

Tetraciclina 500 mg para o tratamento de hidradenite supurativa leve

Nº 458
Junho/2019



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Tetraciclina 500 mg para o tratamento de hidradenite supurativa leve

Brasília – DF
2019



2019 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS



LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências.....	17
Figura 2– Classificação do risco de viés das revisões sistemáticas incluídos.....	19
Figura 3. Avaliação global do paciente da tetraciclina oral comparada com clindamicina tópica.....	20
Figura 4. Avaliação da dor na avaliação da tetraciclina oral comparada com clindamicina tópica.....	20
Figura 5. Contagem de nódulos na avaliação da tetraciclina oral comparada com clindamicina tópica...	21
Figura 6. Contagem de abscessos na avaliação da tetraciclina oral comparada com clindamicina tópica.	21
Figura 7. Avaliação global do médico na avaliação da tetraciclina oral comparada com clindamicina tópica.	21

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Risco de viés da Cochrane.....	18
Quadro 2. Estratégias de busca de evidências em base de dados.	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tratamento para hidradenite supurativa	11
Tabela 2. Medicamentos disponíveis no Brasil contendo clindamicina 1% tópica.	15
Tabela 3. Pergunta estruturada para elaboração do relatório.....	16
Tabela 4. Estimativa do número de indivíduos com Hidradenite supurativa leve a serem tratados com tetraciclina.....	23
Tabela 5. Impacto orçamentário da incorporação da tetraciclina 500 mg	23
Tabela 6. Impacto orçamentário da incorporação da tetraciclina 500 mg para todos os indivíduos com HS classificação Hurley1	24
Tabela 7. Impacto orçamentário aplicando a difusão de mercado com a incorporação da tetraciclina para tratamento da HS classificada como Hurley 1.....	24
Tabela 8. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 19 de acordo com a origem.	29
Tabela 9. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 19 por meio do formulário técnico-científico.	29
Tabela 10. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 19 de acordo com a origem.	32
Tabela 11. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 19 por meio do formulário de experiência ou opinião.	32



SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	2
2.	APRESENTAÇÃO.....	4
3.	RESUMO EXECUTIVO	5
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	7
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	7
4.2	Tratamento recomendado	10
5.	A TECNOLOGIA	13
5.1	Descrição.....	13
5.2	Ficha técnica.....	13
5.3	Preço dos medicamentos disponíveis no Brasil	15
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	16
6.1	Busca por Evidências	16
6.2	Evidência Clínica.....	18
6.3	Análise de Impacto Orçamentário	22
6.4	Avaliação por outras agências de ATS	25
6.5	Monitoramento do horizonte tecnológico.....	25
6.6	Considerações gerais.....	26
7.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	27
8.	CONSULTA PÚBLICA.....	28
8.1	Contribuições técnico-científicas	28
8.2	Contribuições sobre experiência ou opinião.....	31
8.3	Avaliação global das contribuições.....	33
9.	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	34
10.	DECISÃO.....	34
11.	REFERÊNCIAS.....	35
	ANEXO I	40



1. 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 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 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, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório foi elaborado como parte da conduta de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de hidradenite supurativa e tem por objetivo avaliar a eficácia, segurança e impacto orçamentário do medicamento tetraciclina 500 mg para tratamento da hidradenite supurativa leve, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Cloridrato de tetraciclina (Cinatrex®, Tetraclin®, Tetramed® e cloridrato de tetraciclina).

Indicação: Hidradenite supurativa leve.

Demandante: Grupo elaborador do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) de Hidradenite supurativa.

Introdução: Hidradenite supurativa/acne inversa (HS) é uma doença cutânea, inflamatória e crônica, do folículo piloso, caracterizada por nódulos e abscessos dolorosos e recorrentes que se rompem e levam a tratos sinusais e cicatrizes. HS tipicamente ocorre após a puberdade, com a idade média de início na segunda ou terceira décadas de vida e com predomínio do sexo feminino. Dados de um estudo de prevalência populacional no Brasil estimou uma prevalência geral de 0,41%, sem diferenças entre as regiões brasileiras. A idade média foi de 40,4 anos, e a HS foi mais prevalente entre adolescentes e adultos do que crianças e idosos.

Pergunta: O uso de tetraciclina 500 mg é seguro, eficaz e custo-efetivo para o tratamento da hidradenite supurativa leve?

Evidências científicas: Apenas um estudo controlado randomizado avaliou a eficácia da tetraciclina oral comparando-a com clindamicina tópica 0,1%. Os resultados mostraram diferença estatisticamente significativa a favor da tetraciclina oral apenas na avaliação global dos pacientes. Uma redução de aproximadamente 30% na gravidade da doença, avaliada pela avaliação geral do médico, porém sem diferença entre os fármacos. Nenhuma diferença foi encontrada também na avaliação da dor, nódulos ou abscessos.

Avaliação de impacto orçamentário: Considerando uma prevalência de 0,41% de acordo com dados de estudo epidemiológico realizado no Brasil, e de acordo com o percentual de uso de antibióticos orais por indivíduos com HS leve (62%), o impacto do fornecimento de tetraciclina para tratamento da HS leve seria em torno de 17 milhões em cinco anos.

Experiência internacional: Não foi encontrada nenhuma avaliação da clindamicina tópica para tratamento da HS em nenhuma das agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Escócia (SMC), Canadá (CADTH) e Inglaterra (NICE). No entanto, na avaliação do adalimumabe para HS moderada a grave, realizada pelo NICE, o comitê recomendou o adalimumabe apenas se a doença não estiver respondendo a outros tratamentos convencionais (antibióticos tópicos e orais).

Monitoramento do horizonte tecnológico: A análise do monitoramento do horizonte temporal apontou não haver medicamentos nessas fases de desenvolvimento clínico para o tratamento da hidradenite supurativa leve.

Considerações: A evidência do uso de tetraciclina oral para tratamento da HS é relativamente fraca, apesar deste antibiótico ser tratamento padrão para HS leve. Embora exista pouca evidência, a terapia tem seu uso consagrado na prática clínica e vem sendo recomendado nas diretrizes internacionais de gestão da doença. Não foi encontrado ECRs controlados por placebo de tetraciclina orais. A conduta terapêutica atual geralmente segue uma abordagem gradual,



dependendo da gravidade da doença, começando com tratamento tópico para doença leve, cursos prolongados de antibióticos orais para doença leve a moderada e imunossupressores sistêmicos ou cirurgia para doença mais grave. A base de evidências para muitas dessas intervenções é relativamente fraca para fundamentar um tratamento eletivo para a HS.

Consulta pública: Foram recebidas 26 contribuições, sendo que 13 foram excluídas por abordarem um tema diferente ou por não conter informação. Por meio do formulário técnico-científico foram recebidas 21 contribuições, destas 62% concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC. Foram quatro contribuições alusivas às evidências clínicas, todas contrárias à recomendação inicial. Essas contribuições se basearam na associação da tetraciclina com outros medicamentos e na liberação de outros antibióticos do grupo das ciclinas como a minociclina e doxiciclina, considerados nos guidelines internacionais e não avaliados pela CONITEC até o momento devido à ausência de dados publicados na literatura. Não houve contribuições sobre avaliação econômica e a análise do impacto orçamentário. Foram recebidas cinco contribuições sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, todas discordantes da recomendação preliminar e oriundas de profissionais de saúde. Os argumentos se basearam na ineficácia do medicamento; na sugestão de incorporar os dois medicamentos tetraciclina e doxiciclina. Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o plenário da CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial.

Recomendação final: Os membros da CONITEC presentes na 77ª reunião ordinária, no dia 09 de maio de 2019, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação no SUS da tetraciclina 500 mg para o tratamento de hidradenite supurativa leve, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 447/2019.

Decisão: Incorporar a tetraciclina 500mg para o tratamento de hidradenite supurativa leve, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Dada pela Portaria nº 29 de 11 de junho de 2019, publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 112, seção 1, página 126, no dia 12 de junho de 2019.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A hidradenite supurativa (HS) ou acne inversa ou ainda Doença de Verneuil, é uma doença cutânea crônica, inflamatória, recorrente e debilitante que geralmente se manifesta após a puberdade com lesões dolorosas, profundas e inflamadas nas áreas apócrinas do corpo. As áreas afetadas estão em ordem decrescente de frequência: inguinal, axilar, perineal e perianal, bem como a submamária e/ou dobra intermamária em mulheres, nádegas, púbis, couro cabeludo, área atrás das orelhas e pálpebras. HS é inicialmente caracterizada pela presença de nódulos subcutâneos (geralmente indicado como “espinhas”) (1). Embora o nome "hidradenite supurativa" implique um distúrbio supurativo que envolve principalmente as glândulas sudoríparas, o conhecimento crescente da patogênese da doença levou à teoria predominante de que a HS é uma doença oclusiva folicular crônica envolvendo a porção folicular das unidades foliculopilosebáceas (FPSUs)(2).

A HS apresenta um curso clínico variável, normalmente caracterizada por períodos de exacerbação (que podem coincidir com a fase pré-menstrual), e remissão variáveis, podendo durar semanas a meses. Pode regredir completamente ou parcialmente com a gravidez e amamentação, sendo a menopausa por norma curativa (3). Apresenta um início insidioso, iniciando com leve desconforto, eritema, ardor, prurido e hiperidrose, 12 a 48 horas antes de ocorrer um nódulo evidente. A duração média de um único nódulo doloroso é de 7 a 15 dias. Com o tempo, os nódulos podem se romper, resultando em abscessos dérmicos profundos e dolorosos. Após a ruptura, as lesões muitas vezes extrudam uma secreção purulenta(4).

