

Ceftriaxona 500mg para tratamento  
da *Neisseria gonorrhoeae* resistente à  
ciprofloxacina

Nº 154  
Outubro/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](mailto: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. RESUMO EXECUTIVO .....	6
2. APRESENTAÇÃO .....	7
3. SOLICITAÇÃO DE INCORPORAÇÃO .....	7
4. INTRODUÇÃO.....	7
5. A DOENÇA .....	8
6. ASPECTOS DEMOGRÁFICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E SOCIAIS .....	9
7. TRATAMENTO .....	13
8. RESISTÊNCIA DA N. GONORRHOEAE AOS ANTIBIÓTICOS .....	15
9. A TECNOLOGIA.....	19
10. TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS .....	20
11. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	21
12. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	23
13. DECISÃO .....	24
14. REFERÊNCIAS .....	25



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** ceftriaxona 500mg injetável

**Indicação:** tratamento de gonorreia resistente à ciprofloxacina

**Demandante:** Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS)

**Contexto:** A gonorreia é uma das infecções bacterianas mais frequentes e é causada pela *Neisseria gonorrhoeae*. Encontra-se atualmente entre as cinco principais infecções sexualmente transmissíveis mais notificadas na população masculina. Dentre as mudanças propostas pelo PCDT para Infecções Sexualmente Transmissíveis - IST em discussão, recebe destaque a alteração do esquema terapêutico atualmente em uso para o controle da *Neisseria gonorrhoeae* no Brasil, que prevê a substituição da ciprofloxacina 500mg, dose única via oral, pela ceftriaxona 500mg, dose única via intramuscular. Essa alteração tem como principal objetivo conter o desenvolvimento de maior resistência bacteriana aos antibióticos disponíveis na rede pública para o tratamento desse agravo.

**Impacto Orçamentário:** Para fins de cálculo do impacto orçamentário da incorporação da ceftriaxona 500mg em substituição à ciprofloxacina 500mg, tendo em vista a indicação exclusiva aos três estados da federação (Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo) tomou-se como referência as prevalências regional e estadual. A incorporação seletiva nesses 3 estados da ceftriaxona 500mg, em substituição ao uso da ciprofloxacina 500mg, representa um gasto adicional estimado em cerca de R\$ 843 mil. Ao considerar o preço médio para a ceftriaxona na apresentação 250mg, já incorporada no SUS e anteriormente recomendada pelo Ministério da Saúde como alternativa ao tratamento da gonorreia, sua substituição pela apresentação de 500mg atinge uma economia estimada em cerca de 73%. Tomando-se por base apenas a população afetada nos estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo, esse percentual de economia representa, em termos absolutos, aproximadamente R\$ 3,1 milhões. Espera-se que essa economia, gerada pela troca das apresentações de ceftriaxona de 250mg para 500mg, compense o impacto da substituição da ciprofloxacina 500mg pela ceftriaxona 500mg.

**Deliberação final:** Os membros da CONITEC deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da ceftriaxona 500mg injetável para o tratamento de gonorreia resistente à ciprofloxacina, conforme normas técnicas definidas pelo Ministério da Saúde.

**Decisão:** Incorporar a ceftriaxona 500mg injetável para o tratamento da gonorreia resistente à ciprofloxacina, conforme normas técnicas definidas pelo Ministério da Saúde, no âmbito do



Sistema Único de Saúde-SUS. Portaria nº 58 publicada no DOU nº 190, pág. 693, de 05/10/2015.

## 2. 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).

## 3. SOLICITAÇÃO DE INCORPORAÇÃO

**Demandante:** Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS

**Nome genérico da tecnologia:** Ceftriaxona 500mg

## 4. INTRODUÇÃO

De acordo com Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que mais de 500 milhões de pessoas se encontravam infectadas por clamídia, sífilis, gonorreia e tricomoníase em todo no mundo em 2012<sup>1</sup>. Embora sejam passíveis de cura, as infecções bacterianas de transmissão sexual (IST) estão entre as maiores causas de doenças e são responsáveis por danos irreversíveis, incluindo infertilidade e morte, com consequências médicas, sociais, psicológicas e econômicas para milhões de homens, mulheres e crianças. Essas infecções podem ainda constituir portas de entrada para infecções mais graves como, por exemplo, o HIV/Aids.

Para que o controle das IST seja eficaz, as ações existentes nas diferentes regiões do país devem ser contínuas, sustentáveis e de qualidade. Essas ações devem envolver uma abordagem integrada incluindo: modificação de comportamento de risco, promoção de preservativos, melhora da capacidade diagnóstica, fortalecimento dos serviços de saúde e fornecimento de tratamento seguro e adequado. As diretrizes para prevenção, rastreamento, manejo de caso e tratamento devem ser implantadas pelo sistema de saúde, sendo avaliadas



periodicamente e modificadas, quando necessário. Nesse sentido, o Departamento de DST/Aids e Hepatites Virais (DDAHV), Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde, está em processo de revisão do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) de atenção integral às pessoas com IST.

Dentre as mudanças propostas pelo PCDT para IST em discussão, recebe destaque a alteração do esquema terapêutico atualmente em uso para o controle da *Neisseria gonorrhoeae* no Brasil, que prevê a substituição da ciprofloxacina 500mg dose única via oral pela ceftriaxona 500mg dose única via intramuscular. Essa alteração tem como principal objetivo conter o desenvolvimento de maior resistência bacteriana aos antibióticos disponíveis na rede pública para o tratamento desse agravo.

A ceftriaxona inclui-se entre as alternativas terapêuticas recomendadas pela OMS<sup>ii</sup> para o controle da gonorreia, sobretudo nas situações em que se observam manifestações de resistência bacteriana. Outra alternativa citada pela OMS é a cefixima 400 mg dose única via oral que, até o momento, se encontra sem registro sanitário válido no país.

Muito embora se trate de uma IST de alta prevalência na população geral, a resistência anti-microbiana das cepas da gonorreia atingem de forma distinta diferentes subgrupos populacionais e diferentes áreas geográficas, o que torna necessária a introdução de novos medicamentos de forma seletiva, com base, na situação atual do nível de resistência nos estados brasileiros. Portanto, cabe ressaltar que a substituição terapêutica ora proposta se destina exclusivamente aos estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo, onde se têm detectado níveis inaceitáveis de resistência bacteriana à ciprofloxacina.

A aquisição dos medicamentos para as IST é de responsabilidade dos estados e municípios, cabendo a cada ente pactuar na Comissão Intergestora Bipartite (CIB) as necessidades, segundo a situação epidemiológica de cada Região de Saúde. As dificuldades existentes na gestão compartilhada devem ser solucionadas para que o controle das IST seja efetivo em toda a extensão da rede de atenção.

## **5. A DOENÇA**

A gonorreia é uma das infecções bacterianas mais frequentes e é causada pela *Neisseria gonorrhoeae*. Encontra-se atualmente entre as cinco principais infecções de transmissão sexual mais notificadas na população masculina.

Os locais primários de infecção são as membranas mucosas da uretra, canal cervical, reto, faringe e conjuntiva. A transmissão, na grande maioria das vezes, ocorre por contato sexual, através da inoculação direta das secreções infectadas de uma para outra membrana





mucosa<sup>iii</sup>. O local onde se desenvolve a infecção reflete as diferentes práticas sexuais, tais como: genital-genital, genital-anorretal, orogenital ou oroanal<sup>iv</sup>. A transmissão não sexual sucede, na maioria das vezes, nos casos de conjuntivite gonocócica, podendo ocorrer de mãe para filho durante o parto ou por auto-inoculação de secreção uretral nas conjuntivas.

