



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos
Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos

NOTA TÉCNICA CONUNTA Nº 9/2023-CGAFME/DAF/SECTICS/MS E CGZV/DEDT/SVSA/MS

Informação técnica sobre a substituição do medicamento Doxiciclina, dosagem 100 mg, injetável pelo medicamento Doxiciclina, dosagem 100 mg, comprimido solúvel, destinado ao Programa de Vigilância e Controle da Febre Maculosa.

1. **DA DEMANDA**

1.1. Trata-se de esclarecimento técnico sobre a substituição do medicamento Doxiciclina, dosagem 100 mg, injetável pelo medicamento Doxiciclina, dosagem 100 mg, comprimido solúvel, destinado ao Programa de Vigilância e Controle da Febre Maculosa.

1.2. O medicamento Doxiciclina faz parte do elenco do Componente Estratégico da Assistência farmacêutica da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - Renome para o tratamento da Febre Maculosa.

2. **DA ANÁLISE**

2.1. **Características epidemiológicas da doença**

2.1.1. A febre maculosa (FM) é uma zoonose causada por bactérias do gênero *Rickettsia*, transmitidas por meio de picadas de carrapatos infectados. No Brasil, a principal FM, causada pela espécie *Rickettsia rickettsii*, é a febre maculosa brasileira (FMB), considerada a mais grave e que, quando não tratada adequadamente e em tempo oportuno, pode levar à morte.

2.1.2. A FMB é uma doença sistêmica grave, tem período de incubação de 2-14 dias (média de 7 dias), com início súbito e agudo, e sinais e sintomas inespecíficos durante seus estágios iniciais - febre alta, cefaleia, mialgia, mal-estar generalizado, náuseas e vômitos. O sinal clínico mais importante é o exantema, que aparece geralmente entre o 3º e 5º dia da doença, entretanto, pode não se manifestar em alguns pacientes, dificultando a suspeita clínica.

2.1.3. Para os casos graves, as principais complicações são: necrose periférica, hemorragias, insuficiência renal, convulsões, infecções secundárias, coma e, em consequência, a alta letalidade. O número de óbitos pode chegar a 80% dos casos sem tratamento.

2.1.4. No Brasil duas espécies de riquetsias estão associadas a quadros clínicos da FM. *Rickettsia rickettsii* produz a doença grave registrada no norte do estado do Paraná e nos Estados da Região Sudeste. Enquanto *Rickettsia* sp. cepa Mata Atlântica, tem sido registrada em ambientes de Mata Atlântica, produzindo quadros clínicos menos graves, apresentando febre, linfadenopatia e a escara de inoculação (lesão no local onde o carrapato ficou aderido).

2.1.5. Os principais vetores e reservatórios são os carrapatos do gênero *Amblyomma*, tais como *A. sculptum* (= *A. cajennense*), *A. aureolatum* e *A. ovale*. Entretanto, potencialmente, qualquer espécie de carrapato pode ser reservatório, como por exemplo, o carrapato do cão, *Rhipicephalus sanguineus*.

2.1.6. A doença, no Brasil, acomete principalmente a população economicamente ativa (20-49 anos), sendo mais frequente em homens, que relataram a exposição a carrapatos, animais domésticos e/ou silvestres ou que frequentaram ambiente de mata, rio ou cachoeira. Cabe destacar que 10% dos registros da doença são em crianças menores de 9 anos de idade.

2.2. Número de casos de Febre Maculosa registrados no Brasil, nos últimos 5 anos

2.2.1. Foi utilizado um período de 5 anos, de 2018 a 2022, uma vez que, em virtude da pandemia, ocorreu redução de quase 50% do número de casos notificados para a doença nos anos de 2020 e 2021.

2.2.2. No Brasil, entre os anos de 2018 a 2022, foram notificados 18.200 casos suspeitos de FM, com média de 3.640 casos notificados anualmente. Dos casos notificados, 25,3% (4.606/18.200) ocorreram em crianças menores de 10 anos e 26,8% (4.870/18.200) tinham mais de 10 anos e foram hospitalizados.

