

Doxiciclina para tratamento da Sífilis

Nº 157

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

<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	2
2.	APRESENTAÇÃO.....	3
3.	SOLICITAÇÃO DE INCORPORAÇÃO.....	3
4.	A DOENÇA.....	4
4.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	4
4.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	5
5.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	5
6.	FINANCIAMENTO/IMPLEMENTAÇÃO.....	6
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	7
8.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	7
9.	DECISÃO	7
10.	REFERÊNCIAS.....	9



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: doxiciclina 100mg (comprimido)

Indicação: Tratamento da sífilis, no caso de impossibilidade do uso da penicilina.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS

Contexto: A sífilis é uma doença sexualmente transmissível, causada pela bactéria *Treponema Pallidum*, infecciosa e sistêmica, a partir de sua manifestação. A OMS estima a ocorrência de 937.000 casos anuais de sífilis na população sexualmente ativa no Brasil. A penicilina é o tratamento de primeira escolha para a sífilis; entretanto, alguns indivíduos apresentam reações alérgicas à penicilina e não podem utilizá-la. A doxiciclina, na forma farmacêutica comprimido e na concentração de 100mg, já é disponibilizada pelo SUS, para outra indicação terapêutica.

Impacto Orçamentário: Para avaliar o impacto orçamentário da ampliação de uso da doxiciclina 100mg para tratamento da sífilis em pacientes com alergia comprovada à penicilina, seu custo de tratamento foi comparado ao custo de tratamento do estolato de eritromicina 500mg, outro medicamento recomendado pelo Ministério da Saúde para a mesma indicação e incorporado ao SUS. O custo de tratamento com a doxiciclina é 7,6 vezes inferior ao do estolato de eritromicina 500mg, portanto a escolha da doxiciclina ao invés da eritromicina, geraria uma economia no orçamento do SUS.

Deliberação Final: Os membros da CONITEC deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da doxiciclina 100mg, em comprimido, para tratamento da sífilis em pacientes com alergia confirmada à penicilina.

Decisão: Incorporar a doxiciclina 100mg comprimidos para tratamento de sífilis, conforme normas técnicas definidas pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde-SUS. Portaria nº 54 publicada no DOU nº 190, pág. 692, 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: doxiciclina 100mg (comprimido)

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 Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Dentre as recomendações propostas pelo PCDT para IST em discussão está o uso da doxiciclina 100mg, via oral, como alternativa de tratamento para a sífilis (exceto em gestantes), no caso de impossibilidade do uso da penicilina (tratamento de escolha).

A doxiciclina, na forma farmacêutica comprimido e na concentração de 100mg, já é disponibilizada pelo SUS, através do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica, para tratamento da Malária¹, e já era recomendada no Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis (2006)², do Ministério da Saúde, para tratamento da sífilis, como 2ª opção de tratamento.

No entanto, a doxiciclina 100mg para tratamento da sífilis não constava na Rename, pois antes do Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011, que regulamentou a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, a Rename era constituída pelos medicamentos considerados essenciais, no contexto da atenção básica e dos programas estratégicos do Ministério da Saúde, e servia de instrumento básico para a elaboração das listas estaduais e municipais segundo sua situação epidemiológica, para a orientação da prescrição médica, para o



direcionamento da produção farmacêutica e para o desenvolvimento científico e tecnológico^{3,4}.

Com a publicação do Decreto nº 7.508/2011, o conceito de Rename foi ampliado e passou a contemplar o conjunto dos medicamentos que o SUS disponibiliza por meio de suas políticas públicas, selecionados a partir das melhores evidências disponíveis, e indicados para o tratamento daqueles agravos que acometem a população brasileira e que serão ofertados a todos os usuários do SUS, visando à garantia da integralidade do tratamento medicamentoso^{4,5}.

Este relatório tem o objetivo de avaliar a ampliação de uso no SUS da doxiciclina 100mg (comprimido) para o tratamento da sífilis (exceto em gestantes), no caso de impossibilidade do uso da penicilina (tratamento de escolha).

4. A DOENÇA

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A sífilis é uma doença sexualmente transmissível, causada pela bactéria *Treponema Pallidum*, infecciosa e sistêmica, a partir de sua manifestação. A infecção pode ser classificada como congênita (transmitida da mãe para o bebê ainda no útero) ou adquirida (através de sexo ou transfusão sanguínea)^{6,7}.

A sífilis adquirida pode ser classificada em recente (com menos de um ano de evolução) ou tardia (com mais de um ano de evolução). A sífilis adquirida recente pode se apresentar nas formas primária, secundária ou latente recente e a tardia, nas formas latente tardia ou terciária⁸.

A sífilis primária é caracterizada pelo surgimento do cancro duro, uma lesão ulcerada, geralmente única e indolor, que aparece entre 10 e 90 dias após o contato sexual com pessoa infectada^{2,8}.

A sífilis secundária se manifesta 6 a 8 semanas após o desaparecimento espontâneo do cancro duro, através de lesões cutâneo-mucosas, não ulceradas, geralmente acompanhadas de poliadenopatia generalizada, artralgias, febrícula, cefaleia e adinamia^{2,8}.



A sífilis latente (recente e tardia) possui duração variável, na qual não são observados sinais, nem sintomas clínicos, sendo o seu diagnóstico exclusivamente feito através de testes sorológicos^{2,8}.

Na sífilis tardia, os sinais e sintomas aparecem após 3 a 12 anos de infecção, sendo os principais as lesões cutâneo-mucosas, comprometimento neurológico, cardiovascular e articular^{2,8}.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima a ocorrência de 937.000 casos de sífilis na população sexualmente ativa no Brasil, por ano⁹.