Após o contágio, a área genital costuma ser a mais afetada. Entre mulheres, o locus primário da infecção situa-se na endocervice, podendo ser frequentemente recuperada na uretra e no reto<sup>v</sup>. Nesse grupo, a repercussão da infecção tem maior importância, podendo causar cervicite, assintomática em até 50% dos casos, que, ao ascender para o trato genital superior feminino resulta em endometrite e salpingite com consequências graves, tais como: doença inflamatória pélvica, gravidez ectópica e infertilidade<sup>vi</sup>. Entre os homens, a uretrite é a manifestação mais importante, seguida da infecção retal entre homossexuais. A infecção uretral causa corrimento em mais de 80% dos casos e/ou disúria em mais de 50% cerca de 2 a 5 dias após o contágio<sup>vii</sup>. A faringite gonocócica pode ser encontrada em 10% a 25% dos casos de gonorreia. A infecção retal em homens e mulheres é usualmente assintomática, assim como a da faringe.

A infecção gonocócica disseminada, uma entidade distinta e não uma complicação, é rara (<1%)<sup>viii</sup>. Resulta da disseminação hemática a partir das membranas mucosas infectadas e causa febre, lesões cutâneas, artralgia, artrite e tenossinovite. Pode também causar, raramente, endocardite aguda, pericardite e meningite<sup>ix</sup> e peri-hepatite<sup>x</sup>. Acomete mais as mulheres, sendo associada à infecção assintomática persistente, com maior risco durante o período menstrual, gravidez e pós-parto imediato<sup>xi</sup>.

## **6. ASPECTOS DEMOGRÁFICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E SOCIAIS**

Estima-se que o número de adultos infectados pela *Neisseria gonorrhoeae* seja de aproximadamente 36,4 milhões de pessoas mundialmente<sup>xii</sup>. O gráfico a seguir mostra a taxa de crescimento das principais IST no mundo. A taxa de incidência para a gonorreia evoluiu de 87 milhões de casos reportados em 2005 para mais de 106 milhões de casos em 2008, um crescimento de 21%. Parte desse incremento encontra explicação na mudança de metodologia adotada pela OMS na estimativa das incidências<sup>xiii</sup>. Outra parte do crescimento das infecções de transmissão sexual, inclusive o crescimento da gonorreia, está associada ao aumento da população mundial que foi da ordem de 4,1% nas faixas etárias entre 15 e 49 anos.



**TABELA 1: Taxa de crescimento de quatro grupos de IST no mundo no período entre 2005 e 2008.**

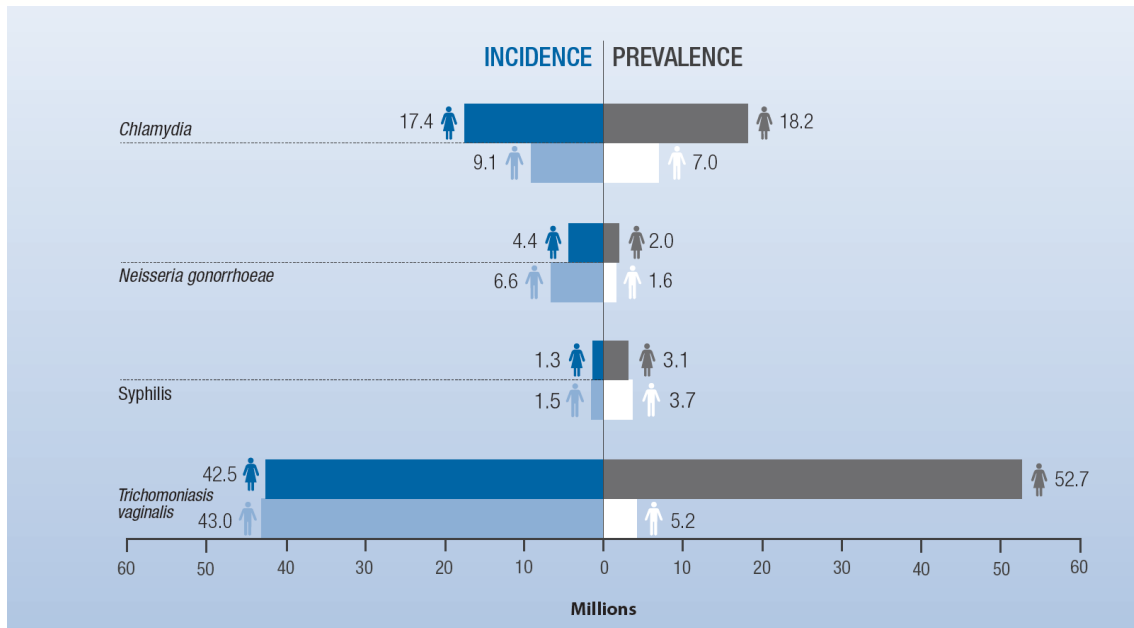
	2005	2008	% change
<i>Chlamydia trachomatis</i>	101.5	105.7	4.1
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	87.7	106.1	21.0
Syphilis	10.6	10.6	0
<i>Trichomonas vaginalis</i>	248.5	276.4	11.2
Total	448.3	498.9	11.3

Fonte: WHO: Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections. Genebra, 2012.

As IST também têm um componente cultural relevante, sobretudo no que diz respeito às práticas e comportamentos sexuais das pessoas. Fatores socioeconômicos associados, como por exemplo, escolaridade e renda, são variáveis importantes para a adoção de comportamentos seguros. Quanto maiores as oportunidades de educação e renda, melhores são os resultados dos indicadores relacionados às infecções de transmissão sexual. Há evidentemente situações relacionadas aos arranjos sexuais de subgrupos populacionais de maior risco.

A prevalência da gonorreia em homens é estimada em 1,6% e em mulheres 2,0%, conforme podemos observar no gráfico a seguir. Estes dados se aproximam das prevalências observadas no Brasil.

**GRÁFICO 1: Incidência e prevalência de quatro grupos de IST por gênero**



Fonte: WHO: Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections. Genebra, 2012.

A Região das Américas compreende 35 países e uma população total estimada em 477 milhões de habitantes na faixa etária entre 15 e 49 anos, segundo as apurações censitárias de 2008. A Região responde hoje por 125,7 milhões de casos dos quatro principais grupos de infecções de transmissão sexual, sendo que 11 milhões são de casos de gonorreia reportados pelo sistema de saúde.

No Brasil, estima-se que a prevalência da gonorreia na população de 15 a 49 anos seja de aproximadamente de 1,4%<sup>xiv</sup>. Estudo com gestantes identificou uma taxa de prevalência em torno 1,5%<sup>xv</sup> para as cinco regiões brasileiras. Já a prevalência na população total (1,4%) tem taxas desiguais quando observadas as seis cidades brasileiras estudadas (Fortaleza, Goiânia, Manaus, Porto Alegre, Rio de Janeiro e São Paulo). Estas variações também são observadas quanto às faixas etárias e nos segmentos populacionais específicos.

Estudo com recorte na população masculina de trabalhadores do setor industrial encontrou percentuais da ordem de 0,9% de gonorreia<sup>xvi</sup>. Entre jovens que se apresentam para seleção do serviço militar (conscritos), 12,9% relataram já ter tido algum problema relacionado às IST (como corrimento uretral, bolhas ou feridas ou verrugas no pênis), sendo que as taxas mais altas foram observadas nas regiões Norte e Nordeste (Brasil, 2007)<sup>xvii</sup>.

