

Ampliação de uso da Azitromicina 250 mg
para tratamento ou quimioprofilaxia da
Coqueluche

Nº 131
Março/2015



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2015 Ministério da Saúde.

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

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

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

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

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

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

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

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



Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

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

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



SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO.....	6
2. INTRODUÇÃO	6
3. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	8
4. DECISÃO	8
5. ANEXO	10



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. INTRODUÇÃO

O cenário epidemiológico da coqueluche, no Brasil, desde a década de 1990, apresentou importante redução na incidência dos casos conforme houve ampliação das coberturas vacinais de Tetravalente e DPT. No entanto, a partir de meados de 2011, observou-se um aumento súbito do número de casos da doença no país, cuja incidência quadruplicou em relação ao ano anterior (2010). O nível epidêmico vem se mantendo com incidência de 2,8/ 100.000 habitantes, em 2013.

Diante desse cenário, houve a necessidade de revisar as recomendações disponíveis no Guia de Vigilância Epidemiológica (7ª edição/2009), do Ministério da Saúde quanto às definições de caso suspeito, confirmado, situações endêmicas, surtos, tratamento e quimioprofilaxia.

Em virtude disso, o Ministério da Saúde recomenda a adoção das novas estratégias para vigilância epidemiológica da coqueluche no país.



Neste contexto foi pauta para a apreciação dos membros da CONITEC a ampliação de uso da azitromicina para coqueluche, sendo apresentada uma breve descrição sobre a epidemiologia e fisiopatologia da coqueluche. Sobre o tratamento, informou que até 2005 utilizava-se a eritromicina, que é eficaz na erradicação da B. pertussis em cerca de 48 horas, porém apresentou como limitações a administração de 6 em 6 horas que deve ser mantida por 7 a 14 dias, o que dificulta a adesão ao tratamento, além de causar problemas gastrointestinais.

Atualmente, a doença é tratada com macrolídeos mais eficazes, como a azitromicina e a claritromicina, que possuem eficácia semelhante no tratamento ou quimioprofilaxia, com a vantagem posológica, uma vez que a azitromicina é administrada uma vez ao dia por 5 dias e a claritromicina, administrada de 12 em 12 horas por 7 dias.

A proteção da população contra a doença é feita por meio de vacinação de rotina, que apresenta eficácia de 75 a 80% após 3 doses, e tem duração de 5 a 10 anos; nos casos de surtos é feito o bloqueio vacinal seletivo, para crianças de 2 meses a 6 anos completos; isolamento, pelo menos até 5 dias após início do tratamento, e quimioprofilaxia para os comunicantes íntimos.

Novas recomendações da revisão do Guia de Vigilância Epidemiológica, cuja publicação está prevista para 2014, contemplam o tratamento e a quimioprofilaxia, no seguinte escalonamento: 1ª escolha: azitromicina; 2ª escolha: claritromicina e sulfametoxazol+trimetropin.

A azitromicina está prevista no SUS nas apresentações suspensão oral 600mg – 40 mg/ml e comprimidos de 500mg. Na proposta em questão, pretende-se a inclusão de azitromicina na apresentação comprimidos de 250mg.



O impacto orçamentário da incorporação da azitromicina para tratamento da coqueluche, sob a perspectiva do SUS, foi elaborado considerando o horizonte temporal de 5 anos e os preços do Banco de Preços em Saúde (BPS) para azitromicina 250mg, R\$ 2,9373/comprimido. Dessa forma, o incremento previsto para os 5 anos seria de R\$ 3.078,14 para crianças e de R\$ 44.242,09 para adultos. O medicamento terá compra centralizada pelo Ministério da Saúde e distribuição para os estados.

3. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 22ª reunião do plenário realizada nos dias 05/02/2014 e 06/02/2014 recomendaram a ampliação de uso da azitromicina 250 mg para tratamento ou quimioprofilaxia da coqueluche.

4. DECISÃO

PORTARIA Nº 9, DE 16 DE MARÇO DE 2015

Torna pública a decisão de incorporar a azitromicina
250 mg para tratamento ou quimioprofilaxia
da coqueluche no âmbito do
Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, 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 azitromicina 250mg para tratamento ou quimioprofilaxia da coqueluche no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

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

JARBAS BARBOSA DA SILVA JR.



