed cyclophosphamide metabolism: impact on pharmacokinetics and antitumor activity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 1999;288(3):928–937.

ZACCARIA, E.; COZZANI, E.; PARODI, A. Secondary cutaneous effects of hydroxyurea: possible pathogenetic mechanisms. *J Dermatolog Treat.* 2006;17:176-8.

ZANOLLI, M. D.; SHERERTZ, E. F.; HEDBERG, A. E Methotrexate: Antiinflammatory or antiproliferative? *J Am Acad Dermatol* 1990;22:523-4.

ZARGARI, O.; KIMYAI-ASADI, A., JAFROODI, M. Cutaneous adverse reactions to hydroxyurea in patients with intermediate thalassemia. *Pediatr Dermatol.* 2004;21:633-5.

ZWELLING, L. A. DNA topoisomerase II as a target of antineoplastic drug therapy. *Cancer Metastasis Rev* 1985; 4: 263-276.