Em relação às mulheres, encontrou-se numa população de adolescentes assintomáticas, atendidas pelo Programa de Saúde da Família de Vitória, 12,2% de clamídia e 1,9% de infecção gonocócica, conforme estudo transversal realizado em 2003<sup>xviii</sup>. O mesmo estudo, expandido para 299 mulheres entre 15 a 49 anos, obteve uma prevalência de



gonorreia de 2,0%<sup>xix</sup>.

Diferenciais nas prevalências também são observados para as populações chave, conforme estudos realizados com profissionais do sexo<sup>xx</sup>, homens que fazem sexo com homens<sup>xxi</sup> e população prisional<sup>xxii</sup>.

Estudos brasileiros, tabulados abaixo, examinaram a prevalência de infecção por *Neisseria gonorrhoeae* em populações diversas, fornecendo elementos essenciais para a avaliação da magnitude dessa infecção. A tabela 2 resume os achados desses estudos realizados entre 2002 e 2012.

**TABELA 2- Prevalência de infecção por *Neisseria gonorrhoeae* em diversas subpopulações. Brasil 2002-2012**

Local	Ano de publicação	População	Amostra	Prevalência
Salvador, Bahia	2002	Usuários de clínica de planejamento familiar	202	0,5%
Fortaleza e Aracati, Ceará	2004	Gestantes	3303	1,3%
Salvador, Bahia	2006	Mulheres em escola	129	0,8%
Salvador, Bahia	2006	Homens em escola	96	1,0%
Salvador, Bahia	2006	Mulheres moradoras de favela	155	3,2%
Salvador, Bahia	2006	Homens moradores de favela	44	2,2%
Manaus, Fortaleza, Goiânia, Rio de Janeiro, São Paulo e Porto Alegre	2008	Gestantes	3303	1,5%
Manaus, Fortaleza, Goiânia, Rio de Janeiro, São Paulo e Porto Alegre	2008	Homens trabalhando em indústria	2814	0,9%
Manaus, Fortaleza, Goiânia, Rio de Janeiro, São Paulo e Porto Alegre	2008	Pacientes de clínicas de DST - Homens	767	18,4%
Campinas, São Paulo	2009	Usuários de clínica de planejamento familiar	230	3%
Manaus, Amazonas	2010	Pacientes de clínicas de DST - Mulheres	239	7,1%
Botucatu, São Paulo	2011	Profissionais do sexo	102	zero
Curitiba, Paraná	2011	Mulheres recrutadas para estudo com a vacina para HPV	335	1,5%
Belo Horizonte, Minas Gerais	2011	Pacientes de clínica ginecológica	224	4,0%
Salvador, Bahia	2012	Usuários HIV+ de clínica de planejamento familiar	63	zero

Considerando a prevalência encontrada nas populações que procuraram os serviços onde foi realizada a investigação por motivos outros que sintomas ou suspeitas de gonorreia



ou outra IST e com amostragem superior a cem indivíduos (totalizando nove estudos), com base nos critérios utilizados pela OMS para realizar estimativas<sup>xxiii</sup>, a prevalência da gonorreia situa-se num intervalo de 0,5 a 3,2%. A mediana desses estudos é de 1,4%, que reflete o parâmetro utilizado para estimativas de IST. O número reduzido de homens não permite realizar estimativas por sexo.

A notificação de casos de gonorreia no Brasil não é obrigatória<sup>xxiv</sup>. Dentre os fatores que contribuem para a subnotificação estão a frequência da infecção assintomática, o estigma ligado à doença, os diferentes serviços formais e informais frequentados pelos pacientes dos quais se tem pouca informação e a baixa notificação pelos profissionais de saúde.

A incidência anual estimada (novas infecções) pode ser calculada dividindo-se a duração da infecção, que é diferente em homens e mulheres pela prevalência. Como parâmetros de duração da infecção, utilizamos os dados atualizados pela OMS, 0.25 anos para homens e 0.41 anos para mulheres. Os resultados deste exercício indicam uma incidência estimada de 498.848 mil novas infecções ao ano na população (55% mulheres e 45% homens). Esses números devem ser utilizados com cautela, mas reforçam a situação preocupante de reforço às atividades de vigilância e controle da gonorreia na população.

## 7. TRATAMENTO

Para a escolha do tratamento da infecção gonocócica a OMS estabelece critérios de eficácia, segurança, custo, adesão e disponibilidade, nos seguintes termos<sup>xxv,xxvi</sup>:

- Eficácia: os medicamentos utilizados devem ter uma taxa de cura de pelo menos 95%. Esquemas terapêuticos com eficácia entre 85% e 95% devem ser utilizados com cautela e abaixo de 85% são considerados inaceitáveis.
- Segurança: a presença de efeitos colaterais é a segunda maior preocupação na escolha dos tratamentos e desempenha papel de extrema relevância em mulheres grávidas ou em aleitamento, portanto, o nível de toxicidade deve permanecer dentro de padrões aceitáveis para a saúde do paciente, do feto e do bebê.
- Custo: o custo do medicamento deve ser analisado e comparado aos custos de retratamento, eventuais complicações, e risco de transmissão e resistência
- Observância e aceitabilidade: os tratamentos devem ser de preferência em dose única e administrados por via oral.
- Disponibilidade: os tratamentos selecionados devem levar em conta a aprovação sanitária no país.



Além desses critérios, devem ser consideradas as co-infecções existentes e o risco de redução da eficácia para outras indicações terapêuticas. A tabela abaixo relaciona os medicamentos e doses recomendadas para o tratamento da gonorreia globalmente em uso.

**TABELA 3: Medicamentos e doses indicadas para tratamento da gonorreia não complicada em homens e mulheres e da oftalmia gonocócica**

<b><i>Cefalosporinas de segunda geração</i></b> Cefoxitina 2 g, IM
<b><i>Cefalosporinas de terceira geração</i></b> Cefixima 400mg, 800mg, VO Cefotaxima 25 mg/kg, 50 mg/kg, 500 mg, 1g, IM Cefpodoxima 200 mg, VO Ceftriaxona, 25 – 50 mg/kg, 125 mg, 250mg, 500mg, 1g, 2g, IM
<b><i>Azalidos</i></b> Azitromicina 20 mg/kg 1g, 2g, VO
<b><i>Fluoroquinolonas</i></b> Ofloxacina 400 mg, VO Ciprofloxacina, 500 mg , VO
<b><i>Tetraciclina</i></b> Doxiciclina 100 mg, VO Tetraciclina pomada oftálmica 1%, topico
<b><i>Acolitos</i></b> Eritromicina pomada oftálmica 0.5%, topico
<b><i>Aminoglicosídeos</i></b> Espectinomicina, 25 mg/kg, 1g, 2g, IM Gentamicina 240 mg, IM

As normas brasileiras em vigor, presentes no Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, publicado em 2006<sup>xxvii</sup>, não estabelecem critérios próprios de seleção. As recomendações de tratamento encontram-se atreladas aos critérios da OMS. Países como a África do Sul<sup>xxviii</sup>, Austrália<sup>xxix</sup>, Índia<sup>xxx</sup> e Reino Unido<sup>xxxi</sup> tampouco explicitam critérios específicos para a escolha dos medicamentos.

