

## HIDROXIUREIA PARA CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME

**Demandante:** Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados - Departamento de Atenção Especializada/Secretaria de Atenção à Saúde – DAE/SAS/MS

### Apresentação

Algumas propostas de incorporação tecnológica no SUS são avaliadas pela CONITEC de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública e/ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT). A hidroxíureia foi avaliada pela CITEC/SCTIE que recomendou sua incorporação no SUS, porém no Brasil só há disponível para comercialização a apresentação de 500 mg (adulto) e, assim, apenas essa apresentação entrou na Relação Nacional e Medicamentos Essenciais (Rename) do SUS. Em 2012 A Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados - Departamento de Atenção Especializada/Secretaria de Atenção à Saúde – DAE/SAS/MS solicitou a incorporação no SUS e a aquisição pelo MS da apresentação de 100 mg (infantil).

### A Doença

A Doença Falciforme (DF) é uma das doenças hereditárias mais comuns no mundo. A causa da doença é uma mutação no gene que produz a hemoglobina **A** originando outra mutante denominada hemoglobina **S**, que é uma herança recessiva. A presença de apenas um gene para hemoglobina **S**, combinado com outro gene para hemoglobina **A** possui um padrão genético **AS** (heterozigose) que não produz manifestações da doença e é identificado como “portador do traço falciforme” (Brasil, 2006; Brasil 2008).

Existem outras hemoglobinas mutantes, como HbC, HbD e HbE, que quando pareadas à hemoglobina sem mutação (HbA), ou seja, recebidas de um único genitor, também não causam sintomas clínicos. Porém, quando pareadas com a hemoglobina **S**, apresentam sintomas clínicos semelhantes à Anemia Falciforme e são também

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 57**

denominadas de DF. Assim, o grupo da Doença Falciforme é constituído pelas seguintes doenças: Anemia Falciforme (SS), S/Beta talassemia, as doenças SC, SD, SE e outras mais raras. Apesar das particularidades que distinguem as Doenças Falciformes e de graus variados de gravidade, todas essas doenças têm manifestações clínicas e hematológicas semelhantes (Brasil, 2006; Brasil 2008).

As pessoas com doença falciforme podem apresentar sintomatologia importante e graves complicações. A HbS tem uma característica química especial que em situações de ausência ou diminuição da tensão de oxigênio provoca a sua polimerização, alterando drasticamente a morfologia da hemácia que adquire a forma de foice. Estas hemácias falcizadas dificultam a circulação sanguínea provocando vaso oclusão e infarto na área afetada. Conseqüentemente, esses problemas resultam em isquemia, dor, necrose e disfunções, bem como danos permanentes aos tecidos e órgãos além da hemólise crônica, resultando em piora da qualidade de vida e aumento da taxa de mortalidade (Brasil, 2008).

Assim, as crises dolorosas são as complicações mais freqüentes da doença falciforme e comumente constituem a sua primeira manifestação. Essas crises de dor duram normalmente de quatro a seis dias, podendo, às vezes, persistir por semanas (Brasil, 2006). Vulnerabilidade a infecções, que chega a ser 600 vezes maior em crianças falcêmicas, anemia crônica, seqüestro esplênico, síndrome torácica aguda e priapismo são algumas das intercorrências freqüentes nessas pessoas.

De acordo com o Programa Nacional de Triagem Neonatal, no Brasil nascem cerca de 3.500 crianças por ano com Doença Falciforme ou 1/1.000 nascidos vivos e 200 mil portadores do traço falciforme. Tal doença encontra-se distribuída na população de forma heterogênea, com maior prevalência nos estados que possuem maior concentração de afrodescendentes com recorte social entre os mais pobres (Brasil, 2009).

O diagnóstico precoce na primeira semana de vida, definido inicialmente na Portaria GM/MS Nº 822, de 06 de junho de 2001 no âmbito do Programa Nacional de Triagem Neonatal, é realizado através do “Teste do Pezinho” e é fundamental para a identificação, quantificação e acompanhamento dos casos, bem como para o planejamento e organização da rede de atenção integral. A partir do quarto mês de vida o diagnóstico da DF pode ser feito por eletroforese comum de hemoglobina, exame realizado na atenção básica.

Com o diagnóstico confirmado, as pessoas devem ser encaminhadas para um centro de referência de atenção de média complexidade, para o cadastro e o início da assistência. Nos cuidados iniciais, deve ser confirmado o diagnóstico. Nesse momento devem ser fornecidas as primeiras informações sobre a doença e seu caráter

## Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 57

hereditário, além das principais medidas de profilaxia, como a **penicilina** e o **ácido fólico**. Até o quinto ano de vida, período de maior ocorrência de óbitos e complicações graves, os **cuidados profiláticos representam a essência do tratamento** (BRASIL, 2006c).

