

Ampliação de uso dos medicamentos
doxiciclina, estreptomicina e
rifampicina para o tratamento
da brucelose humana

Nº 254
Março/2017



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 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.	A DOENÇA.....	4
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	4
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	5
3.	A TECNOLOGIA	6
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	7
4.1.	BUSCA E ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS.....	8
4.2.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	16
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	18
6.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	18
7.	DECISÃO	19
8.	REFERÊNCIAS.....	20



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Doxiciclina 100mg comprimido; sulfato de estreptomicina 1g pó para solução injetável; rifampicina 300mg cápsula; e rifampicina 20mg/mL suspensão oral.

Indicação: Brucelose humana

Demandante: Coordenação-Geral de Doenças Transmissíveis – CGDT/DEVIT/SVS/MS e Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos – CGAFME/DAF/SCTIE/MS

Contexto: No período de 2013 a 2016 foram registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 1.493 notificações de brucelose humana e observou-se que a partir de 2015, houve um aumento considerável no número de notificações. Esse comportamento crescente reforça a necessidade de implementação de ações específicas, incluindo a implantação de um sistema de vigilância e a garantia de acesso a diagnóstico e tratamento adequados e oportunos. Considerando que o Ministério da Saúde já adquire doxiciclina, rifampicina e estreptomicina para atender à demanda de outros programas (tuberculose e hanseníase, por exemplo), este relatório visa avaliar a ampliação de uso dos referidos medicamentos no SUS, para tratamento da brucelose humana.

Pergunta: O uso da doxiciclina, rifampicina e estreptomicina é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com brucelose humana?

Evidências científicas: Foram selecionadas três revisões sistemáticas que embasaram a recomendação de ampliação de uso dos medicamentos avaliados e, em geral, os resultados demonstraram que, na comparação de doxiciclina+rifampicina versus doxiciclina+estreptomicina, para os desfechos avaliados, não houve diferença entre os grupos.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O impacto orçamentário da ampliação de uso dos tratamentos analisados para a brucelose humana será entre R\$ 26.046,72 e R\$ 31.473,12 por ano, dependendo da percentagem de pacientes que seguirá cada um dos esquemas de tratamento analisados. Estes valores representam um aumento de 2,9% a 3,5% nos valores gastos na última compra feita pelo Ministério da Saúde.

Considerações finais: Com base nos resultados das revisões sistemáticas apresentadas, sugere-se que inicialmente seja recomendada a ampliação de uso dos seguintes medicamentos que já estão incluídos na Rename, para tratamento da brucelose humana: (i) doxiciclina 100mg



comprimido; (ii) sulfato de estreptomicina 1g pó para solução injetável; (iii) rifampicina 300mg cápsula; e (iv) rifampicina 20mg/mL suspensão oral.

Recomendação da Conitec: os membros da CONITEC, presentes na 52ª reunião ordinária, realizada nos dias 1e 2 de fevereiro de 2017, deliberaram por unanimidade recomendar a ampliação de uso dos medicamentos doxiciclina, estreptomicina e rifampicina para tratamento de brucelose humana.

Decisão: Ampliar o uso dos medicamentos doxiciclina, estreptomicina e rifampicina para tratamento da brucelose humana, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. A decisão foi dada pela Portaria SCTIE-MS nº 13 publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 50, de 14 de março de 2017, pág. 53.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

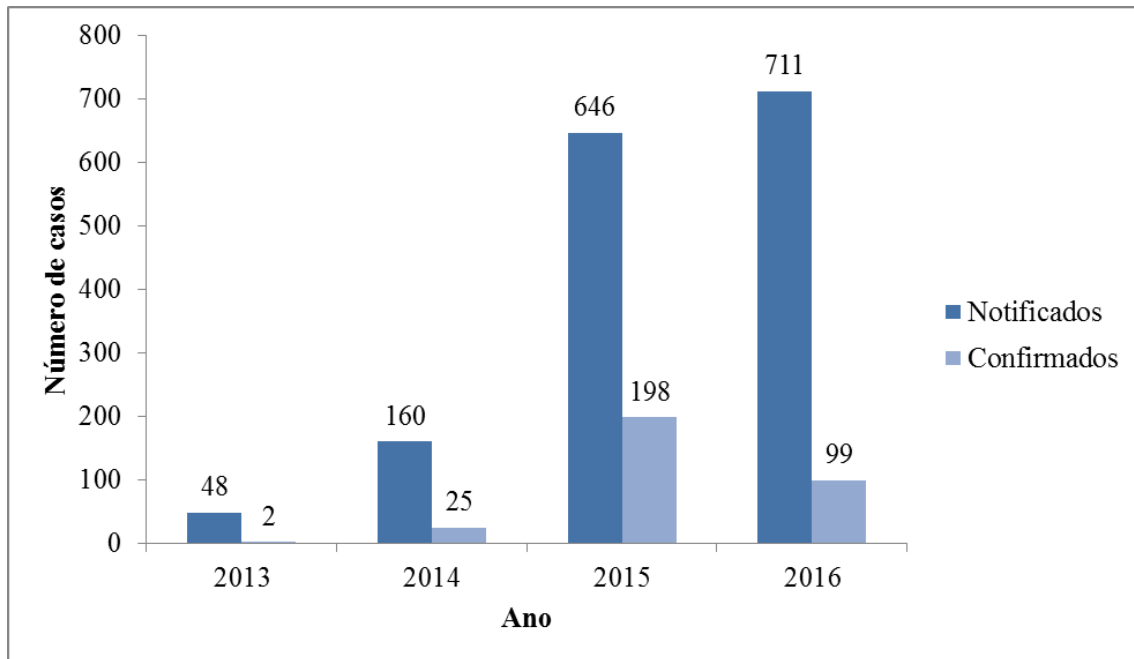
No Brasil, a brucelose humana é uma doença infecciosa para a qual se deve grande atenção, especialmente devido ao seu caráter ocupacional (PARANÁ, 2015). A transmissão ao homem ocorre por contato com animais infectados e suas secreções (contato com vísceras, tecidos, sangue, produtos de abate, produtos de parto e abortamento, pela pele ferida ou por mucosas; inalação de aerossóis), ou por via alimentar, pelo consumo de leite não pasteurizado, seus derivados e de carne mal passada. A transmissão pessoa a pessoa é rara, mas pode ocorrer por via sexual, pelo aleitamento materno, por transplante de órgãos e por transfusão sanguínea (CDC, 2012).