Nos Estados Unidos, o Center for Disease Control (CDC) adotou como critério rígido



de eficácia taxas de cura de 95% com base em ensaios clínicos onde o limite de confiança (95%) inferior  $\geq 95\%$ <sup>xxxii</sup>. Já para tratamentos alternativos foram consideradas aceitáveis taxas de cura de 95% com limite de confiança (95%) inferior  $\geq 90\%$ . Ademais, as normas do CDC, assim como as do Canadá<sup>xxxiii</sup> e da Europa<sup>xxxiv</sup> recomendam o uso concomitante de dois medicamentos, com mecanismos de ação diferentes, para o tratamento da gonorreia, sendo que um deles deve também apresentar eficácia contra a *Clamídia trachomatis*, devido às elevadas taxas de co-infecção. As normas aconselham ainda a administração supervisionada do tratamento em dose única.

Em termos gerais, as normas revisadas indicam que a escolha do tratamento deve levar em conta a situação epidemiológica local, onde o perfil de resistência bacteriana constitui fator determinante na identificação dos medicamentos mais eficazes contra a *Neisseria gonorrhoeae*.

## 8. RESISTÊNCIA DA N. GONORRHOEAE AOS ANTIBIÓTICOS

A resistência da *Neisseria gonorrhoeae* aos antibióticos é uma preocupação mundial em saúde pública e tem aumentado rapidamente nos últimos anos, reduzindo as opções terapêuticas correntes. Tem-se identificado que, tão logo um medicamento vem a ser introduzido, a resposta ao tratamento começa a perder gradualmente o efeito devido à redução no nível de suscetibilidade da bactéria.

Altas taxas de resistência bacteriana foram detectadas em relação à penicilina, tetraciclina e, mais recentemente às quinolonas<sup>xxxv</sup>, de forma que estas drogas vieram a ser excluídas das recomendações para tratamento da gonorreia na grande maioria dos países do mundo<sup>xxxvi, xxxvii</sup>. Sensibilidade reduzida e resistência às Cefalosporinas<sup>xxxviii</sup>, pilares das recomendações terapêuticas atuais, vem também surgindo em vários países (Japão<sup>xxxix</sup>, Inglaterra<sup>xl</sup>, USA<sup>xli</sup>, Noruega<sup>xlii</sup>).

Conforme documento recente da OMS alertando para o grave problema da resistência aos antibióticos, “A emergência de suscetibilidade reduzida da *Neisseria gonorrhoeae* à “última linha” de opções terapêuticas, as Cefalosporinas, conjuntamente com a resistência já demonstrada em relação às sulfas, tetraciclinas, penicilinas, quinolonas e macrolídeos (inclusive azitromicina) faz com que esta tenha se tornado um microrganismo multirresistente”<sup>xliii</sup>. Este cenário requer constante monitoramento laboratorial e substituição das recomendações terapêuticas. Engendra inclusive repercussões financeiras (adoção de antibióticos de custo mais elevado) e logísticas (introdução e distribuição de novos medicamentos), bem como implicações operacionais relacionadas ao manejo de formulações



injetáveis na atenção básica.

No Brasil, a resistência cromossômica à penicilina e à tetraciclina, mediada por plasmídeo, é comumente relatada<sup>xliv xlv xlvii</sup>. A resistência à espectinomicina, por sua vez, tem se demonstrado baixa<sup>xlvii</sup>. Considerando as recomendações atualmente em vigor, observa-se suscetibilidade diminuída à Azitromicina<sup>xlviii</sup> e resistência emergente e em franca expansão às fluoroquinolonas, especialmente nas cidades de Belo Horizonte, Rio de Janeiro e São Paulo.

Na tabela abaixo apresentamos a tendência de resistência aos diferentes medicamentos em uso para o tratamento da gonorreia no Brasil, segundo estudos realizados entre 2004 e 2014. Conforme observado acima, os estudos mais recentes realizados nas cidades de Belo Horizonte, Rio de Janeiro e São Paulo chamam a atenção para o nível elevado de resistência às fluoroquinolonas (ofloxacina e ciprofloxacina), atualmente indicadas no tratamento para a gonorreia, atingindo níveis de 21,4%, 6,2% - 33,3% e 9% respectivamente. Ressalta-se que a OMS indica que os medicamentos usados no tratamento das IST deverão ter uma eficácia de pelo menos 95%<sup>xlix</sup> e também sugere que um agente antimicrobiano não deve ser usado quando mais de 5% das culturas demonstram resistência<sup>l</sup>.

**TABELA 4: Perfil de resistência/suscetibilidade aos medicamentos indicados para tratamento da gonorreia no Brasil**

Cidade	Ano	Amostras	Medicamento	Resistência/Suscetibilidade
Rio de Janeiro Barreto et al. <sup>li</sup>	2004	115 amostras (fevereiro 2002 a junho 2003)	Penicilina Tetraciclina Azitromicina Ciprofloxacina Cloranfenicol Ceftriaxona	9,7% resistentes 33,9% resistentes 80% de sensibilidade 98,3% de sensibilidade 3,5% resistentes 100% de sensibilidade
São Paulo Belda Jr. et al. <sup>lii</sup>	2005	289 amostras, colhidas entre 1998 e 2001 MIC, Método de diluição em Ágar	Tetraciclina	40,3% resistentes
Manaus Ferreira et al. <sup>liii</sup>	2007	110 amostras (14,5% PPNG), difusão em disco	Penicilina Tetraciclina Ciprofloxacina Azitromicina Ceftriaxona	21,8% resistentes 80% resistentes 6,4% suscetibilidade reduzida 8,2% resistentes 5,5% suscetibilidade reduzida





<b>São Paulo</b> Belda Jr et al. <sup>lv</sup>	2007	65 amostras	Penicilina	Todos com suscetibilidade intermediária
		50 Não-PPNG	Cefoxitima Tiamfenicol Tetraciclina Espectromicina Ofloxacina	98% de sensibilidade 76% de sensibilidade 26% de sensibilidade 92% de sensibilidade 9% resistentes
		15 PPNG + MIC, Método de diluição em Agar	Penicilina Cefoxitima Tiamfenicol Tetraciclina Espectromicina Ofloxacina	100% resistentes 93,3% de sensibilidade 59,9% de sensibilidade 100% de sensibilidade 86,4% de sensibilidade 100% de sensibilidade
<b>Rio de Janeiro</b> Uehara et al. <sup>lv</sup>	2006-2010	Difusão em disco e E-test	Ciprofloxacina	6,2% 2006 a 33,3% 2010, resistentes
<b>Manaus</b> Ferreira et al. <sup>lvi</sup>	2011	Relato de dois casos	Ceftriaxona e Ciprofloxacina	Resistentes
<b>Belo Horizonte</b> Costa et al. <sup>lvii</sup>	2013	201 amostras (PPNG 14,5%) colhidas em Março 2011 a Fevereiro 2012. Difusão em disco e E-test.	Azitromicina Cefixima Ceftriaxona Ciprofloxacina Cloranfenicol Penicilina Tetraciclina Espectinomicina	4,5% resistentes 100% de sensibilidade 100% de sensibilidade 21,4% resistentes 11,9% resistentes 22,4% resistentes 32,3% resistentes 16% resistentes
<b>Manaus</b> Ferreira et al.	2014	200 amostras E-test	Azitromicina Ceftriaxona Ciprofloxacina Cloranfenicol Gentamicina Ofloxacina Tetraciclina Penicilina	1,2% resistentes 100% de sensibilidade 2,4% resistentes 3,6% resistentes 100% de sensibilidade 2,4% resistentes 54,2% resistentes 20,5% resistentes

Dentre as causas associadas ao desenvolvimento de resistência pode-se identificar a falta de controle no acesso aos antibióticos, a seleção inadequada e a super utilização, a má qualidade dos produtos assim como mutações genéticas intrínsecas ao microorganismo.