Outras medidas também tiveram expressiva contribuição para a qualidade de vida das pessoas com DF, tais como, controle das infecções por meio das imunizações, a identificação das crianças com maior risco para Doenças Cerebrovascular (DCV), particularmente de Acidente Vascular Cerebral (AVC) pelo uso do Doppler Transcraniano (DTC), o início precoce das transfusões de hemácias, diagnóstico e tratamento da síndrome torácica aguda (STA), orientação educacional às famílias e às pessoas com doença falciforme, além da capacitação dos profissionais de saúde.

Os medicamentos que compõem a rotina de tratamento e integram a farmácia básica são: ácido fólico (uso contínuo), penicilina oral e injetável (obrigatoriamente até os cinco anos de idade), antibióticos, analgésicos e anti-inflamatórios (usados nas intercorrências). Hidroxiureia, quelantes de ferro, doppler transcraniano e transfusões sanguíneas estão incluídos nos procedimentos da média e alta complexidade.

### O Tratamento

Com o diagnóstico confirmado, os pacientes devem ser encaminhados para um centro de referência de atenção de média complexidade, para o cadastro e o início da assistência. Nos cuidados iniciais, deve ser confirmado o diagnóstico. Nesse momento devem ser fornecidas as primeiras informações sobre a doença e seu caráter hereditário, além das principais medidas de profilaxia, como a **penicilina** e o **ácido fólico**. Até o quinto ano de vida, período de maior ocorrência de óbitos e complicações graves, os **cuidados profiláticos representam a essência do tratamento** (BRASIL, 2006c).

Outras medidas também tiveram expressiva contribuição para a qualidade de vida das pessoas com DF, tais como, controle das infecções por meio das imunizações, a identificação das crianças com maior risco para Doenças Cerebrovascular (DCV), particularmente de Acidente Vascular Cerebral (AVC) pelo uso do Doppler Transcraniano (DTC), o início precoce das transfusões de hemácias, diagnóstico e tratamento da síndrome torácica aguda (STA), orientação educacional às famílias e às pessoas com doença falciforme, além da capacitação dos profissionais de saúde.

Os medicamentos que compõem a rotina de tratamento e integram a farmácia básica são: ácido fólico (uso contínuo), penicilina injetável (obrigatoriamente até os cinco anos de idade), antibióticos, analgésicos e anti-inflamatórios (usados nas

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 57**

intercorrências). Hidroxiureia, quelantes de ferro, doppler transcraniano e transfusões sanguíneas estão incluídos nos procedimentos da média e alta complexidade.

Hidroxiureia (HU) constitui o avanço mais importante no tratamento de pacientes com doença falciforme (DF). Fortes evidências confirmam a eficácia da HU em pacientes adultos diminuindo os episódios de dor intensa, hospitalização, número de transfusões e síndrome torácica aguda.

Até o momento presente, a hidroxiureia (HU) foi o único medicamento que, efetivamente, teve impacto na melhora da qualidade de vida dos pacientes com DF, reduzindo o número de crises vaso-oclusivas, número de hospitalização, tempo de internação, ocorrência de STA e, possivelmente, de eventos neurológicos agudos, além de demonstrar, de maneira contundente, redução da taxa de mortalidade quando comparada à mesma taxa no grupo de pacientes sem HU.

A HU foi sintetizada, pela primeira vez, na Alemanha, por Dressler e Stein, em 1869. Somente um século depois, mais especificamente em 1967, este medicamento foi aprovado pelo FDA norte-americano para tratamento de doenças neoplásicas e, nos anos subsequentes, para o tratamento de pacientes com leucemia mieloide crônica, psoríase e policitemia vera. A observação de que valores aumentados de Hb fetal (Hb F) previnem várias complicações da DF conduziu os pesquisadores à busca por fármacos que estimulassem a síntese de cadeias globínicas gama e aumentassem a síntese intraeritrocitária de Hb F.

A partir de fevereiro de 1998, a HU passou a fazer parte do arsenal terapêutico para pacientes com DF e se tornou, nos anos subsequentes, o primeiro medicamento que comprovadamente previne complicações clínicas, melhora a qualidade de vida e aumenta a sobrevida de pacientes com DF.

Além da vantagem de administração oral, HU é um medicamento seguro, de fácil controle; apresenta poucos efeitos adversos e efeito mielossupressor facilmente detectável e reversível após a suspensão do uso da mesma. Diante da eficácia e efetividade da HU na DF, vários autores têm se manifestado a favor do uso deste medicamento, salientando que os riscos relacionados às complicações secundárias à DF são muito mais elevados e graves que os riscos relacionados aos efeitos adversos da HU.