A brucelose humana pode se manifestar com apresentações clínicas variadas, pois depende da resistência do hospedeiro e da espécie de *Brucella* que o paciente alberga. De modo geral, a manifestação é aguda, causando calafrios, suores intensos, elevação da temperatura (febre vespertina) e astenia. Pode ser observada, ainda, a ocorrência de insônia, impotência sexual, constipação, anorexia, cefaleia, artralgia e dores generalizadas. O quadro clínico pode se complicar seriamente em alguns pacientes, evoluindo para encefalite, meningite, neurite periférica, espondilite, artrite supurativa ou endocardite infecciosa (GERMANO & GERMANO, 2015).

No período de 2013 a 2016 (dados preliminares) foram registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 1.493 notificações de brucelose humana (CID 10: A23), sendo 328 referentes a casos confirmados (Figura 01). Observa-se que a partir de 2015 houve um aumento considerável no número de notificações. Em 2016, o número de registros até a semana epidemiológica 37 já supera o total de notificações do ano anterior. Além disso, até 2015 as notificações foram realizadas por apenas oito Unidades Federadas (UF), número que aumentou para 12 em 2016. Esse comportamento crescente pode ser justificado pela retomada da discussão sobre a vigilância da brucelose humana entre o Ministério da Saúde (MS) e as UF, reforçando a necessidade de implementação de ações específicas, incluindo a implantação de um sistema de vigilância e a garantia de acesso a diagnóstico e tratamento adequados e oportunos.



Figura 01: Casos notificados e confirmados de brucelose humana (CID 10: A 23), Brasil, 2013 a 2016*



Fonte: Sinan/SVS/ MS - *Dados preliminares, atualizados em 24/11/2016

2.2. Tratamento recomendado

Atualmente, não há protocolo de tratamento instituído pelo Ministério da Saúde para cuidado da brucelose humana, no entanto, no Guia de Doenças Infecciosas e Parasitárias (2010), é recomendado o tratamento com doxiciclina (200 mg/dia), em combinação com a rifampicina (600 a 900 mg/ dia), durante seis semanas. Recomenda-se ainda que, em caso de recidivas, deve-se repetir o tratamento, já que em geral elas não se devem à resistência aos antibióticos, mas ao sequestro das bactérias por algum órgão, o que não permite a ação da droga. A publicação não recomenda o uso da doxiciclina em menores de sete anos. Nesses casos, pode-se associar sulfametoxazol + trimetoprima à gentamicina (BRASIL, 2010). Ressalta-se que, dada à carência de suporte de evidências, essas recomendações necessitam ser revisadas e validadas.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) também recomenda o tratamento com a associação de doxiciclina e rifampicina desde 1986 (OMS, 1986). Como segunda opção terapêutica, a OMS considera a utilização da associação sulfametoxazol + trimetoprima e de fluoroquinolonas (OMS, 2006). Quanto ao Centro de Controle de Prevenção e Doenças (CDC), a



recomendação é de que, de maneira geral, o tratamento seja feito com a associação de doxiciclina e rifampicina (CDC, 2012).

Em 2015, o estado do Paraná publicou um protocolo baseado em evidências de estudos clínicos realizados no Brasil e em outros países (“Protocolo de Manejo Clínico e Vigilância em Saúde para Brucelose Humana no Estado do Paraná”), o qual recomenda que o tratamento da brucelose humana deve ser realizado com pelo menos duas drogas, sendo mais eficaz aquele que contenha uma tetraciclina associada com um aminoglicosídeo (tratamentos com rifampicina ficariam como segunda escolha) (PARANÁ, 2015).

Em 2016, o Ministério da Saúde promoveu uma discussão com o objetivo de propor um modelo de organização e estruturação para a vigilância da brucelose humana no Brasil, englobando, principalmente, aspectos relacionados a diagnóstico, investigação epidemiológica e acompanhamento clínico-terapêutico. Trata-se de uma discussão prévia à formação do Grupo de Trabalho de Brucelose Humana (GT-Brucelose), iniciativa da Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis (CGDT).

Há, ainda, necessidade de estabelecer condutas terapêuticas para tratamentos específicos em crianças, gestantes e em casos de complicações da doença como neurobrucelose, espondilodiscite e endocardite, além de condutas não medicamentosas, critérios e métodos diagnósticos, bem como definições de casos, por meio de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

3. A TECNOLOGIA

Os medicamentos propostos para tratamento da brucelose humana fazem parte da Rename (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) e são adquiridos de forma centralizada pelo Ministério da Saúde para outros programas estratégicos, a saber: tuberculose, hanseníase, malária, tracoma, entre outras doenças.

Provavelmente devido à sua baixa disponibilidade no mercado e ao fato de a maior parte da produção ser realizada por laboratórios oficiais (Quadro 01), a rifampicina (adquirida para outros programas) tem sido alvo de sistemáticas solicitações das unidades federadas para liberação do uso pelo Ministério da Saúde. Estados como Rio Grande do Sul, Paraná e Goiás, nas últimas solicitações, alegam dificuldade em realizar aquisições para os medicamentos, dada à pequena quantidade necessária, e dificuldade em encontrar distribuidores dos



laboratórios oficiais. A aquisição a preços maiores que os negociados pelo Ministério da Saúde também representa um obstáculo.

Doxiciclina e estreptomicina também são alvo de solicitações por parte dos estados, pois estão na Rename, com financiamento federal, porém para outras doenças endêmicas.