A etiologia exata da HS ainda não foi comprovada. O desenvolvimento da doença depende de uma combinação de fatores genéticos e ambientais. Estudos mostraram que 30% a 40% dos pacientes com HS relataram histórico familiar de HS. Um padrão de herança autossômica dominante foi observado, mas nenhum defeito genético específico foi encontrado(5). A hipótese atual é de que o evento primário da HS é uma hiperqueratinização do infundíbulo folicular, seguida de oclusão folicular, dilatação e ruptura; a disseminação de restos bacterianos e celulares desencadearia a resposta inflamatória local. Bactérias não têm um papel direto na etiologia da HS, mas, podem compartilhar a patogênese das lesões recidivantes crônicas, causando alguns dos processos inflamatórios. A septicemia e a doença sistêmica nesse transtorno são excepcionalmente raras. Existe uma forte relação entre hormônios sexuais e HS. Nas mulheres, o início da HS ocorre em torno da menarca, mas melhora com a gravidez e desaparece após amenopausa. A associação de HS com excesso de peso e obesidade (sobrepeso



com IMC 25-30, obesidade com IMC \geq 30, obesidade grave com IMC \geq 35) foi registrada por longo tempo em séries abertas. As taxas de obesidade no HS variam de 12% a 88%, dependendo da população. Outro fator de risco comportamental notável do HS é o tabagismo. Os fumantes geralmente são mais gravemente afetados que os não fumantes pois a nicotina promove a obstrução folicular (6).

O diagnóstico de HS é feito clinicamente, especialmente em estágios posteriores da doença. No entanto, o tempo médio até o diagnóstico é de 7 anos (7). Como critério de diagnóstico positivo primário, o paciente deve apresentar história e lesões recorrentes dolorosas ou supurantes mais de 2 x / 6 meses, com envolvimento da axila, área genitofemoral, períneo, área glútea e área infra-mamária das mulheres. Presença de nódulos (inflamados ou não inflamados), tratos sinusais (inflamados ou não inflamados), abscessos, cicatrizes (atróficas, semelhantes a malhas, vermelhas, hipertróficas ou lineares). O critério diagnóstico positivo secundário consiste na presença de familiares com HS. Adicionalmente, exame microbiológico negativo ou presença de microbiota normal da pele podem ser indicativos de HS (2,6,8).

Um estadiamento clinicamente relevante e avaliação da gravidade da doença são essenciais para o desenvolvimento de tratamentos baseados em evidências. Atualmente existem diferentes escalas de classificação e estadiamento da HS. O primeiro sistema de classificação foi a escala de Hurley. Este é o instrumento mais simples e amplamente utilizado para classificação de HS na prática clínica de rotina. A escala de classificação de Hurley, classifica a HS em três estágios (9):

1. Estágio I (leve): presença de abscessos e nódulos inflamatórios, mas sem formação de cicatrizes.
2. Estágio II (moderado): presença de abscessos e nódulos inflamatórios com formação de cicatrizes. No entanto, lesões inflamatórias e cicatrizes são separadas por áreas vizinhas com pele normal.
3. Estágio III (grave): cicatrizes interconectadas extensas com ou sem lesões inflamadas ativas.

Todavia, sistema de estadiamento Hurley não permite avaliar a resposta terapêutica, assim como também não considera o número de áreas afetadas e de lesões (4). A escala Sartorius (10) e a escala Sartorius modificada (11,12) foram usadas em vários ensaios clínicos. O *Sartorius Score* modificado funciona como um sistema de classificação dinâmico, baseando-se na contagem individual de nódulos e fístulas, as regiões afetadas e a distância máxima entre duas lesões relevantes, sustentando-se num sistema de pontuação predefinido. Contudo, nos



casos mais graves a sua aplicação encontra-se limitada porque as lesões acabam por confluir, sendo difícil avaliá-las isoladamente(13).

Escalas mais recentes, como a *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*(HiSCR) e a *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System* (IHS4), foram desenvolvidas e validadas:

- *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR)

Foi desenvolvido com base nos dados coletados usando o Avaliação Global do Médico. O HiSCR é definido como uma redução de > 50% na contagem de lesão inflamatória (transitória) (soma de abscessos e nódulos inflamatórios) e nenhum aumento abscessos ou fístulas drenantes (lesões inflamadas crônicas) na HS quando comparados com os valores basais (14).

- *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System* (IHS4)

Ferramenta para avaliação da gravidade da doença em três níveis (leve, moderada e grave). Esta avaliação considera a contagem de lesões atribuindo pesos diferentes segundo o tipo lesão (nódulo, abscesso ou túnel drenante). Este escore de IHS4 (pontos) = (número de nódulos multiplicado por 1) + (número de abscessos multiplicado por 2) + [número de túneis de drenagem (fístulas / seios) multiplicado por 4]. Uma pontuação igual ou inferior a 3 significa HS leve, uma pontuação de 4 a 10 significa HS moderada e uma pontuação de 11 ou superior significa HS grave (15).

Há uma incerteza em torno das estimativas da distribuição de severidade do HS. A doença de Hurley nos estágios I e II tem sido relatada como a mais comum entre os indivíduos com HS diagnosticados, afetando entre 24 e 68% e 28% a 54% dos pacientes com EH respectivamente, dependendo do estudo. O estágio III é menos comum, ocorrendo em 2 a 29% dos pacientes com HS (16–18).

O HS não é “raro”. As estimativas da prevalência global variam entre 0,05% a 4%. A idade média de início é de 23 anos. A maioria dos autores não relatou diferenças raciais, mas a razão entre mulheres e homens chegou a 3,3: 1. Seu início ocorre mais cedo naqueles com histórico familiar e é incomum após a menopausa. Nos homens, ele pode continuar até a velhice e é frequentemente mais grave(19–22).

Dados de um estudo de prevalência populacional no Brasil, publicado em 2018, incluiu um total de 6048 residências (17.004 habitantes). A prevalência geral de HS foi de 0,41% (IC 95% 0,32 a 0,50), sem diferenças entre as regiões brasileiras (P = 0,62). A idade média dos indivíduos com EH foi de 40,4 (desvio-padrão: 18,4) anos, e a HS foi mais prevalente entre adolescentes (0,57%) e adultos (0,47%) do que crianças e idosos (<0,03%; P = 0,04). Houve uma ligeira preponderância do sexo feminino (0,49% versus 0,30%; P = 0,06), mas essa proporção (feminino



/ masculino) aumenta com o envelhecimento: <40 anos 0,46% vs. 0,38% e> 40 anos 0,56% versus 0,23% (p = 0,03) (23). Algumas limitações devem ser consideradas neste estudo: o grau de especificidade pode ser baixo devido a condições autorreferidas e o fato de a gravidade não ter sido avaliada.

A HS tem um impacto profundamente negativo na vida física, social e econômica dos pacientes, com um índice de morbidade mais elevado do que a urticária, neurofibromatose, psoríase, dermatite atópica, psoríase leve a moderada ou alopecia. Muitos se tornam socialmente isolados ou reclusos devido à dor, secreção fétida, locais íntimos de erupções, cuidados médicos inadequados devido ao diagnóstico incorreto, às numerosas lesões, duração longa e contínua e envolvimento da área pélvica. Os pacientes com HS apresentaram ansiedade, depressão e escores de solidão e isolamento social e escores de autoestima mais baixos do que indivíduos saudáveis. Pacientes com HS, principalmente mulheres, perdem uma média de 2 a 7 dias de trabalho por ano (ou seus empregos) (24,25).

4.2 Tratamento recomendado

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Hidradenite Supurativa, encontra-se em fase de elaboração. Ainda não está estabelecida a conduta terapêutica, diagnóstico e acompanhamento da HS no âmbito do SUS.

Não há cura conhecida para HS. A terapêutica visa, assim, atingir um melhor e maior controle da doença e sua sintomatologia associada. O tratamento é direcionado conforme a gravidade da doença, sendo que nas classificações Hurley 1 e 2 o tratamento de primeira linha é baseado na antibioticoterapia, tópica ou sistêmica. Eles tratam os epifenômenos inflamatórios da HS e não a causa. A sua recomendação deve-se não só à sua ação antibacteriana, mas também às suas propriedades imunomoduladoras, associando-se a uma melhoria das lesões em cerca de 80% e a uma remissão em aproximadamente 27%(26).

O objetivo do tratamento é reduzir a extensão e a progressão da doença e reduzir a atividade da doença ao estágio mais brando possível. Adicionalmente ao tratamento farmacológico, os pacientes devem ser estimulados a cessar o tabagismo; adoção de estilo de vida saudável, com prática regular de exercícios físicos e alimentação saudável visando à redução de peso. A higienização local suave com a utilização de sabonetes neutros e antissépticos e evitar o uso de roupas apertadas e de material sintético; evitar manipular as lesões com as mãos como coçar, apertar ou espremer são também recomendações para melhor gestão da doença (27).



