

DOXICICLINA INJETÁVEL E CLORANFENICOL SUSPENSÃO PARA TERAPÊUTICA DA FEBRE MACULOSA BRASILEIRA E OUTRAS RIQUETSIOSES

DEMANDANTE: Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis - Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, Secretaria de Vigilância em Saúde/MS.

1. 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).

2. A DOENÇA

A febre maculosa brasileira (FMB) é uma doença infecciosa febril aguda, de transmissão vetorial exclusiva, de gravidade variável, cuja apresentação clínica pode variar desde formas leves e atípicas até formas graves, com elevada taxa de letalidade, sendo por isso considerada um problema de saúde pública e doença de notificação compulsória no Brasil (Brasil 2009).

Dados do Sistema de informação (SINAN) mostram que no período de 2007 a 2012, foram registrados 743 casos da FMB. Destes 214 pacientes evoluíram para óbito, com uma taxa de letalidade média de 28,8%. No entanto, chama-se a atenção para a

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 96

região Sudeste do Brasil, onde a taxa de letalidade é de aproximadamente 50% e cerca de 10% dos casos confirmados para o período são crianças menores de 9 anos (SINAN/SVS/MS).

Os sintomas iniciais da FMB são inespecíficos, com o paciente apresentando febre alta, cefaleia, mialgias, mal-estar generalizado e hiperemia das conjuntivas. Os sintomas gastrointestinais aparecem em um número significativo de pacientes. O quadro inclui vômitos, diarreia e dor abdominal, podendo ser confundido com abdômen agudo. O exantema máculo-papular, principal sinal para definir o diagnóstico, pode aparecer até o 5º dia; o retardo no aparecimento pode vir a determinar o atraso em relação à suspeita precoce, com início tardio do tratamento específico e consequente risco de pior prognóstico. A ausência da introdução da terapêutica antimicrobiana específica, em tempo oportuno, pode resultar na evolução do quadro clínico para complicações que incluem acometimento neurológico, insuficiência respiratória, insuficiência renal, hipotensão e choque. Em virtude da sintomatologia extremamente inespecífica, em sua fase inicial, torna a doença frequentemente confundida com outros diagnósticos diferenciais, incluindo-se, entre outras, leptospirose, dengue, salmonelose, malária ou pneumonia por *Mycoplasma pneumoniae*. Com a progressão da doença e o surgimento do exantema, outros diagnósticos diferenciais passam a ser considerados, como meningococemia, sepsis, viroses exantemáticas, ou ainda outras doenças transmitidas por carrapatos, dentre as quais outras riquetsioses, como as do grupo do tifo, erliquioses e borreliose (Brasil 2009).

Apesar de ser potencialmente fatal, a introdução da terapia antimicrobiana específica (doxiciclina ou cloranfenicol) nos primeiros cinco dias da evolução da doença é fator determinante para redução da letalidade (Brasil 2009, De Sá et al. 2010).

Tendo em vista a limitação das técnicas laboratoriais atuais em possibilitar o diagnóstico específico imediato e a rápida progressão para formas graves da doença, a recomendação formal é de que frente a casos suspeitos da doença, que apresentem os

critérios clínicos e laboratoriais compatíveis com os critérios de definição vigentes, a terapêutica específica (doxiciclina ou cloranfenicol), seja em âmbito ambulatorial ou hospitalar, deve ser prontamente instituída (Brasil 2009).

3. TERAPÊUTICA ANTIMICROBIANA DA FMB: EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

O sucesso do tratamento está relacionado à precocidade e à especificidade de sua instalação (Brasil, 2009). Os únicos fármacos com comprovada ação e eficácia são as tetraciclina e o cloranfenicol (Chapman 2006, Goodman e Gilman's 2006, Tavares 2009, Sexton 2012).

A doxiciclina é a droga de escolha para o tratamento de todas as doenças riquetsiais transmitidas por carrapatos, independentemente da gravidade, em crianças e adultos. Doxiciclina é a tetraciclina de escolha em virtude de suas vantagens farmacocinéticas, menor toxicidade e boa relação de custo-benefício (Chapman 2006).

Em crianças, apesar de haver discussão em relação ao uso de tetraciclina em menores de 9 anos em função do efeito de pigmentação acastanhada dos dentes, a Academia Americana de Pediatria faz recomendação do uso da doxiciclina, independentemente da idade, em função de sua maior efetividade, para o tratamento de doenças transmitidas por carrapatos. A última edição da Lista de Medicamentos Essenciais para Crianças, da OMS, inclui a doxiciclina como medicamento recomendado e vários trabalhos têm dado suporte a essa proposta no que tange ao tratamento das riquetsioses (Cale e McCarthy 1997, MMWR 2000, Purvis e Edwards 2000, CDC 2009, WHO 2011, Woods 2013).

A escolha entre a tetraciclina (doxiciclina) e o cloranfenicol relaciona-se à gravidade da doença, devendo-se priorizar a tetraciclina em função de sua superioridade (Chapman 2006).

4. A TECNOLOGIA

Considerando o alto potencial de letalidade da FMB e frente às evidências científicas sob a eficácia do uso da doxiciclina e do cloranfenicol, o Ministério da Saúde, em seu material instrucional (Guia de Vigilância Epidemiológica) da Secretaria de Vigilância em Saúde, recomenda estes medicamentos para o tratamento de pacientes com sinais e sintomas clínicos da febre maculosa brasileira.