QUADRO 01: APRESENTAÇÕES DISPONÍVEIS E REGISTROS ATIVOS NA ANVISA

Medicamento	Rename	Nº registros	Produtores*
DOXICICLINA 100MG COMPRIMIDO	COMPONENTE ESTRATÉGICO	08	EMS, PFIZER, PHARLAB, GLOBO, NEOQUÍMICA, RANBAXY, TEUTO, SANDOZ
ESTREPTOMICINA 1G PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL	COMPONENTE ESTRATÉGICO	01	FURP
RIFAMPICINA 300 MG CÁPSULA	COMPONENTE ESTRATÉGICO	04	FURP, SANOFI, LAFEPE, LFEX
RIFAMPICINA 20MG/ML (2%) SUSPENSÃO ORAL	COMPONENTE ESTRATÉGICO	01	FURP

* Importante ponderar que trata-se de dados de registro do produto com possibilidade de produção, não necessariamente as indústrias detentoras do registro que realmente fabricam o produto. A rifampicina atualmente é adquirida pelo Ministério da Saúde apenas via Laboratório do Exército – LFEX.

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Demandante:

- Coordenação Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde – CGAFME/DAF/SCTIE/MS;
- Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis do Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde – CGDT/DEVIT/SVS/MS

O presente relatório se refere à demanda encaminhada ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS/SCTIE/MS por meio do Memorando nº 3623/2016/DAF/SCTIE/MS, o qual teve seu embasamento na Nota Técnica Conjunta nº 01/2016/CGAFME/DAF/SCTIE/MS e CGDT/DEVIT/SVS/MS, que apresenta informações técnicas que respaldam o uso da doxiciclina, rifampicina e estreptomicina em pacientes com brucelose.



4.1. Busca e análise das evidências

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança e impacto orçamentário das alternativas terapêuticas disponíveis no SUS (doxiciclina, rifampicina e estreptomicina), visando avaliar a sua ampliação de uso no Sistema Único de Saúde, para tratamento da brucelose humana.

Foram avaliados os estudos que se enquadraram nos critérios estabelecidos segundo a estratégia PICO (população, intervenção, comparadores e desfecho), cuja estruturação encontra-se no Quadro 2 (BRASIL, 2012 e BRASIL, 2016):

QUADRO 2. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes adultos ou crianças com brucelose humana complicada ou não complicada.
Intervenção	Doxiciclina, rifampicina e estreptomicina
Comparação	Sem restrições
Desfechos (Outcomes)	Cura, falha de tratamento, taxa de recaída e eventos adversos.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas e metanálises

Pergunta: O uso da doxiciclina, rifampicina e estreptomicina é eficaz e seguro para tratamento de pacientes com brucelose humana?

A busca foi realizada nas bases de dados Medline (via Pubmed) e Lilacs (via BVS), na data de 19/09/2016, utilizando-se os descritores "brucellosis treatment", "brucellosis therapy" e "brucellosis therapeutics". Com base nessa estratégia, foram encontradas três (03) revisões sistemáticas de ensaios clínicos sobre o tema (Quadro 3). Adicionalmente, foi realizado um levantamento das diretrizes estaduais no Brasil, sendo selecionadas duas diretrizes (Santa Catarina e Paraná). Observou-se que a grande maioria dos estados não possui protocolos de tratamento para brucelose humana.



QUADRO 3. REVISÕES SISTEMÁTICAS, SOBRE O TRATAMENTO DE BRUCELOSE, SELECIONADAS.

Revisão	Autores	Ano
Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials	Skalsky K, Yahav D, Bishara J, Pitlik S, Leibovici L, Paul M.	2008
Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials in the treatment of human brucellosis.	Solís García del Pozo J, Solera J.	2012
Antibiotics for treating human brucellosis	Yousefi-Nooraie R, Mortaz-Hejri S, Mehrani M.	2012

O estudo de **Skalsky et al. (2008)** trata-se de uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados ou quase randomizados que testaram qualquer antibiótico em monoterapia ou em associação para tratamento de infecções por *Brucella sp.*, em comparação com placebo, nenhum tratamento ou outro regime antibiótico (diferentes drogas ou duração diferente do tratamento).

Foram pré-definidas quatro comparações: 1) qualquer tetraciclina combinada com qualquer aminoglicosídeo *versus* qualquer tetraciclina combinada com rifampicina ou seus derivados; 2) regimes combinados com uma quinolona *versus* regimes combinados sem quinolonas; 3) qualquer combinação de fármacos *versus* qualquer monoterapia e; 4) tratamento combinado administrado durante 30 dias ou menos *versus* seis semanas ou mais.

Os desfechos primários avaliados foram: 1) recidiva ou recaída, definida como reaparecimento de sintomas, desenvolvimento de complicações clínicas, aumento dos títulos de anticorpos ou resultados positivos em culturas após o término do tratamento e; 2) "falha global", definida como falha terapêutica ou recidiva. A falha terapêutica foi definida como a persistência de sinais ou sintomas além do período definido de resposta esperada do tratamento ou modificação do regime de tratamento devido à falha. Outros desfechos avaliados foram complicações, eventos adversos e descontinuação do tratamento.

Para o desfecho de "falha global", observou-se que a associação tetraciclina-rifampicina (qualquer tetraciclina) apresentou maior taxa de falha quando comparada com tetraciclina-estreptomicina (Figura 2). Os autores relataram também que a diferença em relação à falha global originou-se principalmente devido a uma maior taxa de recaída (Figura 3). Não houve diferença significativa entre os comparadores para o desfecho de falha



terapêutica (RR:1,54, IC95% 0,87 a 2,71; 10 ensaios), entretanto, houve maior taxa de descontinuação do tratamento com a associação tetraciclina-rifampicina (RR: 1,43, IC95% 1,03 a 2,00). Em geral, as taxas de descontinuação devido a eventos adversos foram semelhantes para os dois grupos de tratamento (RR: 1,08 IC95% 0,84 a 1,39 e RR: 1,20 IC95% 0,40 a 3,59, respectivamente). Os autores também restringiram a análise para doxiciclina-estreptomicina *versus* doxiciclina-rifampicina e observou-se tendência semelhante, com desvantagem significativa para a associação doxiciclina-rifampicina em relação à falha global (RR: 2,27 IC95%1,62 a 3,16), recaída (RR: 2,80 IC95% 1,81 a 4,36) e descontinuação (RR:1,41 IC95% 1,01 a 1,97), sem heterogeneidade. Os resultados foram consistentes entre os pacientes com bacteremia e brucelose complicada.