As seguintes recomendações de tratamento baseiam-se na opinião de especialistas e na revisão da literatura disponível:

TABELA 1. TRATAMENTO PARA HIDRADENITE SUPURATIVA

Severidade e da doença	Leve Doença localizada	Leve Doença generalizada	Moderada	Grave
Tratamento geral	Recomendações Proporcionar educação em saúde para o autogerenciamento de doenças Aconselhe a usar roupas soltas para evitar o atrito com a pele Aconselhar a manter a pele limpa para reduzir o odor Consulte os serviços de apoio psicossocial, conforme necessário Recomendar a cessação do tabagismo Recomendar perda de peso			
Tratament o cirúrgico	Procedimentos locais para nódulos estacionários e recorrentes localizados e para abscessos Drenagem de abscessos flutuantes		Procedimentos locais para tratos sinusais Excisões do trato sinusal	Procedimentos amplos para áreas afetadas maiores Excisão ampla radical
Tratamento farmacológico	Primeira linha Tratamento tópico Clindamicina (1%) 2x/dia por 12 semanas (GRADE B); Resorcinol (15%) 1x/dia (GRADE C). Segunda linha Tratamento diverso para lesões individuais, como triancinolona intralesional (3-5 mg) (GRADE C).	Primeira linha Tratamento oral Tetraciclina (500 mg) 2x/dia por 12 semanas (GRADE B) ou doxiciclina (50-100 mg) 2x/dia (GRADE D)	Primeira linha Tetraciclina (500 mg) 2x/dia por 12 semanas (GRADE B) ou doxiciclina e minociclina (50-100 mg) 2x/dia (GRADE D) Segunda linha Combinação de clindamicina + rifampicina por 10 semanas (GRADE B) Clindamicina (300 mg) 2x/dia Rifampicina (300 mg) 2x/dia Terceira linha Inibidor de TNF- α Adalimumabe por 12 semanas seguido de avaliação (GRADE A)*	Primeira linha Clindamicina + rifampicina por 10 semanas (GRAU B) Clindamicina (300 mg) 2x/ dia Rifampicina (300 mg) 2x/dia Inibidor de TNF- α Adalimumabe por 12 semanas seguido de avaliação (GRAU A)* Segunda linha Imunossupressão para tratamento de curta duração Prednisona (40-60 mg)/dia durante 3-4 dias, (GRAU C) ou Ciclosporina (3-5 mg/kg) diariamente (GRAU C)

*A CONITEC em sua 68ª reunião ordinária, no dia 05 de julho de 2018, recomendou a incorporação no SUS do adalimumabe para tratamento da hidradenite supurativa ativa moderada a grave, nos quais a terapia antibiótica foi inadequada, condicionada à elaboração de protocolo de uso (Relatório de recomendação Nº 395 outubro/2018).

GRADE indica classificação de avaliação, desenvolvimento e avaliação. GRADE níveis de evidência: A, alto; B, moderado; C, baixo; D muito baixo.

- Adaptado de Saunte et al. 2017 (21).

O tratamento da HS é um desafio terapêutico e a maioria dos tratamentos é off-label. O papel exato das bactérias na etiologia da HS permanece controverso. Uma melhor compreensão da etiologia e patogênese da HS pode facilitar o desenvolvimento de uma ação efetiva. A apresentação clínica é fortemente remissiva de infecção bacteriana, antibióticos são recomendados como primeira linha de tratamento da HS. Estudos microbiológicos prévios encontraram uma ampla gama de bactérias esporadicamente associadas a lesões do HS:



Staphylococcus aureus, *Streptococcus agalactiae*, estafilococos coagulase-negativos, estreptococos do grupo *milleri*, anaeróbios e corinebactérias. A eficácia dos antibióticos, isto é, rifampicina, clindamicina ou tetraciclina, no tratamento do HS, sustenta ainda um papel microbiano na patogênese da doença. No entanto, esses antibióticos também funcionam como imunomoduladores de células T(28). Apesar da natureza polimicrobiana das culturas obtidas de lesões de HS e bactérias geralmente isoladas da microflora da pele, ainda não está claro se os fatores bacterianos estão envolvidos na fisiopatologia da HS(29).



5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

O cloridrato tetraciclina é um antibiótico policetídeo da classe das Tetraciclinas, de amplo espectro produzido pelo gênero *Streptomyces*. Ela exerce um efeito bacteriostático, ligando-se reversivelmente à subunidade ribossômica 30S bacteriana impedindo a ligação do aminoacil-t-RNA no sítio A do ribossomo, a adição de aminoácidos e, conseqüentemente, impedindo a síntese proteica(30).

5.2 Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo:cloridrato tetraciclina

Nome comercial: Cinatrex®, Tetraclin®, Tetramed® e cloridrato de tetraciclina

Apresentação:cápsula em gel dura de 500 mg

Fabricantes: Laboratório Teuto Brasileiro S/A; Medquímica Industria Farmacêutica LTDA; Prati Donaduzzi & CIA LTDA.

Indicação aprovada na Anvisa: cloridrato de tetraciclina está indicado no tratamento de infecções causadas por germes sensíveis à tetraciclina(31).

Indicação proposta pelo demandante:Tratamento de hidradenite supurativa leve.

Posologia e Forma de Administração: 500 mg por via oral duas vezes ao dia por pelo menos 8 semanas.Pode ser prolongado se clinicamente indicado.

Patente:

US4704383: Non-antibacterial tetracycline compositions possessing anti-collagenolytic properties and methods of preparing and using same." (expirada em 1983 - aproximadamente).

Contraindicações: Cloridrato de tetraciclina não deve ser administrado a pessoas com hipersensibilidade às tetraciclinas. É também contraindicado durante a gravidez e amamentação.

Precauções: As tetraciclinas se depositam nos dentes em formação, causando descoloração do dente e hipoplasia do esmalte. Elas também são depositadas nos ossos e unhas, onde formam um complexo estável com o íon cálcio. Portanto, não devem ser administradas a crianças menores de 8 anos de idade, porque afeta o seu crescimento ósseo. As tetraciclinas atravessam a barreira placentária; portanto, o seu uso não é recomendado durante a segunda metade da



gestação. Podem causar descoloração e hipoplasia do esmalte do dente e inibição do crescimento linear do esqueleto do feto. As tetraciclinas são encontradas no leite materno; portanto, seu uso não é recomendado durante a lactação pela possibilidade de causarem descoloração do dente, hipoplasia do esmalte, inibição do crescimento linear do esqueleto, reações fotossensitivas e afta oral e vaginal em bebês. Deve-se evitar a exposição excessiva ao sol durante o tratamento com cloridrato de tetraciclina, pois pode haver fotossensibilização da pele. As tetraciclinas podem produzir falsas elevações das catecolaminas urinárias; podem alterar a concentração de ureia sérica por seu efeito antianabólico. Concentrações séricas de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), fosfatase alcalina, amilase, transaminase glutâmico-oxalacético e bilirrubinas.

Eventos adversos: Gestantes, pacientes que receberem altas doses de tetraciclina por via intravenosa, e pacientes com a função renal comprometida apresentam uma pré-disposição de adquirir hepatotoxicidade induzida pelo uso de tetraciclinas. No entanto, a hepatotoxicidade também pode ocorrer em pacientes sem essa pré-disposição. Em ambos os casos, a incidência deste efeito adverso é raro. As reações alérgicas às tetraciclinas são comumente cruzadas e se manifestam como alterações da pele, descoloração do dente e hipoplasia do esmalte. Efeitos gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreias são comuns, especialmente com altas doses, acompanhados ou não de dor e queimação epigástrica. Pode ainda ocorrer: candidíase oral, vulvovaginite e prurido anal; escurecimento ou descoloração da língua; colite pseudomembranosa, fotossensibilidade da pele e pigmentação da pele e membrana mucosa. Pancreatite tem sido relatada raramente.



5.3 Preço dos medicamentos disponíveis no Brasil

Tabela 2. Medicamentos disponíveis no Brasil contendo clindamicina 1% tópica.

PRINCÍPIO ATIVO	LABORATÓRIO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	TIPO	Preço			
					PF 18%	PMVG 18% &	SIASG	BPS
cloridrato de tetraciclina	Laboratório Teuto Brasileiro S/A	Tetraclin	500 mg cap gel dura ct env al poliet x 100	Similar	R\$ 100,14	R\$ 80,44	**	R\$19,96
cloridrato de tetraciclina	Laboratório Teuto Brasileiro S/A	cloridrato de tetraciclina	500 mg cap dura ct str al x 8	Genérico	R\$ 11,32	R\$ 9,09	**	R\$ 1,57
cloridrato de tetraciclina	Medquimica Industria Farmaceutica LTDA.	Tetramed	500 mg cap cx str x 100	Similar	R\$ 76,66	R\$ 61,58	**	**
cloridrato de tetraciclina	Medquimica Industria Farmaceutica LTDA.	cloridrato de tetraciclina	500 mg cap gel dura ct bl al plas inc x 8	Genérico	R\$ 10,72	R\$ 8,61	**	**
cloridrato de tetraciclina	Medquimica Industria Farmaceutica LTDA.	cloridrato de tetraciclina	500 mg cap gel dura ct bl al plas inc x 80	Genérico	R\$ 86,43	R\$ 69,43	**	**
cloridrato de tetraciclina	Medquimica Industria Farmaceutica LTDA.	Tetramed	500 mg cap cx bl al plas inc x 8	Similar	R\$ 8,5	R\$ 6,83	**	**
cloridrato de tetraciclina	Prati Donaduzzi & CIA LTDA	cloridrato de tetraciclina	500 mg cap gel dura ct bl al plas inc x 12	Genérico	R\$ 16,86	R\$ 13,54	R\$ 2,28 ¹	R\$ 2,76 ²
cloridrato de tetraciclina	Prati Donaduzzi & CIA LTDA	cloridrato de tetraciclina	500 mg cap gel dura ct bl al plas inc x 300 (emb hosp)	Genérico	R\$ 191,39	R\$ 153,74	R\$ 57,00 ¹	R\$ 69,00 ²
cloridrato de tetraciclina	Prati Donaduzzi & CIA LTDA	cloridrato de tetraciclina	500 mg cap gel dura ct bl al plas inc x 140 (emb frac)	Genérico	R\$ 88,98	R\$ 71,47	R\$ 26,60 ¹	R\$ 32,20 ²

Fonte: CMED/ANVISA e Banco de Preços em Saúde

¹menor valor de compra de 2018 (data da compra: 07/05/2018; Fornecedor: Altermed Material Medico Hospitalar LTDA);²valor de compra mais atual (10/01/2019; fornecedor: NDS Distribuidora de Medicamentos LTDA); ** Não consta; & LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, [22/01/2019 - data da planilha consultada].