2.2.3. O sucesso do tratamento, com consequente redução da letalidade potencialmente associada à FM, está diretamente relacionado à precocidade de sua introdução e à especificidade do antimicrobiano prescrito. As evidências clínicas, microbiológicas e epidemiológicas estabelecem que a Doxiciclina é o antimicrobiano de escolha para terapêutica de todos os casos suspeitos de infecção pela *Rickettsia rickettsii* e de outras riquetsioses, independentemente da faixa etária e da gravidade da doença.

2.3. Pacientes que serão atendidos

2.3.1. O tratamento para FM deve ser iniciado em todos os casos suspeitos. Conforme o tratamento preconizado, em média, necessita-se de 20 comprimidos para um tratamento.

2.4. Tratamento preconizado

2.4.1. Considerando o potencial de letalidade da FM e frente às evidências científicas sob a eficácia do uso da Doxiciclina para tratamento de riquetsioses, o Ministério da Saúde recomenda como droga de primeira escolha para o tratamento de pacientes com sinais e sintomas clínicos da FM este fármaco. A posologia para adultos e crianças encontra-se detalhada abaixo:

2.4.1.1. DOXICICLINA (INJETÁVEL)

Adulto

- 100 mg de 12 em 12 horas, por via endovenosa, a depender da gravidade do caso, devendo ser mantido por 3 dias após o término da febre. Sempre que possível a doxiciclina deve ser priorizada.

Tratamento recomendado de FM com Doxiciclina, dosagem 100 mg, solução injetável - Em média o tratamento de um paciente tem a duração de dez dias, o que demandaria o uso médio de 20 frascos de Doxiciclina 100mg, Solução Injetável por tratamento.

Criança

- Para crianças com peso inferior a 45 kg, a dose recomendada é 2,2 mg/kg de 12 em 12 hora, por via endovenosa, a depender da gravidade do caso, devendo ser mantido por 3 dias após o término da febre. Sempre que possível seu uso deve ser priorizado.

2.4.1.2. DOXICICLINA (COMPRIMIDOS)

Adulto

- 100 mg de 12 em 12 horas, por via oral, a depender da gravidade do caso, devendo ser mantido por 3 dias após o término da febre. Sempre que possível a doxiciclina deve ser priorizada.

Criança

- Para crianças com peso inferior a 45 kg, a dose recomendada é 2,2 mg/kg de 12 em 12 hora, por via oral, a depender da gravidade do caso, devendo ser mantido por 3 dias após o termino da febre. Sempre que possível seu uso deve ser priorizado.

Obs. Devido a curta duração do tratamento e a dosagem baixa empregada, os efeitos colaterais, como o risco de coloração dental, não devem ser considerados.

2.5. Características Farmacológicas

2.5.1. Propriedades Farmacodinâmicas

2.5.1.1. A Doxiciclina é primariamente bacteriostática e acredita-se que exerça sua ação antimicrobiana pela inibição da síntese proteica. A Doxiciclina é ativa contra uma ampla variedade de microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos, incluindo a *Rickettsia*.

2.6. Propriedades Farmacocinéticas

2.6.1. Injetável

2.6.1.1. As tetraciclina são prontamente absorvidas e ligam-se às proteínas plasmáticas em graus variados.

2.6.1.2. Eles são concentrados pelo fígado na bile e excretados na urina e nas fezes em altas concentrações e em uma forma biologicamente ativa.

2.6.1.3. Após uma dose única de 100 mg administrada em uma concentração de 0,4 mg/mL em uma infusão de uma hora, voluntários adultos normais atingiram um pico médio de 2,5 mcg/mL, enquanto 200 mg de uma concentração de 0,4 mg/mL administrados em duas horas atingiram uma média de pico de 3,6 mcg/mL.

2.6.1.4. A excreção de doxiciclina pelos rins é de cerca de 40%/72 horas em indivíduos com função normal (depuração de creatinina de cerca de 75 mL/min). Essa porcentagem de excreção pode cair até 1-5%/72 horas em indivíduos com insuficiência renal grave (depuração de creatinina abaixo de 10 mL/min). Estudos não demonstraram diferença significativa na meia-vida sérica da Doxiciclina (intervalo de 18 a 22 horas) em indivíduos com função renal normal e gravemente prejudicada.