As implicações para a saúde da resistência e da não utilização de antibióticos adequados, de acordo com o mesmo documento supracitado da OMS, são:

- Aumento em cinco vezes no risco de transmissão do HIV;
- Infertilidade;
- Mais mulheres acometidas por doença inflamatória pélvica (DIP) e dor abdominal baixa, com maior risco de gravidez ectópica;
- Aumento de chances de aborto no primeiro trimestre;
- Aumento de chances de infecções neonatais graves.

Dentre as ações necessárias para controlar o problema pode-se citar:



- Escolha de antibióticos para o tratamento da infecção levando em conta o perfil de resistência e antecipando suas tendências de resistência.
- Prevenção primária do HIV.
- Controle da venda e distribuição de antibióticos.
- Vigilância epidemiológica contínua dos padrões de sensibilidade/resistência.
- Treinamento de laboratórios de referência.
- Monitoramento das falhas terapêuticas.
- Pesquisa de novos métodos de monitorar e detectar resistência.
- Pesquisa de novas drogas eficazes.

Na coordenação internacional destas atividades, o programa de vigilância epidemiológica da resistência do gonococo (GASP - Gonorrhoea Antimicrobial Surveillance Programme) da OMS tem um papel importante. Fornece apoio técnico, cepas de referência, padrões laboratoriais, e facilita o intercâmbio de informações.

Nesse contexto preocupante e na medida em que a introdução de novos esquemas terapêuticos na rede de atenção se faz necessária, torna-se fundamental a expansão, baseando-se na experiência já existente, da gestão clínica e do monitoramento laboratorial da resistência do gonococo aos antibióticos. Aliado a isso, a seleção e combinação de medicamentos mais eficazes para retardar a expansão da resistência aos antibióticos com nível reduzido de suscetibilidade constitui outro elemento chave e deve merecer a mais alta prioridade no controle da infecção gonocócica no Brasil.

O Brasil tem monitorado a resistência ao gonococo desde a criação da Rede Nacional de Vigilância da Resistência do Gonococo (RENAGONO) e hoje conta com uma plataforma preparada para a realização de estudos de resistência do gonococo in vitro para diferentes antimicrobianos que estão a disposição no mercado através do programa SENGONO. Em conjunto com os países latino-americanos o monitoramento é realizado pela Rede Latinoamericana de Vigilância da Resistencia aos Antimicrobianos (ReLAVRA) sob os auspícios da Organização Pan Americana da Saúde (OPAS).

É importante ressaltar que medidas de controle sobre a comercialização de antimicrobianos foram adotadas a partir da publicação da RDC No. 20/2011 da Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), regulamentando a venda de antibióticos com a retenção da receita médica, o que contribui para o controle da resistência. Na tabela disponibilizamos uma síntese da legislação em vigor que regulamenta o uso de antimicrobianos no Brasil.



**TABELA 5 – NORMATIVA SOBRE USO DE ANTIMICROBIANOS NO SUS**

<b>NORMA</b>	<b>CONTEÚDO</b>
Lei nº 7.498/1986	Dispõe sobre a Regulamentação do Exercício da Enfermagem e dá outras providências.
Portaria SVS/MS nº 344/1998	Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.
RDC ANVISA nº 80/2006	As farmácias e drogarias poderão fracionar medicamentos a partir de embalagens especialmente desenvolvidas para essa finalidade, de modo que possam ser dispensados em quantidades individualizadas para atender às necessidades terapêuticas dos consumidores e usuários desses produtos, desde que garantidas as características asseguradas no produto original registrado e observadas as condições técnicas e operacionais estabelecidas nesta resolução.
RDC ANVISA nº 44/2009	Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências.
RDC ANVISA nº 20/2011	Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação.
Instrução Normativa ANVISA nº 7/2011	Dispõe sobre cronograma e procedimentos para credenciamento de farmácias e drogarias privadas referentes à escrituração de antimicrobianos no SNGPC.
Instrução Normativa ANVISA nº 1/2013	Altera a IN nº 7 / 2011, definindo novo prazo para início da escrituração obrigatória de antimicrobianos no SNGPC.

## **9. A TECNOLOGIA**

A ceftriaxona é um antibiótico de terceira geração da família da cefalosporina registrado na ANVISA, por meio da Resolução 252 de 5 de março de 2001. O medicamento está disponível no mercado em diferentes apresentações, todas injetáveis, sendo indicado para o tratamento de eventos de sepse; meningite; infecções intra-abdominais (peritonites, infecções do trato gastrointestinal e biliar); infecções ósseas, articulares, tecidos moles, pele e feridas; infecções em pacientes imunocomprometidos; infecções renais e do trato urinário; infecções do trato respiratório, particularmente pneumonia e infecções otorrinolaringológicas; infecções genitais, inclusive gonorreia; profilaxia de infecções pré-operatórias; Borreliose de Lyme (Doença de Lyme).

A ceftriaxona já está incorporada ao SUS nas apresentações 125mg e 250mg. O Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, publicado pelo MS em 2006, ora em revisão, a partir de uma abordagem sindrômica, preconizava como medicamento de



primeira opção no tratamento da gonorreia nas ocorrências de corrimento uretral ou vaginal e cervicite, ou ainda na profilaxia da infecção em adultos e adolescentes acima de 45kg a ciprofloxacina 500mg via oral em dose única, tendo como alternativa a ceftriaxona 250mg via intramuscular também em dose única. Já para os casos de dor pélvica relacionada à gonorreia, a ofloxacina 400mg ou a ciprofloxacina 500mg via oral em duas doses diárias durante duas semanas estavam indicadas como segunda opção à ceftriaxona 250mg via intramuscular em dose única. Finalmente, para gestantes e pessoas com peso igual ou inferior a 45kg, incluindo casos de conjuntivite neonatal, dada a contra-indicação das fluoroquinolonas, estava prevista, respectivamente, a aplicação de ceftriaxona 250mg e 125mg (dose máxima).

Como medida cautelar para mitigar a resistência bacteriana à ceftriaxona, o novo PCDT de Atenção Integral às Pessoas com IST prevê, em todos os casos, a substituição da apresentação 250mg pela apresentação 500mg. Ademais, tendo em vista a detecção de cepas resistentes às fluoroquinolonas, superior ao parâmetro de 5%, nos estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo, o documento determina a substituição dessa classe de medicamentos pela ceftriaxona. Desta forma, exclusivamente para esses estados, no tratamento da infecção anogenital não complicada, que acomete a vasta maioria dos casos de gonorreia, está indicada a ceftriaxona 500mg via intramuscular em dose única como primeira opção em substituição à ciprofloxacina 500mg via oral também em dose única.