A HU tem vários efeitos diretos no mecanismo fisiopatológico da DF atuando não só no aumento da síntese da HbF, o que reduz a polimerização intraeritrocitária da HbS em condições de desoxigenação, como também promove diminuição do número dos neutrófilos, hidratação eritrocitária, redução da expressão de moléculas de adesão dos eritrócitos, aumento da síntese e biodisponibilidade de óxido nítrico pela ativação

da guanilil ciclase e consequente aumento da GMP cíclico intraeritrocitária e endotelial.

Além do aumento da concentração de HbF, estes mecanismos conferem benefícios como: supressão da eritropoese endógena, redução da hemólise, diminuição da aderência dos eritrócitos, leucócitos e plaquetas ao endotélio vascular (HU age sobre a membrana dos eritrócitos e plaquetas, reduzindo a exposição da fosfatidilserina, principal determinante da adesão eritrocitária alterada na AF, melhora da reologia com diminuição da viscosidade sanguínea e vasodilatação, contribuindo para a diminuição dos fenômenos inflamatórios e vasoclusivos.

Dois importantes estudos, Baby Hug envolvendo 200 crianças com DF, randomizadas em HU versus observação, com avaliação da função esplênica e renal; e o Switch, envolvendo 130 crianças pós-acidente vascular cerebral, em transfusão regular, randomizadas em HU e flebotomia versus manutenção das transfusões e deferasirox, com avaliação das funções neurológica e cognitiva, tem trazido contribuição importante do uso de HU em crianças.

A HU administrada por via oral é rapidamente absorvida atingindo nível plasmático máximo entre 20-30 minutos (respondedores rápidos) e 60 minutos (respondedores lentos) após sua administração e meia vida plasmática de três a quatro horas, é metabolizada no fígado e excretada por via renal (80%).

O fármaco é indicado a partir de dois anos de vida, com três ou mais episódios de crises vaso-oclusivo, com necessidade de atendimento médico; uma crise torácica aguda recidivante; um ou mais acidentes vasculares encefálicos; priapismo recorrente e anemia grave e persistente, nos últimos doze meses. Recomenda-se dose inicial de 15 mg/kg/dia, uma única vez ao dia, e monitoramento da contagem do número de leucócitos e plaquetas (hemograma completo) a cada duas semanas. Esta dose inicial pode ser aumentada de 5 mg/kg/dia a cada oito a 12 semanas, sendo que o objetivo é alcançar a dose máxima tolerada (DMT), isto é, a maior dose capaz de promover melhora o mais proeminente possível do curso clínico e laboratorial da doença, sem a ocorrência de toxicidade hematológica, hepática (definida por aumento de duas vezes o valor referencial máximo das transaminases), renal (elevação da ureia e creatinina) ou gastrointestinal. A DMT não deve ser superior a 35 mg/kg/dia. Conforme quadro abaixo:

## Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 57

DEMANDA NACIONAL - HIDROXIUREIA				
Faixa etária	Dose utilizada (mg/kg/d)	Média kg faixa etária	Dose diária (Cápsula de 100mg)	Estimativa Pacientes
De 02 a 5 anos	12mg/kg	15kg	200mg/d	5.000
Fonte: Coordenação da Política Nacional de Atenção Integral à Pessoa com Doença Falciforme.				

No Brasil só há disponível para comercialização a apresentação em cápsulas de 500 mg e para o uso em crianças o conteúdo da cápsula é diluído em água com consequente administração da dose proporcional, o que traz vários inconvenientes: manipulação do fármaco em domicílio, desperdício do restante da dose do remédio, além de possibilitar erros na dose administrada devido à dificuldade na compreensão da metodologia de diluição. Por essa razão se faz necessária a disponibilização de comprimidos de 100mg de hidroxiureia às crianças portadoras de DF. O medicamento já foi avaliado pela CITEC/SCTIE que deu parecer favorável a sua incorporação. Entretanto, no Brasil só há disponível a apresentação de 500 mg para adultos, e apenas essa apresentação entrou na Renome. A empresa Bristol produz a apresentação de 100 mg (dose infantil) fora do Brasil, porém não detém registro no país. O Componente Estratégico do Departamento de Assistência Farmacêutica do MS avaliará a possibilidade de adquirir o medicamento produzido pela empresa Bristol por importação via organismo internacional e, paralelamente, o Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde (DECIIS) está avaliando a possibilidade de produção dessa apresentação pelo laboratório da Aeronáutica.

**Impacto Orçamentário**

Estima-se que tenham indicação do uso de HU, no momento, 10.000 pessoas com a DF, distribuídos em 60% de adulto e 40% de crianças. Com a ampliação para uso a partir dos 02 a faixa etária infantil deverá se ampliar e com a longevidade da DF em alta, o mesmo acontecerá com o número de adultos. O uso de HU em DF é contínuo e por tempo prolongado. Agregando-se a estes números as pessoas com uso de para outras patologias, fica evidente a necessidade de produção maior do que a atual.