5. ANEXO

NOVAS RECOMENDAÇÕES PARA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA COQUELUCE

a. Cenário epidemiológico

O cenário epidemiológico da coqueluche, no Brasil, desde a década de 1990, apresentou importante redução na incidência dos casos conforme houve ampliação das coberturas vacinais de Tetravalente e DPT. No entanto, a partir de meados de 2011, observou-se um aumento súbito do número de casos da doença no país, cuja incidência quadruplicou em relação ao ano anterior (2010). O nível epidêmico vem se mantendo com incidência de 2,8/ 100.000 habitantes, em 2013.

Diante desse cenário, houve a necessidade de revisar as recomendações disponíveis no Guia de Vigilância Epidemiológica (7ª edição/2009), do Ministério da Saúde quanto às definições de caso suspeito, confirmado, situações endêmicas, surtos, tratamento e quimioprofilaxia.

Em virtude disso, o Ministério da Saúde recomenda a adoção das novas estratégias para vigilância epidemiológica da coqueluche no país, descritas abaixo.

Definição de caso em situações endêmicas

✓ **Caso suspeito:**

Menor de seis meses de idade	Todo indivíduo que, independentemente do estado vacinal, apresente tosse de qualquer tipo há 10 dias ou mais,
-------------------------------------	---



	<p>associada a um ou mais dos seguintes sinais e sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none">› Tosse paroxística (tosse súbita incontrolável, com tossidas rápidas e curtas (5 a 10), em uma única expiração);› Guincho inspiratório;› Vômitos pós-tosse;› Cianose;› Apneia;› Engasgo.
<p>Maior ou igual a seis meses</p>	<p>Todo indivíduo que, independentemente e estado vacinal, apresente tosse de qualquer tipo há 14 dias ou mais, associada a um ou mais dos seguintes sinais e sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none">› Tosse paroxística;› Guincho inspiratório;› Vômitos pós-tosse;› Cianose;› Apneia;› Engasgo. <p>Todo indivíduo com tosse por qualquer período, com história de contato próximo* com caso confirmado de coqueluche, pelo critério laboratorial.</p>

* Contato próximo (comunicante) – todo indivíduo que teve exposição face a face a cerca de um metro ou menos de distância com um caso suspeito.

✓ **Caso confirmado:**



Critério laboratorial	Todo indivíduo que atenda à definição de caso suspeito de coqueluche, com isolamento da <i>Bordetella pertussis</i> por cultura ou identificação por PCR em tempo real.	
Critério clínico-epidemiológico	Todo indivíduo que atende à definição de caso suspeito e que teve contato com caso confirmado de coqueluche pelo critério laboratorial, no período de transmissibilidade.	
Critério Clínico	Menor de seis meses de idade	Todo indivíduo, independentemente do estado vacinal, que apresente tosse de qualquer tipo há 10 dias ou mais, associada a um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: <ul style="list-style-type: none">› Tosse paroxística;› Guincho inspiratório;› Vômitos pós-tosse;› Cianose;› Apneia;› Engasgo.
	Maior ou igual a seis meses de idade	Todo indivíduo, independentemente da idade e estado vacinal, que apresente tosse de qualquer tipo há 14 dias ou mais, associada a um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: <ul style="list-style-type: none">› Tosse paroxística;› Guincho inspiratório;› Vômitos pós-tosse;› Cianose;› Apneia;› Engasgo.



Salienta-se que, ao confirmar ou descartar o caso de coqueluche pelo critério clínico, deve-se analisar, concomitantemente à sintomatologia, a idade, a situação vacinal, o período da tosse associado ao de transmissibilidade (21 dias), o resultado de hemograma, e demais informações porventura disponíveis. Essas variáveis não são excludentes entre si.

O hemograma é um exame complementar indicativo, mas não determinante na confirmação ou descarte dos casos suspeitos de coqueluche, pois a situação vacinal pode influenciar no seu resultado.