Quinolonas combinadas com rifampicina foram significativamente menos eficazes do que a doxiciclina combinada com rifampicina ou estreptomicina para o desfecho de falha global (RR: 1,83 IC95% 1,11-3,02, I2 42.9%, cinco ensaios). Em pacientes com brucelose complicada, quinolonas combinadas com rifampicina também foram inferiores (RR: 2,93 IC95% 1,48 a 5,78). Doxiciclina-estreptomicina resultou em uma taxa significativamente maior de falha global do que a doxiciclina-rifampicina-aminoglicosídeo (regime triplo de drogas) (RR: 2,50 IC 95% 1,26-5,00, dois ensaios). Gentamicina não foi inferior à estreptomicina (RR: 1,45 IC 95% 0,52-4,00, dois ensaios).

A monoterapia apresentou um maior risco de falha com relação ao tratamento combinado (RR 2,56, IC 95% 1,55-4,23, cinco estudos). Os autores verificaram que o tratamento por seis semanas ou mais ofereceu uma vantagem sobre os tratamentos de curta duração. Concluíram que existem diferenças significativas na eficácia entre os regimes de tratamento atualmente recomendados para a brucelose humana e que o tratamento preferencial deve ser com regimes duplos ou triplos, incluindo um aminoglicosídeo. Por fim, os autores sugerem a seguinte recomendação, baseados nos estudo:

- Primeira linha: Doxiciclina + Rifampina por seis semanas + gentamicina por duas semanas OU Doxiciclina por seis semanas + gentamicina por duas semanas
- Alternativa: Doxiciclina por seis semanas + estreptomicina por duas semanas
- Segunda linha: Doxiciclina + Rifampina por seis semanas OU Tetraciclina por seis semanas + gentamicina/estreptomicina por duas semanasⁱ

ⁱ Doxiciclina 100 mg 2x ao dia; gentamicina 240 mg 1X ao dia; rifampicina 600 a 900 mg 1x ao dia; estreptomicina 1g 1xao dia

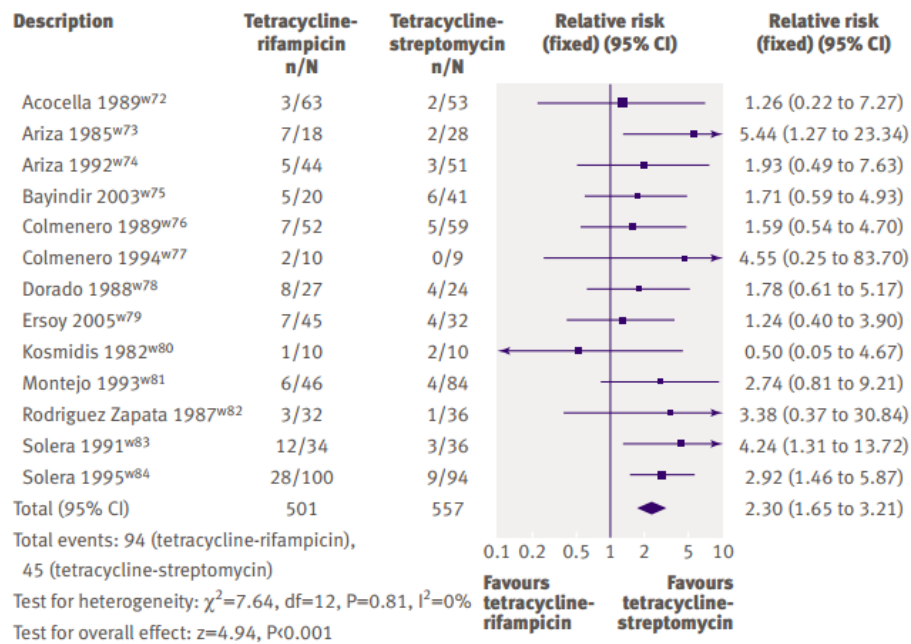


FIGURA 2. RISCO RELATIVO DE “FALHA GERAL” COMPARANDO O USO TETRACICLINA-RIFAMPICINA VERSUS TETRACICLINA-ESTREPTOMICINA

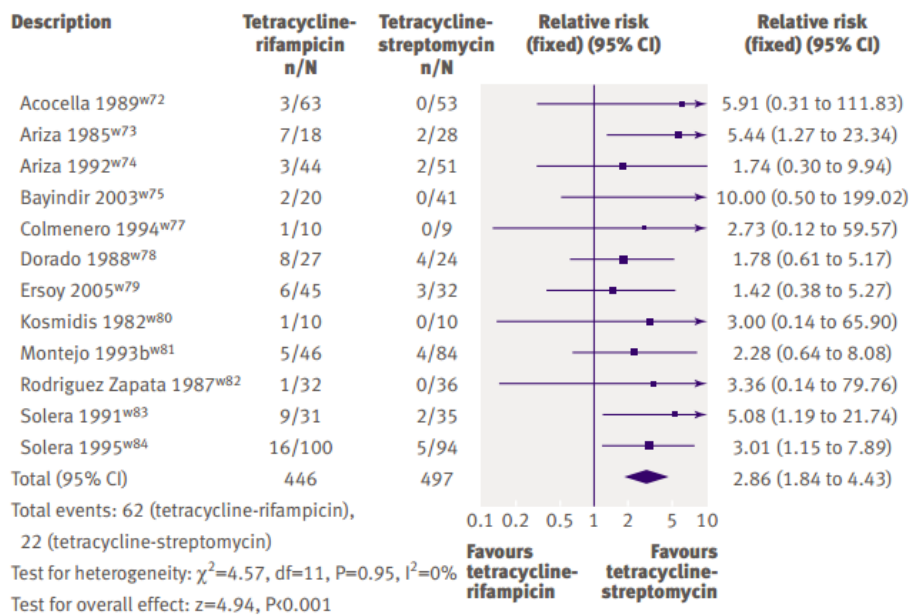


FIGURA 3. RISCO RELATIVO DE RECIDIVA COMPARANDO O USO TETRACICLINA-RIFAMPICINA VERSUS TETRACICLINA-ESTREPTOMICINA

A revisão sistemática de **Pozo e Solera (2012)** teve como objetivo determinar qual das abordagens terapêuticas é a mais aconselhável, quais as abordagens alternativas, se a terapia



tripla pode ser recomendada como melhor opção, se a monoterapia representa uma escolha válida e qual a duração do tratamento.