Segundo informação do DECIIS/SCTIE, temos o seguinte quadro:

Em 2008 foram adquiridas pelos Estados 978.682 unidades de Hidroxiureia em cápsulas de 500 mg.
Em 2009 a aquisição foi de 1.210.767 unidades a um preço médio de R\$ 0,719. Verifica-se um aumento de 23,71% no quantitativo.
Em 2010 a aquisição foi de 1.443.291 unidades a um preço médio de R\$ 0,8204. Neste caso houve um aumento de 19,2% em relação a 2009 e de 47,47% em relação a 2008 (no quantitativo). Em relação ao valor de aquisição o aumento foi de 14,10%.
Em 2011 a aquisição foi 1.977.861 unidades a um preço médio de R\$0,85 (valor de transferência do MS para os estados). O aumento no quantitativo foi de 37,04% em relação a 2010 e de 102,09% em relação a 2008. O valor sofreu um acréscimo de 3,6% em relação a 2010 alcançando o valor máximo enviado pelo MS.

## Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 57

Impacto orçamentário para o SUS com a aquisição da hidroxiureia 100 mg						
UF	Estimativa de crianças de 2 a 5 anos com doença para 2013	Dose diária por paciente (DU*kg) mg/d	Valor diário por pessoa/ Valor Ambulatorial Cápsula 500mg R\$	Valor diário total R\$	Impacto mensal total estimado em R\$	Impacto anual estimado R\$
AC	17	200	0,85	R\$ 14,76	R\$ 442,71	R\$ 5.312,50
AL	59	200	0,85	R\$ 50,17	R\$ 1.505,21	R\$ 18.062,50
BA	878	200	0,85	R\$ 746,70	R\$ 22.401,04	R\$ 268.812,50
CE	21	200	0,85	R\$ 17,71	R\$ 531,25	R\$ 6.375,00
DF	76	200	0,85	R\$ 64,93	R\$ 1.947,92	R\$ 23.375,00
ES	97	200	0,85	R\$ 82,64	R\$ 2.479,17	R\$ 29.750,00
GO	163	200	0,85	R\$ 138,72	R\$ 4.161,46	R\$ 49.937,50
MA	208	200	0,85	R\$ 177,08	R\$ 5.312,50	R\$ 63.750,00
MG	795	200	0,85	R\$ 675,87	R\$ 20.276,04	R\$ 243.312,50
MS	59	200	0,85	R\$ 50,17	R\$ 1.505,21	R\$ 18.062,50
MT	66	200	0,85	R\$ 56,08	R\$ 1.682,29	R\$ 20.187,50
PA	66	200	0,85	R\$ 56,08	R\$ 1.682,29	R\$ 20.187,50
PE	142	200	0,85	R\$ 121,01	R\$ 3.630,21	R\$ 43.562,50
PR	194	200	0,85	R\$ 165,28	R\$ 4.958,33	R\$ 59.500,00
RJ	427	200	0,85	R\$ 363,02	R\$ 10.890,63	R\$ 130.687,50
RO	35	200	0,85	R\$ 29,51	R\$ 885,42	R\$ 10.625,00
RR	771	200	0,85	R\$ 655,21	R\$ 19.656,25	R\$ 235.875,00
RS	80	200	0,85	R\$ 67,88	R\$ 2.036,46	R\$ 24.437,50
SC	10	200	0,85	R\$ 8,85	R\$ 265,63	R\$ 3.187,50
SP	833	200	0,85	R\$ 708,33	R\$ 21.250,00	R\$ 255.000,00
<b>Total</b>	5000			R\$ 4.250,00	R\$ 127.500,00	R\$ 1.530.000,00

### **Recomendação da CONITEC**

Os membros da CONITEC presentes na 12ª reunião do plenário do dia 05/02/2013 apreciaram a proposta de incorporação da apresentação de 100 mg da hidroxiureia no SUS para uso em doença falciforme e, decidiram, por unanimidade, pela incorporação.

### **Decisão**

PORTARIA N.º 27, de 12 de JUNHO de 2013.

Decisão de incorporar hidroxiureia em crianças com doença falciforme no Sistema Único de Saúde – SUS.

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

Art. 1º Fica incorporada a hidroxiureia em crianças com doença falciforme no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id\\_area=1611](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611) .

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

### **Referências Bibliográficas**

1. Portaria nº 872 do Ministério da Saúde, de 6 de novembro de 2002.
2. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007;29(3):204-6.
3. Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007;29(3):207-14.
4. Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. Pediatrics. 1988;81(6):749-55.
5. Dressler WFC and Sterin R. Uber den Hydroxylharnstoff. Jusutus Liebigs Ann Chem Pharm 1869;150: 242-252. 2000;342(25): 1855-65.
6. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. N Engl J Med. 1995; 332 (20):1317-22.