Descartado

Caso suspeito que não se enquadre em nenhuma das situações, descritas anteriormente.

Definição de caso suspeito em surtos:

- ✓ Indivíduo com idade de seis meses ou mais
- ✓ Todo indivíduo que, independentemente da situação vacinal, apresente tosse há 14 dias ou mais.
- ✓ Indivíduo com menos de seis meses de idade
- ✓ Todo indivíduo que, independentemente da situação vacinal, apresente tosse há 10 dias ou mais.
- ✓ Os casos de coqueluche, nessas situações, serão confirmados, conforme os critérios de confirmação descritos anteriormente (laboratorial ou clínico-epidemiológico ou clínico).

Tratamento e quimioprofilaxia

O uso preferencial da azitromicina e da claritromicina para tratamento e quimioprofilaxia da coqueluche é recomendado pelos guias de vigilância do Centers for



Diseases Control and Prevention (CDC), dos Estados Unidos, e da agência inglesa Health Public Protection (2011).

Tendo em vista as evidências científicas dos benefícios e a disponibilidade dessas drogas, o Ministério da Saúde preconiza o uso da azitromicina como droga de primeira escolha no tratamento e na quimioprofilaxia da coqueluche e, como segunda opção, a claritromicina. Nos casos de contraindicação ao uso desses macrolídeos, recomenda-se o sulfametoxazol associado ao trimetoprim.

A eritromicina pode ser usada, porém é contraindicada para crianças com menos de 1 mês de idade e nas situações de intolerância ou dificuldade de adesão. Os antibióticos indicados e suas respectivas posologias são os mesmos, tanto para tratamento como para quimioprofilaxia (Quadro-1).

Quadro 1 - Esquemas terapêuticos e quimioproláticos da coqueluche

1ª escolha: Azitromicina	
Idade	Posologia
< 6 meses	10 mg/kg em 1 dose por dia durante 5 dias
≥ 6 meses	10 mg/kg (máximo de 500 mg) em 1 dose no 1º dia e 5 mg/kg (máximo de 250 mg) em 1 dose por dia do 2º ao 5º dia
Adultos	500 mg em 1 dose no 1º dia e 250 mg em 1 dose por dia do 2º ao 5º dia

2ª escolha: Claritromicina^a	
Idade	Posologia
< 1 mês	Não recomendado
1 a 24 meses	≤ 8kg:
	7,5 mg/kg de 12/12 h durante 7 dias
	> 8 kg:



	62,5 mg de 12/12 h durante 7 dias
3 a 6 anos	125 mg de 12/12 h durante 7 dias
7 a 9 anos	187,5 mg de 12/12 h durante 7 dias
≥ 10 anos	250 mg de 12/12 h durante 7 dias
Adulto	500 mg de 12/12 h durante 7 dias

^aApresentação de 125 mg/5 mL.

Eritromicina (em caso de indisponibilidade dos medicamentos anteriores)	
Idade	Posologia
<1 mês	Não recomendado devido à associação com a síndrome de hipertrofia pilórica
1 a 24 meses	125 mg de 6/6 h durante 7 a 14 dias
2 a 8 anos	250 mg de 6/6 h durante 7 a 14 dias
> 8 anos	250-500 mg de 6/6 h durante 7 a 14 dias
Adulto	500 mg de 6/6 h durante 7 a 14 dias

Sulfametoxazol-Trimetoprin (SMZ-TMP), no caso de intolerância a macrolídeo^b	
Idade	Posologia
< 2 meses	Contraindicado
≥ 6 semanas – 5 meses	SMZ 100 mg e TMP 20 mg de 12/12 h durante 7 dias
≥ 6 meses – 5 anos	SMZ 200 mg e TMP 4 mg de 12/12 h durante 7 dias
6 a 12 anos	SMZ 400 mg e TMP 80 mg de 12/1 2h durante 7 dias
Adultos	SMZ 800 mg e TMP 160 mg de 12/12 h durante 7 dias

^bDroga alternativa se houver contra-indicação de azitromicina, claritromicina ou eritromicina.