Foram incluídos estudos que avaliaram pacientes com brucelose aguda e excluídos os estudos realizados apenas em pacientes com brucelose osteoarticular focal, neurobrucelose ou endocardite brucelar.

Os desfechos avaliados foram taxa de recaídas/recidiva, definida como o reaparecimento de sinais ou sintomas da doença ou cultura positiva após conclusão do tratamento; falha terapêutica, definida como persistência de sinais e/ou sintomas em pacientes em tratamento; uma variável combinada compreendendo taxa de recaída e falha terapêutica; eventos adversos e mortalidade.

Para combinações de medicamentos de uso parenteral, a associação tetraciclina + estreptomicina possui mais estudos publicados em comparação com tetraciclina + aminoglicosídeos. Em todos os estudos avaliados, a combinação doxiciclina+ estreptomicina foi superior ou igual aos outros de regimes de tratamento avaliados. Apenas dois estudos avaliaram a combinação de três antibióticos para tratamento da brucelose humana e, em detrimento das limitações metodológicas dos estudos, a terapia tripla não deve ser considerada como tratamento de escolha atual.

Os autores avaliaram, também, as combinações de medicamentos de uso oral e, a maioria dos estudos incluídos avaliaram rifampicina+doxiciclina comparada à rifampicina+quinolona. Os resultados demonstraram que para os desfechos de recaída e falha terapêutica, não houve diferenças significativas (OR: 1,23 IC95% 0,63-2,40 I² = 0%, Figura 4). Para as combinações doxiciclina+quinolona *versus* doxiciclina-rifampicina, o último regime foi favorecido (OR: 3.92 IC95% 1.35–11.42).

Na comparação de doxiciclina+rifampicina com doxiciclina+estreptomicina, o último regime é favorecido (OR: 3,17 IC95% 2,05-4,91) para o desfecho de falha terapêutica e recaída (Figura 5). Não houve diferenças significativas entre doxiciclina-gentamicina e doxiciclina-estreptomicina (OR: 1,89, IC 95% 0,81-4,39).

Os eventos adversos foram considerados leves a moderados e significativamente menores para a combinação rifampicina+quinolona (OR: 0,27 IC95% 0,15 - 0,50) e não houve diferença para a combinação doxiciclina+ estreptomicina (OR: 1.13 IC95% 0.58 - 2.1, I² =63%) quando comparados à doxiciclina+rifampicina.

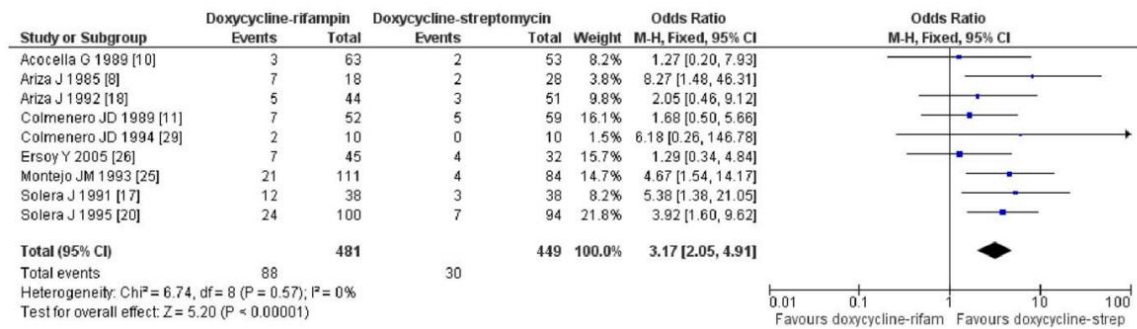


Figure 2. Relapses and treatment failure with doxycycline and rifampicin vs. doxycycline and streptomycin regimens in treatment of human brucellosis.

doi:10.1371/journal.pone.0032090.g002

FIGURA 4. RISCO RELATIVO DE RECIDIVA E FALHA TERAPÊUTICA COMPARANDO O USO DOXICICLINA-RIFAMPICINA VERSUS DOXICICLINA ESTREPTOMICINA

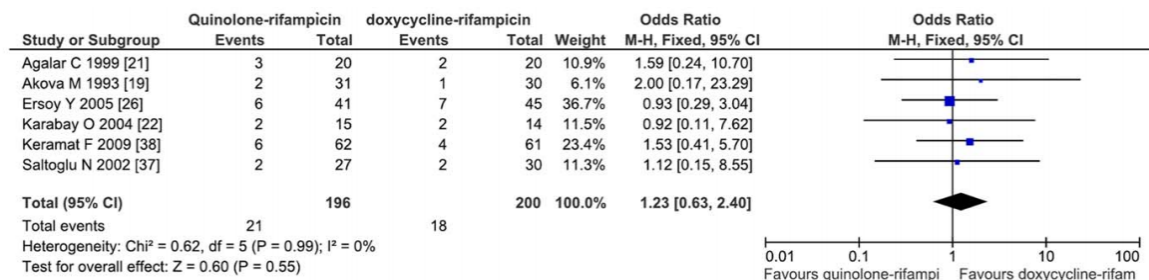


Figure 3. Relapses and treatment failure with quinolone-rifampicin regimen versus doxycycline and rifampicin regimen in treatment of human brucellosis.

doi:10.1371/journal.pone.0032090.g003

FIGURA 5. RISCO RELATIVO DE RECIDIVA E FALHA TERAPÊUTICA COMPARANDO O USO QUINOLONA-RIFAMPICINA VERSUS DOXICICLINA RIFAMPICINA

O estudo concentrou a análise para brucelose aguda não focal e, considerando os dados atuais, os autores concluem que o regime mais eficaz é a doxiciclina por 45 dias (ou 6 semanas) combinada com estreptomicina por 14 dias ou gentamicina por 7 dias. Entretanto, há que se pensar que a necessidade de administração parenteral de aminoglicosídeos pode ser um fator complicador, principalmente nas regiões que carecem de infraestrutura e profissionais de saúde capacitados. Portanto, como alternativa, a combinação doxiciclina e rifampicina por 45 dias também pode ser considerada. Ademais, outros tratamentos baseados em regimes orais ou monoterapia não devem ser rejeitados até que sejam melhor estudados.