## 10. TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

Num contexto de resistência bacteriana em evolução às fluoroquinolonas, a alternativa tecnológica ao uso da ceftriaxona injetável 500mg no tratamento da gonorreia é atualmente a cefixima 400mg, via oral em dose única ou na apresentação 200mg ministradas em duas doses. Como um produto que está disponível na apresentação oral em dose única, a cefixima é uma alternativa promissora para a incorporação pelo sistema de saúde, tendo em vista possível resistência observada na adesão dos pacientes ao medicamento por via injetável. No entanto, o medicamento não está disponível no mercado nacional e se encontra com o registro vencido na ANVISA. O preço médio de varejo deste medicamento, para a apresentação 400mg na versão genérica, produzido no mercado externo, está em torno de U\$ 3,12<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Valor médio obtido no site: <https://www.pharmacychecker.com/generic/price-comparison/cefixime/200+mg/cpp/>. Pesquisa realizada em novembro de 2014.



## 11. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Atualmente, a aquisição dos medicamentos para IST são de responsabilidade dos estados e dos municípios, cabendo ao Ministério da Saúde a normatização, registro e avaliação dos produtos disponíveis no mercado.

Para fins de cálculo do impacto econômico da incorporação da ceftriaxona 500mg em substituição à ciprofloxacina 500mg, tendo em vista a indicação exclusiva a três estados da federação, tomou-se como referência prevalências regional e estadual. Para efeito de cálculo foram utilizadas as médias das prevalências encontradas nos estudos em gestantes e em trabalhadores, como *proxy* da população regional. Observa-se que em uma mesma região é possível haver variações da prevalência entre os estados e municípios, logo estas informações são aproximações para efeito de estimar as necessidades e os custos relacionados para aquisição de medicamentos para gonorreia.

O gasto médio estimado para aquisição da ciprofloxacina 500mg por estados e municípios corresponde ao “Cenário A” apresentado na tabela abaixo. O preço médio unitário considerado é de R\$ 0,87 e baseou-se em compras públicas realizadas nos anos de 2013 e 2014, registradas no Comprasnet. Não fazem parte do cálculo os custos indiretos relacionados a impostos, encargos sociais e inflação. Para obtenção desse valor, após o cálculo do desvio padrão e da média aritmética do preço unitário de todas as aquisições, foram eliminados valores abaixo do limite inferior e acima do limite superior, obtidos pela subtração e soma, respectivamente, do desvio padrão da média calculada. Feitas as eliminações, foi calculada nova média conforme metodologia empregada pelo Departamento de Logística em Saúde, Secretaria Executiva do MS. Tendo em vista que as aquisições deste medicamento são realizadas por diferentes órgãos da administração pública, o gasto real em cada estado ou município pode sofrer variações conforme a modalidade de compra, o quantitativo adquirido e o fornecedor.

Para efeito de estimativa do gasto com a aquisição da ceftriaxona 500 mg, exclusivamente nos estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo, “Cenário B”, foi aplicado o mesmo método de cálculo descrito acima. Nesse sentido, o preço médio unitário considerado é de R\$ 3,19.



TABELA 6 – Estimativa do Gasto com Aquisição de Tratamentos da Gonorreia conforme distintos cenários					
				Cenário A	Cenário B
Região	Prevalência média (%)	População 15-49 anos (IBGE 2010)	População conforme prevalência	Valor total Ciprofloxacina 500 mg	Valor total Considerando resistência MG, RJ, SP
Norte	1,15	8.735.802	100.462	R\$ 87.401,70	R\$ 87.401,70
Nordeste	1,65	29.148.824	480.956	R\$ 418.431,37	R\$ 418.431,37
Sudeste (Total)	(0,85)	(44.717.879)	(380.102)	(R\$ 330.688,72)	(R\$ 1.173.504,44)
MG	0,85	10.837.957	92.123	R\$ 80.146,69	R\$ 293.871,20
ES	0,85	1.978.745	16.819	R\$ 14.632,82	R\$ 14.632,82
RJ	0,85	8.695.427	73.911	R\$ 64.302,68	R\$ 235.776,50
SP	0,85	23.205.750	197.249	R\$ 171.606,52	R\$ 629.223,91
Sul	2,55	15.093.256	384.878	R\$ 334.843,88	R\$ 334.843,88
Centro-Oeste	0,65	8.120.523	52.783	R\$ 45.921,56	R\$ 45.921,56
Total	-	105.816.284	1.399.181	<b>R\$ 1.217.287,22</b>	<b>R\$ 2.060.102,95</b>

Com base nas informações acima, o cálculo do impacto de aplicação do “Cenário B”, incorporação seletiva da ceftriaxona 500mg em alguns estados, em substituição ao “Cenário A”, representa um gasto adicional estimado em cerca de R\$ 843 mil. Como esse cálculo toma em conta a prevalência total estimada para as diferentes regiões brasileiras, espera-se que esse valor seja diluído ao longo de um intervalo de três a cinco anos.

TABELA 7 – IMPACTO DA AQUISIÇÃO DA CEFTRIAXONA 500mg PARA ATENDER AO NOVO PROTOCOLO DE IST, SEGUNDO RESISTÊNCIA VIRAL NOS ESTADOS DE MINAS GERAIS, RIO DE JANEIRO E SÃO PAULO								
UF	Prevalência média (%)	População 15-49 anos (IBGE 2010)	População conforme prevalência	Valor Unitário Ceftriaxona 500 mg <sup>1</sup>	Valor unitário Ciprofloxacina 500 mg <sup>1</sup>	Custo Ceftriaxona 500 mg	Custo Ciprofloxacina 500 mg	Valor Impacto
MG	0,85	10.837.957	92.123	R\$ 3,19	R\$ 0,87	R\$ 293.871,20	R\$ 80.146,69	R\$ 213.724,51
RJ	0,85	8.695.427	73.911	R\$ 3,19	R\$ 0,87	R\$ 235.776,50	R\$ 64.302,68	R\$ 171.473,82
SP	0,85	23.205.750	197.249	R\$ 3,19	R\$ 0,87	R\$ 629.223,91	R\$ 171.606,52	R\$ 457.617,39
<b>TOTAL</b>	-	<b>42.739.134</b>	<b>363.283</b>			<b>R\$ 1.158.871,62</b>	<b>R\$ 316.055,90</b>	<b>R\$ 842.815,72</b>

A ceftriaxona na apresentação 250mg já está incorporada ao SUS e era recomendada no Manual de Controle das DST, publicado pelo MS em 2006, como alternativa à ciprofloxacina 500mg no tratamento da gonorreia. Vale notar que, ao se considerar o preço médio para a ceftriaxona 250mg, obtido pela metodologia acima descrita, no valor de R\$ 11,78, sua substituição pela apresentação 500mg atinge uma economia estimada em cerca de



73%. Tomando-se por base apenas a população afetada nos estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo, esse percentual de economia representa, em termos absolutos, aproximadamente R\$ 3,1 milhões. Nesse sentido, espera-se que a troca de apresentações permitirá mais do que compensar o impacto da substituição da ciprofloxacina 500mg pela ceftriaxona 500mg.

Observa-se por fim que no contexto do cuidado integral do tratamento *N.gonorrhoeae*, as evidências demonstram que este custo depende da definição do cuidado, isto é, se o diagnóstico teve início em um paciente que procurou espontaneamente o serviço de saúde com queixa e sintomas definidos ou se a procura ao serviço foi iniciada para uma queixa não relacionada à gonorreia e a triagem a gonorreia é solicitada. Os custos relacionados ao cuidado integral são compostos de despesas relacionadas à consulta, solicitação de exames laboratoriais e do tratamento.

## **12. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC**

Na 34ª Reunião da CONITEC, realizada no dia 2 de abril de 2015, os membros do plenário deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação da ceftriaxona 500mg injetável para o tratamento de gonorreia resistente à ciprofloxacina, conforme normas técnicas definidas pelo Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 110/2015.