Cap: cápsula; ct: cartucho de cartolina; bl: blister; AL: alumínio; inc: incolor; plas: plástico; emb frac: embalagem fracionada; emb hosp.: embalagem hospitalar; BPS: Banco de Preços em Saúde; CREM: creme; CT: cartucho; DERM: dermatológico; MG: miligramas; PLAS: plástico; PF 0%: Preço Fábrica (definido pela CMED/ANVISA) sem incidência do Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços – ICMS; SIASG: Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais.



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança e impacto orçamentário da tetraciclina 500 mg, para o tratamento de hidradenite supurativa leve, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Busca por Evidências

Com base na pergunta PICO estruturada na tabela abaixo, foram realizadas buscas nas bases de dados *Medline (PubMed)*, *Embase*, *Lilacs*, *Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* e *Tripdatabase*. (ANEXO I)

Tabela 3. Pergunta estruturada para elaboração do relatório

População	Pacientes com hidradenite supurativa leve
Intervenção (tecnologia)	Cloridrato de tetraciclina
Comparação	Qualquer comparador
Desfechos (Outcomes)	Avaliação global do participante VAS, Dor VAS, Contagem de nódulos e abscessos, Avaliação global do médico VAS, qualidade de vida e efeitos adversos
Tipo de estudo	Revisão sistemática, Ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais

Pergunta: O uso do cloridrato de tetraciclina é eficaz e seguro em pacientes com hidradenite supurativa leve?

Foram recuperados 165 títulos nas bases de dados pesquisadas. Após exclusão de duplicatas e leitura de títulos e resumos, foram selecionados 29 artigos para leitura na íntegra, sendo quatro incluídos na análise (Figura 1).

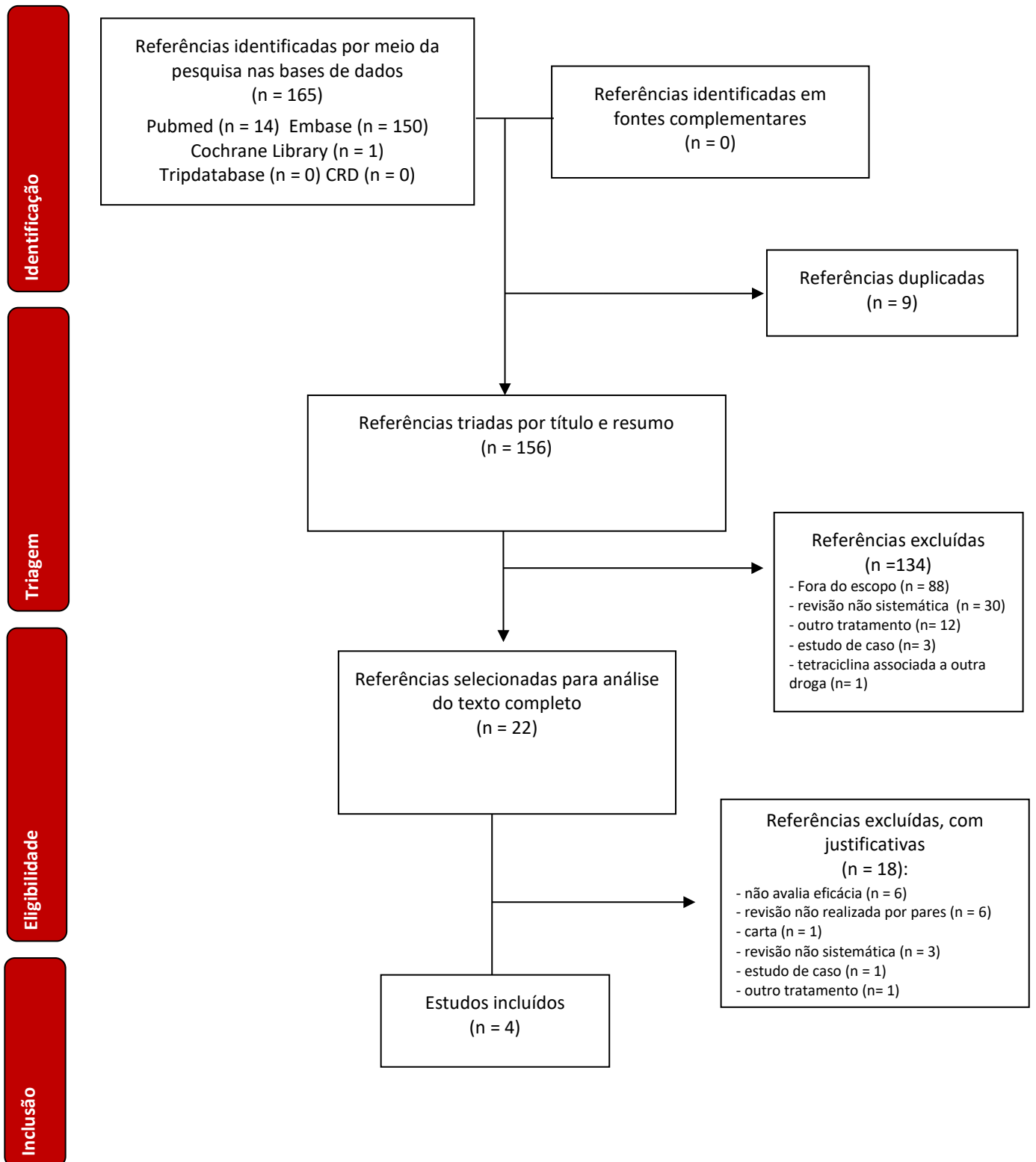


Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências.



6.2 Evidência Clínica

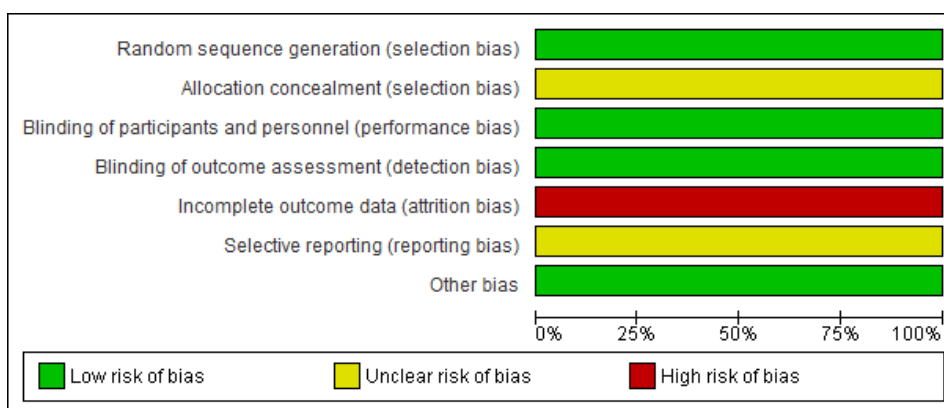
Dentre as referências selecionadas, três são revisões sistemáticas(RS) (32–34) e um ensaio clínico randomizado (ECR)(35). As três RS incluíram apenas um ensaio clínico (35) e não foi encontrado estudos adicionais posteriores. Apenas a revisão sistemática de Ingram e colaboradores publicada em 2015 na Cochrane Library, avaliou estatisticamente os desfechos deste ensaio e os resultados destas análises estão descritos abaixo(32).

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: número de participantes que relatam efeitos adversos não graves, avaliação global do participante medido por Escala Visual Analógica (EVA) (pontuações mais elevadas associadas com doença mais grave), EVA de dor (maior pontuação está associada a mais dor), número de nódulos, abscessos e avaliação global do médico por EVA (pontuações mais altas associadas a doença mais grave).

Jemec e Wendelboe realizaram um estudo duplo-cego randomizado e controlado comparando a clindamicina tópica duas vezes ao dia com a tetraciclina oral em 46 pacientes por no mínimo 3 meses(35). Quarenta e seis pacientes com HS leve a moderada foram incluídos no estudo. Os desfechos foram avaliações globais de pacientes e médicos usando EVA. Os pacientes em ambos os grupos apresentaram melhora significativa desde o início após 3 meses de tratamento. No entanto, não houve diferença estatística na melhora entre os dois braços de tratamento. Pacientes em ambos os grupos apresentaram melhora desde o início, mas nenhuma diferença significativa na eficácia entre os dois tratamentos foi encontrada. Este estudo foi incluído na análise devido à ausência de outros que comparasse a tetraciclina com outros medicamentos disponíveis no SUS. No entanto, a clindamicina tópica também está em processo de avaliação de incorporação no SUS para tratamento da HS.

A qualidade metodológica deste ECR foi realizada utilizando a ferramenta de risco de viés da Cochrane(36), conforme descrito no quadro abaixo.