O estudo de **Yousefi-Nooraie et al. (2012)**, trata-se de uma revisão Cochrane e teve como critério de inclusão ensaios clínicos randomizados para tratamento da forma aguda, crônica, não complicada e complicada da brucelose. As intervenções avaliadas foram combinações de doxiciclina e rifampina; quinolonas e rifampicina; doxiciclina e gentamicina e



outras combinações com qualquer dosagem e qualquer período de tratamento. Os desfechos analisados foram falha terapêutica, taxa de recaída, persistência de sintomas no fim do tratamento, tempo de defervescência (declínio da febre) e efeitos adversos.

Os resultados demonstraram que, na comparação de doxiciclina+rifampicina *versus* doxiciclina+estreptomicina, para o desfecho de falha de tratamento, não houve diferença entre os grupos, no seguimento em curto prazo (menor que 6 meses). Entretanto, ao realizar análise de subgrupo, nos estudos que tiveram seguimento superior a 6 meses, o regime de doxiciclina-rifampicina foi menos eficaz (Figura 06). A combinação doxiciclina+estreptomicina também foi superior para taxa de recaída (RR: 2,39 IC 95% 1,17-4,86), no tempo de seguimento maior que 6 meses. Por fim, para o desfecho persistência dos sintomas e eventos adversos, não houve diferença entre os grupos avaliados (RR: 1,6 IC 95% 0,79-3,59; RR: 1,38 IC 95% 0,99-1,92 respectivamente).

Figure 3. Forest plot of comparison: I Doxycycline plus Rifampicin(DR) versus Doxycycline plus Streptomycin(DS), outcome: I.I Total treatment failure.

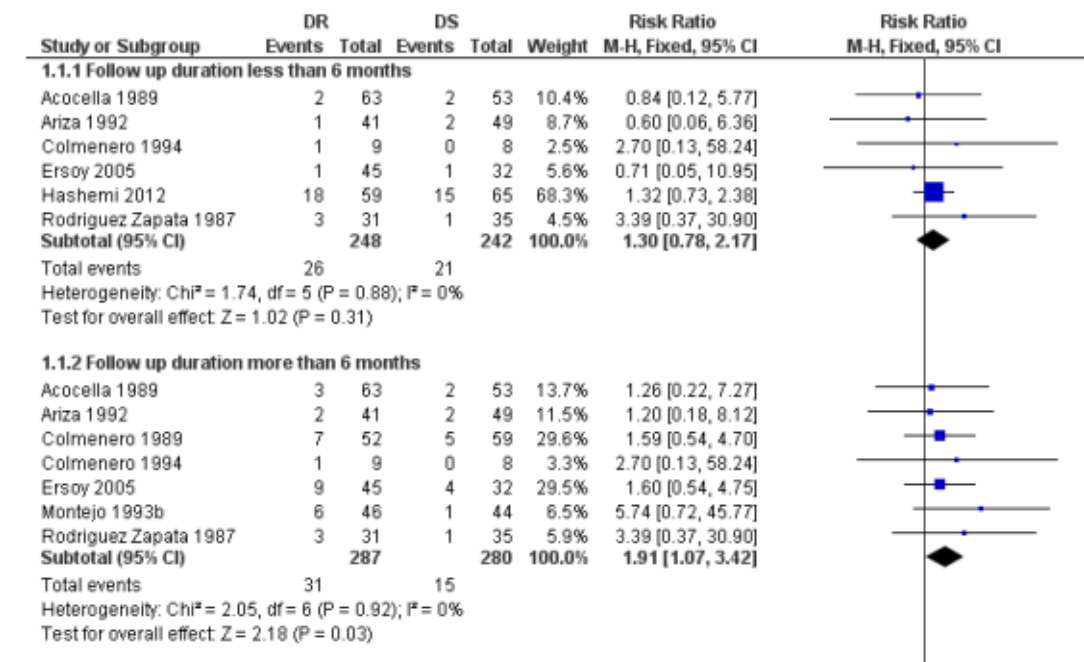


FIGURA 6. RISCO RELATIVO DE FALHA TERAPÊUTICA COMPARANDO O USO DOXICICLINA-RIFAMPICINA *VERSUS* DOXICICLINA-ESTREPTOMICINA

Na comparação de doxiciclina+rifampicina *versus* quinolona (ciprofloxacina ou ofloxacina) associada à rifampicina, foram encontrados cinco estudos com 336 participantes. A análise conjunta não demonstrou diferença significativa entre os dois regimes em termos de falha de tratamento, recaída, persistência dos sintomas e eventos adversos (RR: 0,94 IC95%



0,45 – 1,98; RR: 0,95 IC95% 0,40 -2,27; RR: 1,80 IC95% 0,72 – 4,53; RR: 1,79 IC95% 0,79 – 4,07, respectivamente), para tempo de seguimento maior que 6 meses.

As demais combinações (doxiciclina+estreptomicina vs quinolona + rifampicina; doxiciclina+rifampicina vs doxiciclina+ quinolona; doxiciclina+estreptomicina vs doxiciclina+gentamicina; doxiciclina+rifampicina vs outros regimes) não apresentaram diferenças significativas para todos os desfechos analisados.