4.2. Tratamento recomendado

A primeira escolha para o tratamento da sífilis é a penicilina benzatina. No caso de pacientes com história comprovada de alergia à penicilina, o Ministério da Saúde recomenda dessensibilização desses pacientes ou tratamento com: eritromicina (na forma estearato ou estolato) 500 mg, via oral, de 6 em 6 horas, por 15 dias para sífilis recente e por 30 dias para sífilis tardia; ou com tetraciclina, na mesma dose; ou ainda doxiciclina 100mg, por via oral, de 12 em 12 horas, por 15 dias na sífilis recente e por 30 dias na sífilis tardia. A tetraciclina, a doxiciclina e o estolato de eritromicina são contraindicados na gestação².

5. 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 avaliar se o tratamento para a sífilis com a doxiciclina 100mg gerará algum impacto orçamentário, seu custo de tratamento foi comparado ao custo de tratamento do estolato de eritromicina 500mg, outro medicamento recomendado pelo Ministério da Saúde, no caso de pacientes com alergia comprovada à penicilina. O estolato de eritromicina já está incorporado ao SUS. As doses utilizadas foram as recomendadas pelo Ministério da Saúde para a sífilis tardia (foram considerados 30 dias de tratamento para os 2 medicamentos).



Quadro 1: Número de comprimidos por tratamento de sífilis tardia em pacientes com alergia à penicilina

MEDICAMENTO	Posologia*	Nº Comprimidos Por Dia	Nº de comprimidos para 30 dias de tratamento
Estolato de eritromicina comprimido 500 mg	500 mg, via oral, de 6 em 6 horas por 30 dias	4	120
Doxiciclina comprimido 100mg	100mg, por via oral, de 12 em 12 horas, por 30 dias	2	60

* Fonte: Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis. Ministério da Saúde. 2006².

Para o cálculo do custo de tratamento da sífilis, foi utilizada a média ponderada dos preços de compra da doxiciclina em comprimidos de 100mg e do estolato de eritromicina em comprimidos de 500mg, obtidos na Base SIASG (compras federais) do Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde¹⁰, no último ano (12 de março de 2014 a 12 de março de 2015). A média ponderada, calculada na base SIASG, emprega a média simples e o desvio-padrão dos preços unitários para desconsiderar os registros com preços unitários menores que a subtração do primeiro pelo segundo e maiores que a soma de ambos. Dos registros restantes, apura-se o quociente do valor total das transações pela quantidade total vendida. Os preços obtidos na base SIASG e os cálculos do custos de tratamento mensal encontram-se descritos no quadro 2 abaixo.

Quadro 2: Custos de tratamento da sífilis com os medicamentos doxiciclina e estolato de eritromicina

MEDICAMENTO	Preço Comprimido*	Nº de comprimidos para 30 dias de tratamento	Custo Tratamento
Estolato de eritromicina comprimido 500 mg	0,3983	120	R\$ 47,80
Doxiciclina comprimido 100mg	0,1046	60	R\$ 6,28

* Fonte: Base de dados SIASG – Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde. Média ponderada dos preços das compras realizadas no período de 12/03/2014 a 12/03/2015.

6. FINANCIAMENTO/IMPLEMENTAÇÃO

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.



7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doxiciclina é uma opção de tratamento para a sífilis em pacientes com alergia confirmada à penicilina. Na comparação de custos de tratamento da sífilis entre a doxiciclina 100mg e o estolato de eritromicina 500mg, o custo da doxiciclina foi 7,6 vezes inferior ao do estolato de eritromicina 500mg. Portanto, a escolha da doxiciclina, ao invés da eritromicina, geraria uma economia no orçamento do SUS.

8. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 02/04/2015 deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da doxiciclina 100mg, em comprimido, para tratamento da sífilis em pacientes com alergia confirmada à penicilina.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 113/2015.

9. DECISÃO

PORTARIA Nº 54, DE 1º DE OUTUBRO DE 2015

Torna pública a decisão de incorporar a doxiciclina
100mg comprimidos para tratamento
de sífilis, 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 doxiciclina 100mg comprimidos para tratamento de sífilis, 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. 692, em 05/10/2015.



10. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME 2014. Elenco de medicamentos e insumos da RENAME 2014. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/janeiro/13/Rename-2014.pdf>. Acesso em 25/02/2015.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. 4a edição. Brasília: Série Manuais nº 68. 2006.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : Rename. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2006. 284 p. : il. – (Série B. Textos Básicos de Saúde)
4. Brasil. Ministério da Saúde. Relação nacional de medicamentos essenciais: Rename. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. 7. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2010. 250 p. : il. – (Série B. Textos Básicos de Saúde)
5. Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : Rename 2013. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. 8. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2013. 200 p.
6. Sonda EC et al. Sífilis Congênita: uma revisão da literatura. *Rev Epidemiol Control Infect.* 2013;3(1):28-30.
7. Damasceno ABA et al. Sífilis na gravidez. *Revista HUPE*, Rio de Janeiro, 2014;13(3):88-94
8. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Protocolo para a prevenção de transmissão vertical de HIV e sífilis: manual de bolso. 2007. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_prevencao_transmissao_verticalhivsifilis_manualbolso.pdf.
9. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância a Saúde. Departamento de IST, Aids e Hepatites Virais. DST no Brasil. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/dst-no-brasil>. Acesso em: 19/03/2015.
10. Ministério da Saúde. DATASUS. Banco de Preços em Saúde. Secretaria Executiva . Departamento de Economia da Saúde, Investimentos e Desenvolvimento. Coordenação Geral de Economia da Saúde. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br>. Acesso em: 12/03/2015.