Quadro 1 - Risco de viés da Cochrane



As RS foram avaliadas quanto a sua qualidade metodológica utilizando a ferramenta *Risk of Bias in Systematic Reviews (ROBIS)*(37). Esta ferramenta avalia o risco global de viés, que é classificado em baixo, alto e incerto, conforme apresentado na figura abaixo. Sendo que as principais limitações estavam relacionadas aos seguintes fatores: ausência de protocolo; não apresentar a estratégia de busca utilizada em cada base de dados, não incluir as referências dos estudos excluídos ou motivo de exclusão; não descrever as características dos estudos incluídos; não avaliar a qualidade dos estudos incluídos e a presença de conflitos de interesses.

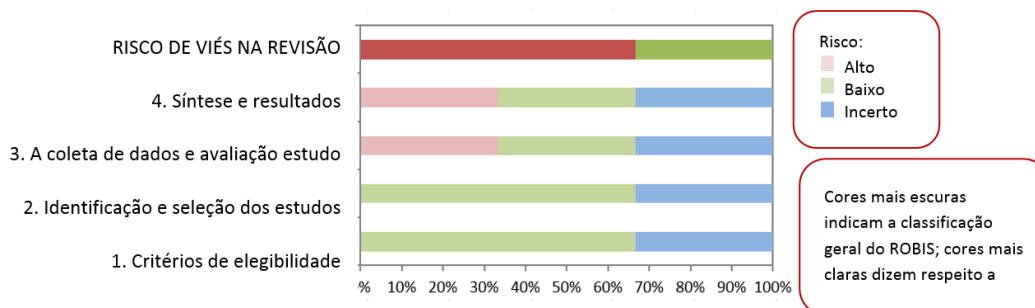


Figura 2– Classificação do risco de viés das revisões sistemáticas incluídos

Os principais resultados foram agrupados por desfechos e são descritos abaixo.

- Eventos adversos não graves

No estudo de Jemec et al. (1998)houve três eventos adversos no grupo de tetraciclina oral e cinco eventos no grupo de clindamicina tópica, mas o tipo, a causalidade e a gravidade dos eventos não foram especificados. Desconforto gastrointestinal resultou na interrupção do tratamento por dois participantes, e outro se retirou por causa de suspeita de reação alérgica



ao medicamento tóxico; no entanto, o documento não forneceu a alocação de tratamento em cada caso(35).

- Avaliação global do paciente

A avaliação global do paciente, no estudo de Jemec et al.(1998), foi medida por escala visual analógica (EVA) de 0 a 100 mm, onde 100 mm representaram a gravidade máxima da doença. Os resultados apresentados mostraram uma diferença estatisticamente significativa a favor da tetraciclina oral com um efeito de tamanho de - 28 mm (diferença média (MD) -28, IC 95% -46,64 a -9,36; Figura3)(35,38).

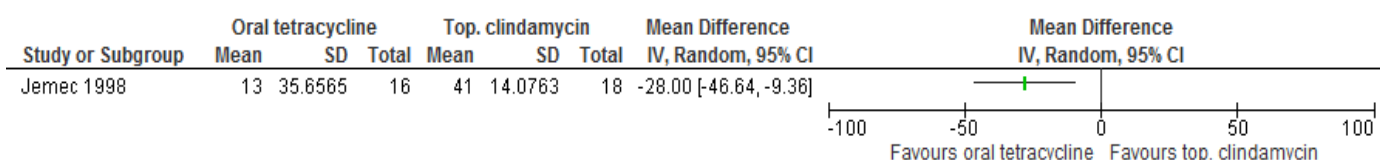


Figura 3. Avaliação global do paciente da tetraciclina oral comparada com clindamicina tópica

Fonte: Ingram JR, Woo PN, Chua SL, Ormerod AD, Desai N, Kai AC, Hood K, Burton T, Kerdel F, Garner SE, Piguet V. Interventions for hidradenitis suppurativa. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, 10. Art. No.: CD010081. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010081.pub2>.

- Avaliação da dor

A dor também foi mensurada por EVA de 0 a 100 mm, onde 100 mm representaram a dor máxima, no estudo de avaliação da eficácia comparativa da tetraciclina oral com clindamicina tópica. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi relatada, com um tamanho de efeito de 3 mm (MD 3,00, IC 95% -47,46 a 53,46; Figura 4)(35,38).

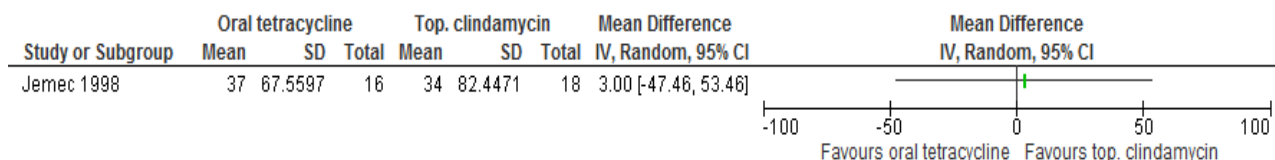


Figura 4. Avaliação da dor na avaliação da tetraciclina oral comparada com clindamicina tópica

Fonte: Ingram JR, Woo PN, Chua SL, Ormerod AD, Desai N, Kai AC, Hood K, Burton T, Kerdel F, Garner SE, Piguet V. Interventions for hidradenitis suppurativa. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, 10. Art. No.: CD010081. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010081.pub2>.

- Contagem de nódulos

O número de nódulos e abscessos foi medido separadamente, sem diferença estatisticamente significante por tipo de lesão entre os grupos tratados com tetraciclina oral ou



clindamicina tópica (MD 0,30; IC95% -2,60 a 3,20; e MD 0,80; IC95% -0,83 a 2,43; Figura 5 e 6)(35,38).

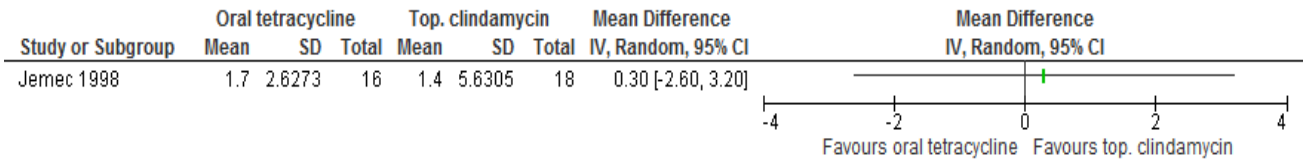


Figura 5. Contagem de nódulos na avaliação da tetraciclina oral comparada com clindamicina tópica.

Fonte: Ingram JR, Woo PN, Chua SL, Ormerod AD, Desai N, Kai AC, Hood K, Burton T, Kerdel F, Garner SE, Piguet V. Interventions for hidradenitis suppurativa. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, 10. Art. No.: CD010081. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010081.pub2>.

- Contagem de abscessos

Após 16 semanas não houve diferença significativa entre os grupos clindamicina e tetraciclina em relação a quantidade de abscessos (escore médio) (Figura 6).

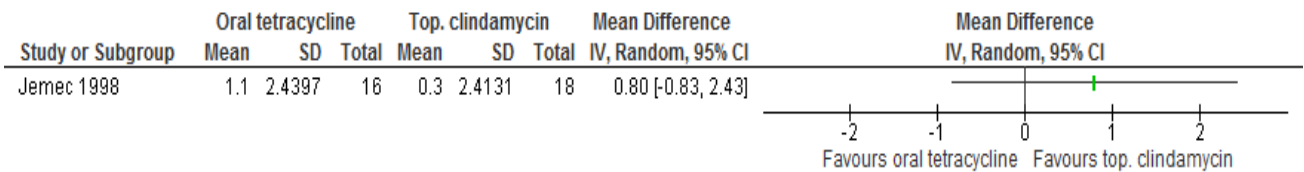


Figura 6. Contagem de abscessos na avaliação da tetraciclina oral comparada com clindamicina tópica.

Fonte: Ingram JR, Woo PN, Chua SL, Ormerod AD, Desai N, Kai AC, Hood K, Burton T, Kerdel F, Garner SE, Piguet V. Interventions for hidradenitis suppurativa. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, 10. Art. No.: CD010081. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010081.pub2>.

- Avaliação global do médico

A clindamicina tópica, no “Avaliação global do médico” não apresentou nenhuma diferença estatisticamente significativa, com um tamanho de efeito de 9 mm (MD 9,00, IC 95% -12,61 a 30,61; Figura 7).

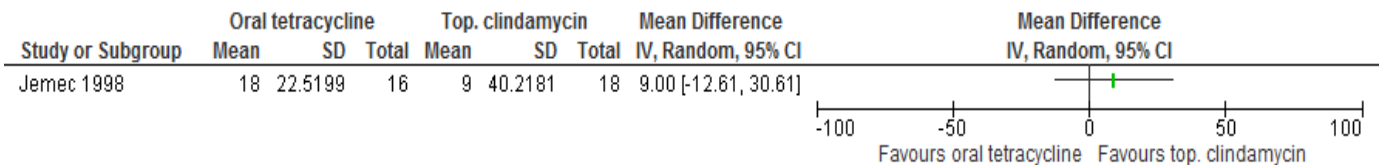


Figura 7. Avaliação global do médico na avaliação da tetraciclina oral comparada com clindamicina tópica.

Fonte: Ingram JR, Woo PN, Chua SL, Ormerod AD, Desai N, Kai AC, Hood K, Burton T, Kerdel F, Garner SE, Piguet V. Interventions for hidradenitis suppurativa. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, 10. Art. No.: CD010081. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010081.pub2>.