Os autores concluem que o regime de doxiciclina (seis semanas) associada à estreptomicina (duas ou três semanas) é mais eficaz do que a doxiciclina-rifampicina (seis semanas). No entanto, ponderam que, uma vez que a primeira opção necessita de administração intramuscular diária, o acesso aos cuidados e serviços de saúde, bem como o maior custo são fatores importantes que devem ser considerados no processo de decisão entre as duas opções terapêuticas. O esquema de quinolona-rifampicina (seis semanas) parece ser ligeiramente melhor tolerado do que o esquema doxiciclina-rifampicina, porém evidências de baixa qualidade não mostraram qualquer diferença na eficácia global.

No **protocolo do estado de Santa Catarina (2012)**, o esquema padrão para o adulto consiste em doxiciclina-rifampicina, conforme Figura 07.

	Droga	Dose	Intervalo	Duração
Esquema de tratamento preferencial do adulto	Doxiciclina	100 mg	12/12 H	42 dias
	+			
	Rifampicina	300 mg	12/12 H	42 dias
	Doxiciclina	1-2 mg/Kg/dose	12/12 H	42 dias
Esquema de tratamento preferencial de crianças de 8 a 14 anos	+			
	Rifampicina	7,5-10 mg/Kg/dose	12/12 H	42 dias
Esquema de tratamento preferencial de crianças menores de 8 anos¹	SMZ-TMP	4 mg/Kg/dose (do TMP)	12/12 H	42 dias
	+			
	Rifampicina	7,5-10 mg/Kg/dose	12/12 H	42 dias
	ou			
	Estreptomicina ²	30/mg/Kg/dose	24 H	21 dias
	ou			
Esquema de tratamento preferencial de gestante e nutrízes	Gentamicina ²	5 mg/Kg/dose	24 H	10 dias
	Rifampicina	300 mg	12/12 H	42 dias
	+			
	SMZ-TMP ³	800+160mg	12/12 H	42 dias
	ou			
	Estearato de Eritromicina	500 mg	6/6 H	42 dias
Esquema alternativo para adultos com intolerância/alergia a rifampicina e para tratamento de profissional infectado pela vacina RB51	Doxicilina	100 mg	12/12 H	42 dias
	+			
	Estreptomicina ²	1 grama	24 H	14 dias
	ou			
	Gentamicina ²	160 mg	24 H	14 dias

FIGURA 07 – ESQUEMAS ESTABELECIDOS PARA TRATAMENTO DA BRUCELOSE HUMANA EM SANTA CATARINA.



O **protocolo do estado do Paraná (2015)** indica como primeira escolha o esquema doxiciclina-gentamicina (Figura 08).

Doença		Esquema	Tempo
Brucelose não complicada em adulto ou > 30 kg	1ª escolha	Doxiciclina 100 mg, 12/12 h + Gentamicina 5 mg/kg	42 dias 7 dias
	Alternativa	Doxiciclina 100 mg, 12/12 h + Rifampicina 300 mg, 12/12 h	42 dias 42 dias
Brucelose não complicada em criança ≤ 7 anos ou < 30 kg		SMX/TMP 40/8 mg/kg, 12/12 h + Gentamicina 5 mg/kg	42 dias 7 dias
Brucelose em gestante*		SMX/TMP 40/8 mg/kg, 12/12 h + Gentamicina 5 mg/kg	42 dias 7 dias
Espondilodiscite		Doxiciclina 100 mg, 12/12 h + Gentamicina 5 mg/kg + Rifampicina 300 mg, 12/12 h	56 dias 14 dias 56 dias
Neurobrucelose		Doxiciclina 100 mg, 12/12 h + SMX/TMP 100/20 mg/kg, 3 a 4x ao dia + Rifampicina 300 mg, 12/12 h	56 dias
Endocardite**		Doxiciclina 100 mg, 12/12 h + Gentamicina 5 mg/kg + Rifampicina 300 mg, 12/12 h	56 dias 7 dias 56 dias

FIGURA 08 - ESQUEMAS ESTABELECIDOS NO PROTOCOLO DO ESTADO DO PARANÁ

4.2. Análise de Impacto Orçamentário

Diante a necessidade de ampliação de uso dos medicamentos rifampicina, doxiciclina e estreptomicina no SUS e, respaldada pela Nota Técnica Conjunta nº 01/2016/CGAFME/DAF/SCTIE/MS e CGDT/DEVIT/SVS/MS, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou uma estimativa de custo para inclusão da indicação de tratamento da brucelose humana nas próximas aquisições do Ministério da Saúde. Para tal estimativa, tomou-se por base o ano de 2015, quando os casos notificados foram 646 (Figura 01). Os custos de tratamento por paciente foram estimados com base na última compra do Ministério da Saúde e, os preços pagos na última compra estão descritos no quadro 4.

QUADRO 04: PREÇO PAGO PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE NA ÚLTIMA COMPRA

Medicamento	Quantidade média por tratamento*	Custo unitário
Doxiciclina 100mg comprimido	84	R\$ 0,24
Sulfato de estreptomicina 1g pó para solução injetável*	14	R\$ 1,44
Rifampicina 300 mg cápsula	84	R\$ 0,34



Considerou-se o seguinte esquema posológico: Doxiciclina 100 mg 2x ao dia por 42 dias (6 semanas); rifampicina 300 mg 2x ao dia por 42 dias (6 semanas) ; estreptomina 1g 1x ao dia por 14 dias.

Como existem dois esquemas de tratamento em avaliação (doxiciclina + rifampicina e doxiciclina + estreptomina) e estes possuem diferentes custos, foram realizados dois cenários de impacto orçamentário. O primeiro considera que todos pacientes seriam tratados com o esquema doxiciclina + rifampicina, enquanto que o segundo considera o tratamento de doxiciclina + estreptomina. O quadro 5 expõe os custos de tratamento por paciente e impacto orçamentário com cada dos esquemas.