2.6.2. Comprimidos solúveis

2.6.2.1. As tetraciclina são prontamente absorvidas e se ligam em grau variável às proteínas plasmáticas. São concentradas pelo fígado na bile e excretadas na urina e fezes em altas concentrações sob a forma biologicamente ativa. A Doxiciclina é praticamente toda absorvida após a administração oral. Os estudos realizados até o momento indicam que a absorção da Doxiciclina, ao contrário de outras tetraciclina, não é acentuadamente influenciada pela ingestão de alimentos ou leite.

2.6.2.2. Após a administração de 200 mg de Doxiciclina a voluntários adultos sadios, o pico médio dos níveis séricos foi de 2,6 mcg/mL após 2 horas, diminuindo para 1,45 mcg/mL em 24 horas. A excreção renal de Doxiciclina é de aproximadamente 40% após 72 horas em indivíduos com a função renal normal (*clearance* de creatinina em cerca de 75 mL/min). Esta porcentagem de excreção pode ser reduzida para um intervalo tão baixo como 1-5% após 72 horas em indivíduos com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina inferior a 10 mL/min). Os estudos não demonstraram diferença significativa na meia-vida sérica da Doxiciclina (em um intervalo de 18 a 22 horas) em indivíduos com função renal normal e com insuficiência renal grave.

2.7. Substituição da Doxiciclina, dosagem 100 mg, solução injetável pela Doxiciclina, dosagem 100 mg, comprimido solúvel

2.7.1. A Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos/DAF/SECTICS/MS (CGAFME) tentou a aquisição do medicamento Doxiciclina, dosagem 100 mg, solução injetável, por meio da Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS/OMS, que informou da impossibilidade de seguir com o processo aquisitivo devido a descontinuidade da Doxiciclina 100mg na apresentação de solução injetável pelo único fornecedor mundial elegível. Dessa forma, o Ministério da Saúde identificou como alternativa ao tratamento o medicamento Doxiciclina, dosagem 100 mg, comprimido solúvel, medicamento já disponibilizado pela CGAFME para atendimento de tratamento da sífilis, o que garante a disponibilidade imediata para o tratamento para FM.

3. DOCUMENTOS NORTEADORES

- 3.1. Guia de Vigilância em Saúde, 5ª ed., 2021: [Guia de Vigilância em Saúde \(GVS\) - 5ª edição](#)
- 3.2. Febre Maculosa - Aspectos epidemiológicos, clínicos e ambientais, 1ª ed, 2022: [Febre Maculosa - Aspectos epidemiológicos, clínicos e ambientais, 1ª ed, 2022](#)

4. CONCLUSÃO

4.1. Devido a indisponibilidade do antimicrobiano Doxiciclina 100mg injetável, preconizado para atendimento de pacientes com febre maculosa, este Ministério fará a distribuição do medicamento Doxiciclina, dosagem 100 mg, comprimido solúvel por ser uma alternativa para ajuste de dosagem em crianças e pacientes com menos de 45 kg. Ressalta-se que a disponibilização de tal medicamento não trará prejuízos à eficácia e segurança do tratamento.

Atenciosamente,

LUIZ HENRIQUE COSTA

Coordenador-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos - CGAFME/DAF/SECTICS/MS

FRANCISCO EDILSON FERREIRA DE LIMA JÚNIOR

Coordenador-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial

De acordo,

MARCO AURÉLIO PEREIRA

Diretor do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos - DAF/SECTICS/MS

ALDA MARIA DA CRUZ

Diretora do Departamento de Doenças Transmissíveis



Documento assinado eletronicamente por **Luiz Henrique Costa, Coordenador(a)-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos**, em 25/05/2023, às 18:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marco Aurelio Pereira, Diretor(a) do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**, em 29/05/2023, às 16:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Francisco Edilson Ferreira de Lima Junior, Coordenador(a)-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial**, em 30/05/2023, às 12:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alda Maria da Cruz, Diretor(a) do Departamento de Doenças Transmissíveis**, em 03/06/2023, às 16:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0033757922** e o código CRC **4F9F101F**.

Referência: Processo nº 25000.031276/2021-01

SEI nº 0033757922

Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial - CGZV
SRTV 702, Via W5 Norte - Bairro Asa Norte, Brasília/DF, CEP 70723-040
Site - saude.gov.br