6.3 Análise de Impacto Orçamentário

Uma análise de impacto orçamentário foi realizada com o objetivo de estimar a quantidade de recursos necessários para a incorporação do cloridrato de tetraciclina 500 mg como opção terapêutica para pacientes com hidradenite supurativa no estágio I de Hurley (leve), sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde no âmbito federal, num horizonte de tempo de 5 anos. Para esta análise, adotou-se o ano 2019 como o ano base.

População

O número de pacientes elegíveis foi calculado a partir da projeção da população do Brasil atualizada pelo IBGE, para indivíduos maiores de 10 anos (35). Foram excluídos indivíduos menores de 10 anos, pois a HS geralmente aparece após a puberdade e raramente observada em crianças pequenas (35).

A partir desta população, para estimar o quantitativo de indivíduos com HS, foi aplicado a taxa de prevalência de 0,41% (IC 95% 0,32 a 0,50), conforme dados de um estudo populacional, publicado em 2018, que avaliou a prevalência de HS nos municípios brasileiros com mais de 300.000 habitantes, com um total de 6048 residências (17.004 habitantes) incluídas (23). No entanto, este estudo não avaliou a gravidade da doença.

Para estimar a população com HS leve (Hurley 1), foram utilizados dados de um estudo descritivo transversal que avaliou aspectos epidemiológicos da HS na cidade de Bauru-São Paulo, entre 2005 e 2015. Dos investigados, 21% apresentaram estágio de Hurley 1; 48% apresentaram Hurley 2; e 31% apresentaram Hurley 3. Estes percentuais foram aplicados na população de indivíduos com HS estimada por dados de prevalência, separando-os por gravidade da doença segundo a escala Hurley (36). Quanto ao tratamento 52% dos que foram classificados como Hurley 1 usavam antibiótico sistêmico e 16% usavam a combinação de tópico e sistêmico. Estes dados foram aplicados na população com HS leve para estimar os indivíduos que fariam uso da tetraciclina oral.

Com base nestes dados, estima-se que existam aproximadamente 741 mil indivíduos com HS em 2019, destes, 105.859 fariam uso da tetraciclina 500 mg, assumindo as premissas de Rambhatta et al. (2012). Na Tabela 4 estão apresentadas as estimativas do número de indivíduos.



Tabela 4. Estimativa do número de indivíduos com Hidradenite supurativa leve a serem tratados com tetraciclina.

Estimativas	2019	2020	2021	2022	2023	Fonte
População brasileira ≥ 10 anos	180.806.661	182.375.070	183.924.964	185.457.244	186.952.543	IBGE
População com HS	741.307	747.738	754.092	760.375	766.505	(23)
Distribuição da população de acordo com a gravidade da doença						
Hurley 1	155.675	157.025	158.359	159.679	160.966	(41)
População em uso detetraciclina						
Hurley 1	105.859	106.777	107.684	108.582	109.457	(33)

HS: hidradenite supurativa

Custos anuais

A literatura recomenda o uso de tetraciclina 500 mg duas vezes ao dia, durante 12 semanas (6,21,27). Para cálculo de custo do tratamento, foi realizado uma busca no Banco de Preços em Saúde e Painel de Preços do Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão. O menor valor praticado em compras públicas, de acordo com os dados do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais – SIASG, foi de R\$ 0,19 a cápsula de tetraciclina 500 mg da fabricante Prati Donaduzzi (data da compra: 07/05/2018) (42). Portanto, o custo de um ciclo de tratamento com tetraciclina 500g seria de R\$ 31,92.

Resultados

Para uma maior clareza quanto ao impacto orçamentário de cada medicamento após incorporação no SUS, foram calculados dois cenários. O cenário 1 incluiu toda a população elegível para tratamento da HS com tetraciclina 500 mg (Tabela 5) e o cenário 2 contempla toda a população com HS leve (Hurley 1) recebendo tetraciclina 500 mg, sem o percentual de uso de antibióticos orais do estudo populacional realizado em São Paulo, para se estimar o maior impacto econômico possível (Tabela 6).

No primeiro cenário, considerando o percentual da população com classificação Hurley 1, que fariam uso da tetraciclina, com base no estudo populacional, o impacto orçamentário para o SUS em cinco anos seria cerca de 17 milhões.

Tabela 5. Impacto orçamentário da incorporação da tetraciclina 500 mg

Ano	Total
2019	R\$ 3.379.019,28
2020	R\$ 3.408.321,84
2021	R\$ 3.437.277,11



2022	R\$ 3.465.928,50
2023	R\$ 3.493.863,61
Total	R\$ 17.184.410,34

No segundo cenário, considerando que toda a população com HS classificada como Hurley 1, receberiam em algum momento do ano corrido, um ciclo de tratamento com tetraciclina 500 mg, o impacto orçamentário em cinco anos seria cerca de 25,2 milhões.

Tabela 6. Impacto orçamentário da incorporação da tetraciclina 500 mg para todos os indivíduos com HS classificação Hurley1

Ano	Total
2019	R\$ 4.969.146,00
2020	R\$ 5.012.238,00
2021	R\$ 5.054.819,28
2022	R\$ 5.096.953,68
2023	R\$ 5.138.034,72
Total	R\$ 25.271.191,68

Um outro impacto orçamentário foi realizado considerando a prescrição gradual dos medicamentos ao longo dos anos, com maior conhecimento a respeito da incorporação e maior acesso ao medicamento. Para tanto foi adotado uma difusão de mercado (*market share*) de 25% no primeiro ano a 100% no quarto e quinto ano. Assim sendo, considerando a população após aplicação do percentual de uso de medicamentos obtida no estudo de Andrade et al., o impacto orçamentário seria cerca de 844 mil no primeiro ano a 3,4 milhões no quinto ano, com um total de 12 milhões em cinco anos.

TABELA 7. Impacto orçamentário aplicando a difusão de mercado com a incorporação da tetraciclina para tratamento da HS classificada como Hurley 1

Ano	Total
2019	R\$ 844.754,82
2020	R\$ 1.704.160,92
2021	R\$ 2.577.957,83
2022	R\$ 3.465.928,50
2023	R\$ 3.493.863,61
Total	R\$ 12.086.665,68



Caso fosse considerada toda a população com HS classificada com Hurley 1, aplicado a difusão de mercado acima descrita, no primeiro ano o impacto orçamentário seria cerca de 1,2 milhões no primeiro ano atingindo 3,4 milhões no quinto ano.

6.4 Avaliação por outras agências de ATS

As agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Escócia (*Scottish Medicines Consortium - SMC*), Canadá (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH*) e Inglaterra (*The National Institute for Health and Care Excellence - NICE*) recomendam apenas o adalimumabe para tratamento da HS, no entanto, somente para pacientes com doença moderada a grave. Não foi encontrada nenhuma avaliação da tetraciclina 500 mg para tratamento da HS em nenhuma das agências citadas.

Na avaliação do adalimumabe realizada pelo NICE, o comitê de avaliação observou os resultados de uma pesquisa da Rede de Ensaio Dermatológicos do Reino Unido e da Associação Britânica de Dermatologistas, que mostrou que os tratamentos mais usados no Reino Unido são os antibióticos tópicos e em segundo os antibióticos orais; sendo a primeira opção a tetraciclina e, em seguida, uma combinação de clindamicina e rifampicina. Na ocasião, a empresa fabricante do adalimumabe, submeteu sua incorporação após falha dos tratamentos acima citados (tradicionais), neste sentido, o comitê concordou que, se a condição não responder a esses tratamentos, inibidores do fator de necrose tumoral (TNF), incluindo adalimumabe, serão considerados apenas se a doença não estiver respondendo a outros tratamentos convencionais. No entanto, eles notaram que nem todos os tratamentos são apoiados por evidências robustas nesta indicação. O comitê concluiu que era apropriado que a empresa posicionasse o adalimumabe após todas as outras opções de tratamento convencionais (43).

6.5 Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da hidradenite supurativa leve. Utilizaram-se os termos “*hidradenitis suppurativa*”; “*acne inversa*”, “*axillaries hidradenitis*”; “*suppurative hidradenitis*”; “*verneuil's disease*”.



Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com a tecnologia avaliada no relatório.

Assim, as pesquisas apontaram não haver medicamentos nessas fases de desenvolvimento clínico para o tratamento da hidradenite supurativa leve.

6.6 Considerações gerais

A evidência científica do uso de tetraciclina oral para tratamento da HS é relativamente fraca, apesar deste antibiótico ser tratamento padrão para HS leve. Apenas um pequeno estudo controlado randomizado avaliou a eficácia da tetraciclina oral em um grupo de pacientes com HS classificada como Hurley estágio 1 ou Hurley 2, comparando-a com clindamicina tópica 0,1%, sem encontrar qualquer diferença na avaliação global dos médicos, dor, nódulos ou abscessos. Uma redução de aproximadamente 30% na gravidade da doença, avaliada pela avaliação geral do médico foi demonstrado no ensaio clínico. Os resultados apresentados mostraram diferença estatisticamente significativa a favor da tetraciclina oral apenas na avaliação global dos pacientes. No entanto, o estudo não foi projetado para avaliar a equivalência(35).