QUADRO 05: ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO NO TRATAMENTO DE BRUCELOSE HUMANA

Esquema de tratamento	Custo de tratamento por paciente	Estimativa de pacientes por ano	Impacto orçamentário anual	Impacto orçamentário para próximos 3 anos
Doxiciclina + Rifampicina	R\$ 48,72	646	R\$ 31.473,12	R\$ 94.419,36
Doxiciclina + Sulfato de estreptomina	R\$ 40,32	646	R\$ 26.046,72	R\$ 78.140,16

Portanto, o impacto orçamentário da ampliação de uso dos tratamentos analisados para a brucelose humana será entre R\$ 26.046,72 e R\$ 31.473,12 por ano, dependendo da percentagem de pacientes que seguirá cada um dos esquemas de tratamento analisados. Estes valores representam um aumento de 2,9% a 3,5% nos valores gastos na última compra feita pelo Ministério da Saúde, em que foram gastos R\$ 887.544,00, conforme apresenta o quadro 6 abaixo.

QUADRO 06: VALOR GASTO NA ÚLTIMA COMPRA REALIZADA PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE

Medicamento	Última aquisição	Valor unitário	Custo Total
DOXICICLINA 100MG COMPRIMIDO	42.000	R\$ 0,24	R\$ 10.080,00
SULFATO DE ESTREPTOMICINA 1G PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL	171.600	R\$ 1,44	R\$ 247.104,00
RIFAMPICINA 300 MG CÁPSULA	1.854.000	R\$ 0,34	R\$ 630.360,00
Total			R\$ 887.544,00



Ressalta-se que o número de notificações da doença vem aumentando ao longo dos anos, portanto, o impacto orçamentário pode estar subestimado. Em um cenário hipotético, considerando uma projeção de 933 casos notificados no ano de 2016ⁱⁱ (piores cenário), poderá haver um aumento de até 4,2% a 5,1% nos valores gastos na última compra feita pelo Ministério da Saúde.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Assim, tomando por base os resultados das revisões sistemáticas apresentadas, há evidências que fundamentem o uso dos medicamentos avaliados para tratamento da brucelose humana. Deste modo, sugere-se que inicialmente seja recomendada a ampliação de uso dos seguintes medicamentos que já estão incluídos na Rename, para tratamento da brucelose humana:

(i) doxiciclina 100mg comprimido; (ii) sulfato de estreptomicina 1g pó para solução injetável; (iii) rifampicina 300mg cápsula; e (iv) rifampicina 20mg/mL suspensão oral.

Para melhor orientação de uso destes medicamentos, definição de condutas para o diagnóstico e tratamento de subgrupos populacionais e diferentes manifestações da doença, recomenda-se a elaboração de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Brucelose Humana.

6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Conforme as evidências apresentadas e posterior discussão na plenária, a recomendação para esquema de tratamento é doxiciclina + estreptomicina, como primeira escolha terapêutica, considerando as menores taxas de recidivas; e doxiciclina + rifampicina, como segunda escolha de tratamento, conforme avaliação clínica do paciente e acesso aos serviços de saúde.

Diante o exposto, os membros da CONITEC, presentes na 52ª reunião ordinária, realizada nos dias 1 e 2 de fevereiro de 2017, deliberaram por unanimidade recomendar a

ⁱⁱ A projeção foi realizada calculando-se a média de casos notificados até o mês de setembro de 2016 e multiplicando-se por 12 meses.



ampliação de uso dos medicamentos doxiciclina, estreptomicina e rifampicina para tratamento de brucelose humana.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 236/2017

7. DECISÃO

PORTARIA Nº 13, DE 13 DE MARÇO DE 2017

Torna pública a decisão de ampliar o uso dos medicamentos doxiciclina, estreptomicina e rifampicina para tratamento da brucelose humana no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica ampliado o uso dos medicamentos doxiciclina, estreptomicina e rifampicina para tratamento da brucelose humana no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

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

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



8. REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. Acesso em Setembro de 2016. Disponível em:

<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_infecciosas_parasitaria_guia_bolso.pdf>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2012. Acesso em Setembro de 2016. Disponível em:

<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistematica.pdf>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de diretrizes clínicas. Acesso em Agosto de 2016. Disponível em:

<http://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/Relatorio_Diretrizes_CP_04_2016.pdf>

BRASIL. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Disponível em:

< <http://sinan.saude.gov.br/>>. Acesso em 24 de novembro de 2016.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. Treatment of brucellosis infection, 2012. Acesso em Setembro de 2016. Disponível em:

<<http://www.cdc.gov/brucellosis/treatment/>>

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. Transmission of brucellosis infection, 2012. Acesso em Setembro de 2016. Disponível em:

<<http://www.cdc.gov/brucellosis/transmission/index.html>>

DEL POZO, Julián Solís García; SOLERA, Javier. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials in the treatment of human brucellosis. *PLoS one*, 2012, vol. 7, n.2, e32090.



GERMANO P M L, GERMANO M I S. Higiene e vigilância sanitária de alimentos; qualidade das matérias primas, doenças transmitidas por alimentos, treinamento de recursos humanos. 5 edição revista e atualizada. Barueri, São Paulo: Editora Manole, 2015.

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Superintendência de Vigilância em Saúde. Protocolo de manejo clínico e vigilância em saúde para brucelose humana no Estado do Paraná, 2015. Acesso em Setembro de 2016. Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/Protocolo_Brucelose100316.pdf>

SANTA CATARINA. Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina. Protocolo Estadual de Manejo Clínico de Brucelose Humana, 2012. Acesso em Setembro de 2016. Disponível em: <http://dive.sc.gov.br/conteudos/zoonoses/publicacoes/Protocolo_Clinico_de_Brucelose_Humana.pdf>

SKALSKY, K, et al. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*, vol.336, n.7646, p.701-704, 2008.

World Health Organization. Joint FAO-WHO Expert Committee on Brucellosis. Sixth Report. Anonymous. World Health Organization Technical Report Series 740:1-132. Geneva, 1986.

World Health Organization. Brucellosis in humans and animals, 2006. Acesso em Setembro de 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/csr/resources/publications/Brucellosis.pdf>>

YOUSEFI-NOORAIE, R, et al. "Antibiotics for treating human brucellosis." *The Cochrane Library*, 2012.