Para responder à situação atual da resistência microbiana aos antibióticos utilizados para o tratamento da gonorreia no Brasil, recomenda-se a substituição seletiva da ciprofloxacina pela ceftriaxona ou outro medicamento similar, como por exemplo, a cefixima, quando disponível no mercado. Nos estados onde a resistência à ciprofloxacina se encontra igual ou acima de 5,0%, conforme parâmetros internacionais, o medicamento deve ser substituído pela ceftriaxona injetável. Os estados do Rio de Janeiro, Minas Gerais e São Paulo encontram-se com taxas mais elevadas de resistência, logo tais estados deverão passar a utilizar como primeira linha de tratamento a ceftriaxona, em dose única de 500mg na apresentação injetável. Tão logo seja renovado o registro sanitário da cefixima 400mg, via oral, sua indicação em dose única deve ser avaliada.

Substitui-se a ceftriaxona 250mg pela 500mg via injetável para controle da gonorreia em gestantes e menores de 18 anos, conforme critérios estabelecidos no novo PCDT para todo o território nacional.



## 13. DECISÃO

### PORTARIA Nº 58, DE 1º DE OUTUBRO DE 2015

Torna pública a decisão de incorporar a ceftriaxona 500mg injetável para o tratamento de gonorreia resistente à ciprofloxacina, conforme normas técnicas definidas pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO SUBSTITUTO 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 ceftriaxona 500mg injetável para tratamento de gonorreia resistente à ciprofloxacina, conforme normas técnicas definidas pelo Ministério da Saúde, 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 a tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:

<http://conitec.gov.br/index.php/decisoes-sobre-incorporacoes>.

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

LUIZ ARMANDO ERTHAL

**Publicação no DOU** nº 190, pág. 693, em 05/10/2015.





## 14. REFERÊNCIAS

- <sup>i</sup> World Health Organization. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections- 2008. Geneva, 2012.
- <sup>ii</sup> World Health Organization. Partners meeting on Antimicrobial Resistance in *N. gonorrhoeae* and STI surveillance WHO Geneva (Salle C) 25 to 27 August 2014.
- <sup>iii</sup> Int J STD AIDS. 2011 Oct;22(10):541-7. doi: 10.1258/ijsa.2011.011267. UK national guideline for the management of gonorrhoea in adults, 2011. Bignell C, Fitzgerald M; Guideline Development Group; British Association for Sexual Health and HIV UK.
- <sup>iv</sup> UK national guideline for the management of gonorrhoea in adults, The British Association for Sexual Health and HIV (BASHH), 2011.
- <sup>v</sup> Penna GO, Hajjar LA e Braz TM. **Gonorréia** Rev. Soc. Bras. Med. Trop. vol.33 n.5 Uberaba Sept./Oct. 2000.
- <sup>vi</sup> Barlow D, Philips I. Gonorrhoea in women : diagnostic, clinical and laboratory aspects. Lancet 1978;i 761-64.
- <sup>vii</sup> Sherrard J, Barlow D. Gonorrhoea in men : clinical and diagnostic aspects. Genitourin Med 1996 ;72 :422-26.
- <sup>viii</sup> Bleich AT, Sheffield JS, Wendel GD Jr, Sigman A, Cunningham FG. Disseminated gonococcal infection in women. Obstet Gynecol 2012;119:597-602.
- <sup>ix</sup> Comkornruecha, Gonococcal Infections, ; Pediatrics in Review Vol 34, No 5, May 2013.
- <sup>x</sup> Hook EW III, Handsfield HH. Gonococcal infections in the adult. In: Holmes KK, Sparling PF, Mardh P, et al., eds. Sexually transmitted diseases. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1999:451–66.
- <sup>xi</sup> Darville T. Neisseria gonorrhoeae (Gonococcus). In : Kleigman RM, ed in Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed. Philadelphia, PA : Saunders Elsevier, 2011 : 935-940.
- <sup>xii</sup> World Health Organization. Baseline report on global sexually transmitted infection surveillance 2012. Geneva,2013.
- <sup>xiii</sup> Idem
- <sup>xiv</sup> Ministério da Saúde. Prevalências e frequências relativas de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) em populações selecionadas de seis capitais brasileiras. Homens Trabalhadores de Indústrias. Brasília, 2008
- <sup>xv</sup> Ministério da Saúde. Prevalências e frequências relativas de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) em populações selecionadas de seis capitais brasileiras. Mulheres gestantes. Brasília, 2008.



- 
- <sup>xvi</sup> Ministério da Saúde. Prevalências e frequências relativas de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) em populações selecionadas de seis capitais brasileiras. Homens Trabalhadores de Indústrias. Brasília, 2008.
- <sup>xvii</sup> Ministério da Saúde. Inquérito sorológico e comportamental com jovens entre 17 e 21 anos conscritos das Forças Armadas do Brasil. Brasília, 2007.
- <sup>xviii</sup> MIRANDA, A. E. et al. Prevalence and risk behaviors for chlamydial infection in a population-based study of female adolescents in Brazil. *Sexually Transmitted Diseases*, Philadelphia, v. 31, n. 9, p. 542–546, Sept. 2004.
- <sup>xix</sup> BARCELOS, M. R. B et al. Infecções genitais em mulheres atendidas em Unidade Básica de Saúde: prevalência e fatores de risco. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008; 30(7):349-54.
- <sup>xx</sup> DAL POGETTO, Maria R. B. Prevalência das Doenças Sexualmente Transmissíveis em Mulheres Profissionais do Sexo do Município de Botucatu/SP. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2010.
- <sup>xxi</sup> CALAZANS, J. M. Incidência e fatores de risco para sífilis e gonorreia em uma coorte de homossexuais e bissexuais masculinos HIV negativos. Projeto Horizonte, 1994-2010. Dissertação de Mestrado. Programa de Pósgraduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, 2013.
- <sup>xxii</sup> Kouyoumdjian, F. G. et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of chlamydia, gonorrhoea and syphilis in incarcerated persons. *International Journal of STD & AIDS* 2012; 23: 248–254.
- <sup>xxiii</sup> ESTIMATION OF THE INCIDENCE AND PREVALENCE OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS, World Health Organization 2002 WHO/HIV/2002.14,WHO/CDS/CSR/NCS/2002.7
- <sup>xxiv</sup> Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Programa Nacional de DST e Aids. Prevalências e frequências relativas de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) em populações selecionadas de seis capitais brasileiras, 2005. Brasília-DF, 2008
- <sup>xxv</sup> OMS (2012). Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Genebra, Suíça.
- <sup>xxvi</sup> Guidelines for the management of sexually transmitted infections. Expert Consultation on Improving the Management of Sexually Transmitted Infections (2001 :Geneva, Switzerland.
- <sup>xxvii</sup> Ministério da Saúde - SVS - Programa Nacional de DST/ Aids, Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, DST, Serie Manuais no 68. 4a edição, DF, 2006.
- <sup>xxviii</sup> FIRST LINE COMPREHENSIVE MANAGEMENT AND CONTROL OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS (STIs) Protocol for the management of a person with a Sexually Transmitted Infection According to the Essential Drug List, , Department of Health, Republic of South Africa , March 2008.



---

<sup>xxix</sup> National Management Guidelines for Sexually Transmitted Infections, Sexual Health Society of Victoria, Australia, 2008.