Apesar da pouca evidência, a tetraciclina tem o uso consagrado na prática clínica e vem sendo recomendado nas diretrizes de gestão da doença (6,16,41,44,45). As diretrizes para o tratamento de HS produzidas pelo *European Dermatology Forum* recomendam a tetraciclina por quatro meses, podendo ser prolongado se clinicamente indicado, como opção de tratamento de primeira linha em HS Hurley1, ou Hurley2(6). As agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde recomendaram o adalimumabe para tratamento da forma grave após falha da terapia convencional (antibióticos tópicos e orais), no entanto não foram encontradas avaliações para estas tecnologias.

Caso a tetraciclina seja incorporada no sistema público de saúde, para o tratamento de HS, iria gerar um impacto orçamentário em torno de 17 milhões em cinco anos. Não foi possível estimar se haveria economia de custos se considerarmos que teriam menos pacientes com a doença grave em uso de biológico, visto que estes estariam sendo tratados antes desse agravamento, com terapias menos honerosas, como a tetraciclina oral.



7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Na 75ª reunião da CONITEC, realizada na data de 13/03/2019, a demanda de avaliação de incorporação da tetraciclina para tratamento da hidradenite supurativa leve foi apreciada inicialmente pelos membros do plenário da CONITEC.

A tetraciclina (500mg duas vezes ao dia e durante 12 semanas) é o único antibiótico oral que foi objeto de estudo clínico em monoterapia. A etiologia e a patogênese da HS são parcialmente compreendidas, tornado o tratamento um desafio terapêutico. Apesar da HS ser uma condição relativamente comum e incapacitante, é uma doença negligenciada, acarretando uma lacuna de evidências científicas robustas de eficácia e segurança das terapias atualmente utilizadas, bem como ausência de pesquisas que avaliem novas tecnologias. As terapias recomendadas nas diretrizes da doença, geralmente seguem uma abordagem gradual, dependendo da gravidade da doença, começando com cursos prolongados de antibióticos orais.

Após discussão dos fatos descritos acima, o plenário considerou que apesar das limitações do estudo, a tetraciclina se apresentou como uma opção aceitável para a indicação solicitada.

A matéria foi disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da tetraciclina para hidradenite supurativa leve, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica.



8. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 19 foi realizada entre os dias 27/03/2019 e 15/04/2019. Foram recebidas 26 contribuições, sendo 21 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 5 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que esta estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

8.1 Contribuições técnico-científicas

Das 21 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 13 foram excluídas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).



Perfil dos participantes

A participação na consulta pública foi majoritariamente de pessoas físicas, especialmente interessados no tema, do sexo feminino, autodeclarados brancos, entre 25 e 39 anos, provenientes das regiões sudeste do país.

Tabela 8. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 19 de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	19 (90,5%)
Paciente	0
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	2
Profissional de saúde	7
Interessado no tema	10
Pessoa jurídica	02 (9,5%)

Tabela 9. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 19 por meio do formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto	(%)
Sexo		
Feminino	14	74
Masculino	5	26
Cor ou Etnia		
Amarelo	0	0
Branco	10	53
Indígena	0	0
Pardo	8	42
Preto	1	5
Faixa etária		
Menor de 18 anos	0	0
18 a 24 anos	2	11
25 a 39 anos	10	53
40 a 59 anos	6	32
60 anos ou mais	1	5
Regiões brasileiras		
Norte	2	10
Nordeste	5	24
Sul	0	0
Sudeste	11	52
Centro-oeste	3	14



Evidência Clínica

Dentre as contribuições, foram identificadas quatro alusivas às evidências clínicas sobre hidradenite supurativa, sendo que todas contrárias à recomendação inicial da Conitec. Essas contribuições se basearam na associação da tetraciclina com outros medicamentos e na liberação de outros antibióticos do grupo das ciclinas como a minociclina e doxiciclina, considerados nos guidelines internacionais. Tais argumentos podem ser representados pelas seguintes contribuições:

“A tetraciclina tem um bom resulta clínico no controle da doença mas pode ser associada a outras droga tais como ciproteronas nas mulheres, dapsona ambos.

Os antibióticos do grupo das tetraciclinas são empregados tradicionalmente no tratamento de dermatoses inflamatórias, tanto por sua ação antibiótica como por sua ação antiinflamatória. A CONITEC desconsidera que sem liberação de antibióticos do grupo das ciclinas corremos o risco de haver excesso de prescrições de rifampicina e clindamicina.

(...) Derivados da classe da tetraciclina como a minociclina e doxiciclina constam dos protocolos/diretrizes ou guidelines de tratamento de diversos países, com uso consagrado pela prática. Por tratar-se de medicações antigas, não são objeto de grandes estudos com grupos aleatórios, duplo cego, que demandariam grandes investimentos. Doxiciclina tem melhor perfil de tolerabilidade, podendo ser administrada com refeições, o que contribui para melhorar a aderência ao tratamento. A tetraciclina deve ser tomada em jejum, e como frequentemente causa epigastralgia o paciente acaba ingerindo com leite ou alimentos, prejudicando a absorção.

Deveria ser dada preferência à doxiciclina, uma vez que na literatura estrangeira e mesmo nas recomendações de tratamento de outros países o termo é empregado indiscriminadamente para designar os antibióticos desse grupo. São exemplos a publicação de Armira e colaboradores, que no título escrevem tetraciclina e empregaram minociclina e a British Association of Dermatologists, que numa publicação dirigida ao público geral cita como opção de tratamento “uma tetraciclina como a limeciclina ou a minociclina”.^{24,25} Nos consensos a doxiciclina é mais mencionada, fato que foi desconsiderado pela CONITEC.”



Foram anexados dois documentos, as diretrizes europeia para o tratamento de HS, já incluída no relatório, que recomendam a tetraciclina como opção de tratamento de primeira linha em HS Hurley 1, ou Hurley 2 (6). O outro documento anexado foi o parecer de especialista sobre o tema, que menciona outros antibióticos como mais recomendados pelos consensos, como a doxiciclina, que foi desconsiderado pela CONITEC devido à ausência de dados publicados na literatura.

Avaliação Econômica e Análise de Impacto Orçamentário

Não houve contribuições sobre a análise da avaliação econômica e do impacto orçamentário.

Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

Houveram oito contribuições sobre a recomendação preliminar da CONITEC que abordaram o tema correto do relatório. Sendo quatro contrárias e quatro à favor, de acordo com os comentários avaliados. As contribuições contrárias a recomendação preliminar da CONITEC foram apresentadas nas categorias acima. As concordâncias apresentaram motivos divergentes aos já explicitados nas contribuições previamente categorizadas, que podem ser representados pelas seguintes contribuições:

“Hidradenite é doença crônica de difícil tratamento, tetraciclina é um opção que traz benefícios para o paciente, devendo então ser incorporada.

Em consulta a membros do comitê de dermatologia do Estado de Pernambuco, verificou-se que é uma das alternativas plausíveis hoje para o tratamento da referida doença. Estando presente como opção terapêutica em outros guidelines. O referido medicamento já faz parte da RENAME e com isso estaríamos ampliando o acesso.

Medicamento que sabidamente melhora a hidradenite supurativa leve e beneficia muitos pacientes portadores desta doença.”

8.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Foram recebidas cinco contribuições sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, todas discordantes da recomendação preliminar.



Perfil dos participantes

A participação na consulta pública foi majoritariamente de pessoas físicas, profissionais de saúde, do sexo feminino, autodeclarados brancos, entre 25 e 39 anos, provenientes das regiões sudeste do país.

TABELA 10. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 19 de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	5
Paciente	0
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0
Profissional de saúde	5 (100%)
Interessado no tema	0
Pessoa jurídica	0

Tabela 11. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 19 por meio do formulário de experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto	(%)
Sexo		
Feminino	3	60
Masculino	2	40
Cor ou Etnia		
Amarelo	1	20
Branco	4	80
Indígena	0	0
Pardo	0	0
Preto	0	0
Faixa etária		
Menor de 18 anos	0	0
18 a 24 anos	0	0
25 a 39 anos	3	60
40 a 59 anos	0	0
60 anos ou mais	2	40
Regiões brasileiras		
Norte	0	0
Nordeste	0	0
Sul	1	20
Sudeste	4	80
Centro-oeste	0	0



Experiência como profissional de saúde

Todas as cinco contribuições recebidas foram de profissionais de saúde, que relataram experiência com a tecnologia avaliada. Conforme o conteúdo das contribuições foram duas contrárias e três à favor da recomendação inicial da CONITEC. Os argumentos se basearam nos seguintes fundamentos:

“Medicamento ineficaz.

Sugiro incorporação tetraciclina e doxiciclina.

A tetraciclina é uma boa arma terapêutica para os casos de hidradenite supurativa leve, muito usado na prática clínica dos consultórios.

Apesar de não ser droga de alta eficácia , pode resolver os casos leves . E , na falta de opções para antibioticoterapias a longo prazo e com baixo índice de eventos adversos, creio que é uma importante incorporação.”

Como aspectos positivos relacionados ao uso da tetraciclina foram identificadas as seguintes categorias: melhora da inflamação, secreção e dor, quase sem efeitos adversos; controle parcial clínico e de sintomatologia e resposta rápida para quadros agudos.

Em relação aos aspectos negativos foram mencionados: pouco tempo de resposta clínica sustentada a suspensão da droga, resistência bacteriana pelo uso a longo prazo; nenhum aspecto negativo, exceto não respostas em alguns pacientes.

Foram recebidas cinco contribuições sobre experiências profissionais com outras tecnologias: rifampicina, doxiciclina, claritromicina, clindamicina, mupirocina tópicos, clindamicina via oral, corticóide sistêmico, isotretinoína, adalimumabe, excisão cirúrgica, biológicos da classe dos anti-TNF, isotretinoína e crioterapia.