No entanto, não estão disponíveis a doxiciclina injetável e o cloranfenicol solução, por desinteresse comercial de laboratórios produtores e indisponibilidade de registro dos medicamentos no Brasil, o que motiva a aquisição destas drogas via importação e disponibilização como medicamentos do componente estratégico do Ministério da Saúde para o tratamento da FMB e outras riquetsioses.

Esquema terapêutico preconizado para o tratamento da FMB e outras riquetsioses, com os medicamentos doxiciclina Injetável e cloranfenicol solução.

Medicamentos	
Doxiciclina Injetável	Adultos - 100mg em 2 doses Crianças - 4 mg Kg/dia em duas doses
Cloranfenicol solução	Adultos - 500 mg de 6 em 6 horas Crianças - 50 a 100 mg de 6 em 6 horas

5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Conforme avaliação realizada pela área técnica de vigilância epidemiológica da FMB e outras riquetsioses e Departamento de Assistência Farmacêutica do MS, estes medicamentos poderão ser adquiridos de forma centralizada pelo Ministério da Saúde com recurso próprio e destinados às áreas endêmicas do país.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 96

Nesta avaliação, considerando as opções terapêuticas existentes no Brasil (doxiciclina comprimidos e cloranfenicol injetável), será necessária para atender a demanda anual a aquisição do quantitativo de 24.000 mil ampolas de doxiciclina injetável (100 mg) e 4.000 frascos de cloranfenicol solução (125 mg), o que promoverá um impacto orçamentário anual na ordem de US\$ 126.000,00 mil dólares, estimativa anual baseada nas notificações de casos da FMB, que deverão ser tratados com os respectivos medicamentos. Vide quadro abaixo.

Medicamentos	Quantitativo *	Preço Unitário**	Custo por ano
Doxiciclina injetável (100mg)	24.000 ampolas	US\$ 5,0	US\$ 120.000,00
Cloranfenicol solução (5 ml -125mg)	4.000 frascos	US\$ 1,5	US\$ 6.000,00
Total	28.000	-	US\$ 126.000,00

* Quantitativo médio em doses, estimado para primeira compra.

**Preço unitário estimado conforme consulta em: <http://www.zenrx.org/>

6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Diante do exposto, os membros da CONITEC, presentes na reunião ordinária do dia 1º de agosto de 2013, decidiram, por unanimidade, pela incorporação da doxiciclina injetável e cloranfenicol solução para terapêutica antimicrobiana em pacientes com febre maculosa brasileira e outras riquetsioses.

7. DECISÃO

PORTARIA Nº 16, DE 15 DE MAIO DE 2014

Torna pública a decisão de incorporar a doxicilina injetável e o cloranfenicol suspensão para terapêutica da febre maculosa brasileira e outras riquetsioses 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 Ficam incorporados a doxicilina injetável e o cloranfenicol suspensão para terapêutica da febre maculosa brasileira e outras riquetsioses 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://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=8754&Itemid=423.

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

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 92, de 16 de maio de 2014, pág. 54.

8. REFERÊNCIAS

1. Brasil - Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de Vigilância Epidemiológica 7ª ed. Brasília, 816 p. 2009.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 96

2. Cale DF, McCarthy MW. Treatment of Rocky Mountain spotted fever in children. *Ann Pharmacother* 1997; 31 (4): 492-94.
3. CDC - Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics, 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report www.cdc.gov/mmwr. Recommendations and Reports* 58 (RR-11): 13-16.
4. Chapman AS, Tickborne Rickettsial Diseases Working Group, 2006. Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain Spotted Fever, Ehrlichioses, and Anaplasmosis - United States. A Practical Guide for Physicians and Other Health-Care and Public Health Professionals. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), Recommendations and Reports* 55(RR04): 1-27.
5. De Sá DFF, Junqueira FM, da Rocha MCP, De Toledo MI, Barberato Filho SB. A febre maculosa no Brasil. *Rev Panam Salud Publica* 2010: 461- 466.
6. Goodman e Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics* - 11th ed. (2006). Chapter 46. Protein synthesis inhibitors and miscellaneous antibacterial agents - Henry F. Chambers p. 1055-1067.
7. MMWR - *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2000. Consequences of Delayed Diagnosis of Rocky Mountain Spotted Fever in Children - West Virginia, Michigan, Tennessee, and Oklahoma, May--July 2000. *MMWR* 49 (39): 885-888.
8. Minniear TD, Buckingham SC. Managing Rocky Mountain spotted fever. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009;7(9): 1131-37.
9. Purvis JJ, Edwards MS, 2000. Doxycycline use for rickettsial disease in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 19: 871--874.
10. Sexton, DJ. Treatment of Rocky mountain spotted fever. 2012 – Up To Date. Chloramphenicol: Drug information. 2012-UpToDate.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 96

11. Tavares W. Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2009.
12. Woods C.R. Rocky Mountain Spotted Fever in Children Pediatric Clinics of North America 2013 60:2 (455-470)
13. WHO - World Health Organization. WHO model Essential Medicines for Children, 2011. Geneva, 2011. Disponível em:
http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95054_eng.pdf