Devem receber a quimioprofilaxia todos os comunicantes com exposição face a face a um caso suspeito ou confirmado na distância de até cerca de um metro.

Observação: O portador de coqueluche é todo indivíduo que não apresentou sinais e sintomas sugestivos, no entanto, de quem se obteve isolamento da *B. pertussis*



pela cultura ou identificação pelo PCR em tempo real. A quimioprofilaxia é também indicada a esse portador, pois a presença do agente etiológico no organismo humano favorece a disseminação da doença a outros indivíduos vulneráveis.

Mulheres no último mês de gestação ou puérperas, que tiveram contato com caso suspeito ou confirmado e apresentarem tosse por cinco dias ou mais, independentemente da situação epidemiológica, devem realizar o tratamento para coqueluche. Além do tratamento das gestantes e puérperas, a criança RN também deverá ser tratada.

Quimioprofilaxia: Indicações

A quimioprofilaxia é uma medida preventiva, com o objetivo de evitar o surgimento de casos secundários. Para a coqueluche, a quimioprofilaxia é indicada para os comunicantes:

- ✓ Com idade menor que um ano, independentemente da situação vacinal e período de tosse;
- ✓ com idade de um a sete anos, não vacinados ou situação vacinal desconhecida ou que tenham recebido menos de quatro doses da vacina DTP+Hib (Tetraivalente), DTP+Hib+Hep (Pentavalente) e DTP;
- ✓ Com mais de sete anos, que tiveram contato próximo com um caso suspeito de coqueluche ou contato com um comunicante vulnerável no mesmo domicílio, no período de até 21 dias.

Os grupos de comunicantes mais vulneráveis ao adoecimento por coqueluche são:

- ✓ Recém-nascidos de mãe com sintomas respiratórios;



- ✓ Crianças com menos de um ano, com menos de três doses de vacina Penta, Tetravalente ou DTP;
- ✓ Crianças com menos de dez anos, não imunizadas ou com imunização incompleta (menos de três doses de vacina Penta, Tetra ou DTP);
- ✓ Mulheres no último trimestre de gestação;
- ✓ Indivíduos que trabalham em serviços de saúde ou diretamente com crianças;
- ✓ Indivíduos com comprometimento imunológico;
- ✓ Indivíduos com doenças crônicas graves.

Situações de surto

Geralmente, a definição de caso torna-se mais sensível em situações de surto, com identificação e notificação oportuna de um número elevado de casos suspeitos. A recomendação da quimioprofilaxia aos comunicantes próximos também é modificada na ocorrência desses eventos, utilizada de maneira mais ampla do que em situação endêmica habitual.

Os surtos podem ocorrer em diversos locais, com destaque para os ambientes domiciliares, as instituições e comunidades. A definição de surto deve ser usada, especialmente, na detecção rápida da magnitude desse evento, bem como levantamento rápido de possíveis casos suspeitos. Definem-se surtos:

- a) Domiciliar: Dois ou mais casos em um domicílio, sendo um deles confirmado pelo critério laboratorial e o segundo por um dos três critérios de caso confirmado (a definição de caso para surto deve ser



usada, especialmente para a detecção rápida da magnitude do surto).
Os casos devem ocorrer dentro de um período máximo de 42 dias;

- b) Em instituições: Dois ou mais casos, sendo um confirmado pelo critério laboratorial e o outro por um dos três critérios, que ocorram no mesmo tempo (casos que ocorrerem dentro de um intervalo máximo de 42 dias desde o início dos sintomas do caso índice) e no mesmo espaço (no mesmo ambiente de convívio), com a evidência de que a transmissão tenha ocorrido, em pelo menos um dos casos, no ambiente institucional. A definição de surto também deve ser utilizada para o levantamento rápido de possíveis casos suspeitos. Exemplos: escolas, creches, ambientes de cuidados de saúde, alojamentos, presídios etc;
- c) Em comunidades: Pelo menos um caso confirmado pelo critério laboratorial, sendo o número de casos maior que o esperado no local e no tempo, com base na análise de registros anteriores, em uma dada população circunscrita.