8.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o plenário da CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial.



9. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 77ª reunião ordinária, no dia 09 de maio de 2019, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação no SUS da tetraciclina 500 mg para o tratamento de hidradenite supurativa leve, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 447/2019.

10. DECISÃO

PORTARIA Nº 29, DE 11 DE JUNHO DE 2019

Torna pública a decisão de incorporar a tetraciclina 500mg para o tratamento de hidradenite supurativa leve, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE 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 tetraciclina 500mg para o tratamento de hidradenite supurativa leve, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º 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. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

DENIZAR VIANNA ARAUJO



11. REFERÊNCIAS

1. Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermato-endocrinology*. 2010;2(1):9–16.
2. Zouboulis CC, Del Marmol V, Mrowietz U, Prens EP, Tzellos T, Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: Criteria for Diagnosis, Severity Assessment, Classification and Disease Evaluation. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2015;231(2):184–90.
3. Margesson LJ, Danby FW. Hidradenitis suppurativa. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2014;28(7):1013–27.
4. Napolitano M, Megna M, Timoshchuk EA, Patrino C, Balato N, Fabbrocini G, et al. Hidradenitis suppurativa: from pathogenesis to diagnosis and treatment. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2017 Apr;10:105–15.
5. Von der Werth JM, Williams HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2000;14(5):389–92.
6. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015 Apr;29(4):619–44.
7. Poli F, Jemec GBE, Revuz J. Clinical presentation. In: *Hidradenitis suppurativa*. Springer; 2006. p. 11–24.
8. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996 Aug;35(2 Pt 1):191–4.
9. van der Zee HH, Jemec GBE. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: Clinical presentations and phenotypes. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015 Nov;73(5 Suppl 1):S23-6.
10. Sartorius, K. , Lapins, J. , Emtestam, L. and Jemec G. Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*. 2003;149:211–3.
11. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GB LJ. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol*. 2009;161(4):831.



12. Sartorius K, Killasli H, Heilborn J, Jemec GB, Lapins J EL. Interobserver variability of clinical scores in hidradenitis suppurativa is low. *Br J Dermatol*. 2010;162(6):1261.
13. van der Zee, Hessel H. and GBJ. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: Clinical presentations and phenotypes. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;73(5):S23–6.
14. Kimball AB, Jemec GBE, Yang M, Kageleiry A, Signorovitch JE, Okun MM, et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *British Journal of Dermatology*. 2014 Dec;171(6):1434–42.
15. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, Jemec GBE, Bechara FG, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *British Journal of Dermatology*. 2017 Nov;177(5):1401–9.
16. Delany E, Gormley G, Hughes R, McCarthy S, Kirthi S, Markham T, et al. A cross-sectional epidemiological study of hidradenitis suppurativa in an Irish population (SHIP). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32(3):467–73.
17. Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;61(1):51–7.
18. Katoulis AC, Liakou AI, Rotsiamis N, Bonovas S, Bozi E, Rallis E, et al. Descriptive Epidemiology of Hidradenitis Suppurativa in Greece: A Study of 152 Cases. *Skin appendage disorders*. 2017;3(4):197–201.
19. Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008 Oct;59(4):596–601.
20. Jemec GBE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology and scope of the problem. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015 Nov;73(5 Suppl 1):S4–7.



21. Saunte DML, Jemec GBE, D.M.L. S, G.B.E. J. Hidradenitis suppurativa: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017 Nov;318(20):2019–32.
22. Ingram JR, Jenkins-Jones S, Knipe DW, Morgan CLI, Cannings-John R, Piguat V. Population-based Clinical Practice Research Datalink study using algorithm modelling to identify the true burden of hidradenitis suppurativa. *The British journal of dermatology*. 2018 Apr;178(4):917–24.
23. Ianhez M, Schmitt J V, Miot HA. Prevalence of hidradenitis suppurativa in Brazil: a population survey. Vol. 57, *International journal of dermatology*. England; 2018. p. 618–20.
24. Kouris A, Platsidaki E, Christodoulou C, Efstathiou V, Dessinioti C, Tzanetakou V, et al. Quality of Life and Psychosocial Implications in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2016;232(6):687–91.
25. Wolkenstein P, Loundou A, Barrau K, Auquier P, Revuz J, *Dermatology Q of LG of the FS of*. Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: a study of 61 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;56(4):621–3.
26. Woodruff CM, Charlie AM, Leslie KS. Hidradenitis suppurativa: a guide for the practicing physician. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier; 2015. p. 1679–93.
27. R. A, N.H. S. Pharmacologic interventions for hidradenitis suppurativa: What does the evidence say? *American Journal of Clinical Dermatology*. 2012;13(5):283–91.
28. Ring HC, Riis Mikkelsen P, Miller IM, Jenssen H, Fursted K, Saunte DM, et al. The bacteriology of hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Experimental dermatology*. 2015 Oct;24(10):727–31.
29. Guet-Revillet H, Coignard-Biehler H, Jais J-P, Quesne G, Frapy E, Poiree S, et al. Bacterial pathogens associated with hidradenitis suppurativa, France. *Emerging infectious diseases*. 2014 Dec;20(12):1990–8.
30. DrugBank. Clindamycin [Internet]. Drug created on June 13, 2005 07:24 / Updated on December 18, 2018 05:46. 2018 [cited 2018 Dec 19]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01190>
31. MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA. Bula de medicamento: cloridrato de



- tetraciclina. Farm. Resp.: Dr. Jadir Vieira Junior CRF-MG 10.681. MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA . Juiz de Fora-MG; 2017.
32. Ingram JR, Woo P-N, Chua SL, Ormerod AD, Desai N, Kai AC, et al. Interventions for hidradenitis suppurativa. *Cochrane*. 2015 Oct;2017(10):10081.
 33. P.V. R, H.W. L, I. H, Rambhatla P V, Lim HW, Hamzavi I. A systematic review of treatments for hidradenitis suppurativa. *Archives of Dermatology*. 2012 Apr;148(4):439–46.
 34. C.C. Z, F.G. B, J.L. D-B, W. G, B. H, R. H, et al. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization – systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019 Jan;33(1):19–31.
 35. Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1998 Jan;39(6):971.
 36. Higgins JPT GS. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. 2011. 672 p. Available from: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>
 37. WHITING P et al. ROBIS: a new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *Journal of clinical epidemiology*, [Internet]. 2016;69:225–34. Available from: <https://www.bristol.ac.uk/media-library/sites/social-community-medicine/robis/robisjclinepi.pdf>
 38. J.R. I. Interventions for hidradenitis suppurativa updated summary of an original cochrane review. *JAMA Dermatology*. 2017;153(5):458–9.
 39. Brasil; IBGE. Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação. 2019; <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>.
 40. Liy-Wong C, Pope E, Lara-Corrales I. Hidradenitis suppurativa in the pediatric population. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015 Nov;73(5):S36–41.
 41. Andrade TCPC, Vieira BC, Oliveira AMN, Martins TY, Santiago TM MA. Hidradenitis suppurativa: epidemiological study of cases diagnosed at a dermatological reference center in the city of Bauru, in the Brazilian southeast State of São Paulo, between 2005 and 2015. *An Bras Dermatol*. 2017;92(2):196–9.
 42. Brasil. Banco de Preços em Saúde. Ministério da Saúde. 2019.



43. NICE. Adalimumab for treating moderate to severe hidradenitis suppurativa. NICE National Institute for Clinical Excellence. 2016.
44. Seyed Jafari SM, Knüsel E, Cazzaniga S HR. A Retrospective Cohort Study on Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology*. 2018;234(1–2):71–8.
45. Ingram JR, Collier F, Brown D, Burton T, Burton J, Chin MF, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018. *The British journal of dermatology*. 2018 Dec;



ANEXO I

Quadro 2. Estratégias de busca de evidências em base de dados.

Bases	Estratégia de Busca	Resultado
Medline (via Pubmed)	((((((((((Hidradenitis Suppurativa[MeSH Terms]) OR suppurative hidradenitis) OR hidradenitis suppurativa) OR suppurative hidradenitis) OR acne inversa)))) AND (((((((Tetracycline[MeSH Terms]) OR "tetracycline") OR "tetrabid") OR "4 epitetracycline") OR "topicycline") OR "hostacyclin") OR "tetracycline hydrochloride") OR "achromycin")	14
EMBASE	('suppurative hidradenitis'/exp OR 'hidradenitis suppurativa' OR 'suppurativa, hidradenitis' OR 'suppurative hidradenitis') AND ('tetracycline'/exp OR 'tetracycline hydrochloride' OR 'tetracyn capsules' OR 'tetracyn tablets' OR sustamycin OR hostacyclin OR '4 epitetracycline' OR 'tetracycline hcl')	150
The Cochrane Library	Last Saved: 19/02/2019 14:52:39 ID Search #1 MeSH descriptor: [Hidradenitis Suppurativa] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Tetracycline] explode all trees #3 #1 AND #2	1
LILACS (BVS)	(tw:((tw:(tw:("Hidradenitides, Suppurative")) OR (tw:("Suppurative Hidradenitides")) OR (tw:("Suppurative Hidradenitis")) OR (tw:("Acne Inversa"))))) AND (tw:("tetracycline"))	0
CRD	(hidradenitis) AND (tetracycline)	0
Tripdatabase	(suppurative hidradenitis OR Hidradenitis Suppurativa) AND (tetracycline)	0