<sup>xxx</sup> National Guidelines on Prevention, Management and Control of Reproductive Tract Infections including Sexually Transmitted Infections Maternal Health Division Ministry of Health and Family Welfare Government of India August 2007.

<sup>xxxi</sup> UK national guideline for the management of gonorrhoea in adults, The British Association for Sexual Health and HIV (BASHH), 2011.

<sup>xxxii</sup> Clin Infect Dis. 2007 Apr 1;44 Suppl 3:S84-101. Update on the management of gonorrhea in adults in the United States.

<sup>xxxiii</sup> Canadian Guidelines on Sexually transmitted Infections – 2013.

<sup>xxxiv</sup> IUSTI European Sexually Transmitted Infections Guidelines – 2012.

<sup>xxxv</sup> Sex Transm Dis. 2006 Jan;33(1):8-10. What management is there for gonorrhea in the postquinolone era? Tapsall JW.

<sup>xxxvi</sup> WHO/RHR/11.14, Updated June 2012, Fact sheet Emergence of multi-drug resistant *Neisseria gonorrhoeae* –Threat of global rise in untreatable sexually transmitted infections

<sup>xxxvii</sup> Retrospective Analysis of Antimicrobial Susceptibility Trends (2000Y2009) in *Neisseria gonorrhoeae* Isolates from Countries in Latin America and the Caribbean Shows Evolving Resistance to Ciprofloxacin, Azithromycin and Decreased Susceptibility to Ceftriaxone Stefania Starnino, PhD, GASP-LAC Working Group<sup>fl</sup> Patricia Galarza, MSc, MPH,<sup>§</sup> Mari´a Elena Trigos Carvallo, BSc, Adele Schwartz Benzaken, MD, PhD,<sup>||</sup> Aurora Maldonado Ballesteros, RT, BSc, Olga Marina Sanabria Cruz, BSc,<sup>fifi</sup> Alina Llop Hernandez, MD, PhD,<sup>fifi</sup> Jose´ Luis Portilla Carbajal, MSc,<sup>§§</sup> Graciela Borthagaray, Dr. Q.F. Daisy Payares, BSc,

and Jo-Anne R. Dillon, PhD<sup>\*fi</sup> Sexually Transmitted Diseases & Volume 39, Number 10, October 2012

<sup>xxxviii</sup> Curr Opin Infect Dis. 2009 Feb;22(1):87-91. doi: 10.1097/QCO.0b013e328320a836. *Neisseria gonorrhoeae* and emerging resistance to extended spectrum cephalosporins. Tapsall JW.

<sup>xxxix</sup> Antimicrob Agents Chemother. 2013 Jul;57(7):3029-36. doi: 10.1128/AAC.00093-13. Epub 2013 Apr 15. Identification of amino acids conferring high-level resistance to expanded-spectrum cephalosporins in the *penA* gene from *Neisseria gonorrhoeae* strain H041. Tomberg J, Unemo M, Ohnishi M, Davies C, Nicholas RA.

<sup>xl</sup> Euro Surveill. 2011 Apr 7;16(14). pii: 19833. Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010. Ison CA, Hussey J, Sankar KN, Evans J, Alexander S.

<sup>xli</sup> MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011 Jul 8;60(26):873-7. Cephalosporin susceptibility among *Neisseria gonorrhoeae* isolates--United States, 2000-2010. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).



<sup>xlii</sup> Euro Surveill. 2010 Nov 25;15(47). pii: 19721. Two cases of verified clinical failures using internationally recommended first-line cefixime for gonorrhoea treatment, Norway, 2010. Unemo M, Golparian D, Syversen G, Vestrheim DF, Moi H.

<sup>xliii</sup> WHO/RHR/11.14, Updated June 2012, Fact sheet Emergence of multi-drug resistant *Neisseria gonorrhoeae* –Threat of global rise in untreatable sexually transmitted infections.

<sup>xliv</sup> *Neisseria gonorrhoeae*: resistência cromossômica à tetraciclina em São Paulo, Brasil / *Neisseria gonorrhoeae*: chromosomal resistance to tetracycline in São Paulo, Brazil  
Belda Junior, Walter; Fagundes, Luiz Jorge; Siqueira, Luis Fernando de Góes.  
An Bras Dermatol; 80(1): 37-40, jan.-fev. 2005.

<sup>xlv</sup> Resistência da *Neisseria gonorrhoeae* a antimicrobianos em Manaus: período 2005-2006 / *Neisseria gonorrhoeae* resistance in Manaus: 2005-2006 period  
Ferreira, William A; Vasconcelos, Waldemara S; Silva, Maria de Fátima P; Gomes, Jairo S; Ferreira, Cristina M; Benzaken, Adele S; Silva, Maria lane S. DST j. bras. doenças sex. transm; 19(2): 65-69, 2007

<sup>xlvi</sup> Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from patients attending a public referral center for sexually transmitted diseases in Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. Costa, Ligia Maria Bedeschi; Pedroso, Enio Roberto Pietra; Vieira Neto, Virgilio; Souza, Viviane Cata Preta; Teixeira, Maria Juliana Bastos. Rev Soc Bras Med Trop; 46(3): 304-309, 2013

<sup>xlvii</sup> Expert consultation and review of the latest evidence to update guidelines for the management of sexually transmitted infections. Meeting report Authors: World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research

<sup>xlviii</sup> *Neisseria gonorrhoeae* produtoras de betalactamase resistentes a azitromicina em Manaus, Amazonas, Brasil / *Neisseria gonorrhoeae* betalactamase producers resistant to azithromycin. Ferreira, William A; Ferreira, Cristina M; Schettini, Antonio P. M; Sardinha, José Carlos G; Benzaken, Adele S; Garcia, Mirna A; Garcia, Enrique G; Oliveira, Luiz A. DST j. bras. doenças sex. transm; 16(2): 28-32, 2004.

<sup>xlix</sup> WHO: Global Action Plan to Control the Spread and Impact of Antimicrobial Resistance in *Neisseria Gonorrhoeae*

<sup>l</sup> TAPSALL J. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2001.

<sup>li</sup> BARRETO, Nero. Caracterização fenotípica e molecular de *Neisseria Gonorrhoeae* isoladas no Rio de Janeiro, 2002–2003. DST j. bras. doenças sex. transm., Rio de Janeiro, 2004.

<sup>lii</sup> BELDA JUNIOR, W. et al. *Neisseria gonorrhoeae*: resistência cromossômica à tetraciclina em São Paulo, Brasil. Anais Brasileiros de Dermatologia (Impresso), Brasil, v. 80, n. 1, 2005.

<sup>liii</sup> Ferreira, Willian A. et al. Resistência da *Neisseria Gonorrhoeae* a antimicrobianos em Manaus: Período 2005-2006. DST j. bras. doenças sex. transm., Rio de Janeiro, 2007.



---

<sup>liv</sup> BELDA Jr., W. et al . Evaluation of the in vitro activity of six antimicrobial agents against *Neisseria gonorrhoeae*. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo (Impresso). São Paulo, 2007.

<sup>lv</sup> Uehara A.A. et al. Molecular Characterization of Quinolone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Isolates from Brazil. J Clin Microbiol. 2011  
< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3232978/> >

<sup>lvi</sup> FERREIRA, Willian A. et al. Genotyping of two *Neisseria gonorrhoeae* fluoroquinoloneresistant strains in the Brazilian Amazon region. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2011.

<sup>lvii</sup> COSTA, L.M.B. et al. Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from patients attending a public referral center for sexually transmitted diseases in Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Uberaba, 2013.