



# RELATÓRIO PARA SOCIEDADE

informações sobre recomendações de incorporação  
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

FLUCITOSINA PARA O TRATAMENTO DE  
PACIENTES COM MENINGITE CRIPTOCÓCICA E  
DEMAIS FORMAS DE NEUROCRYPTOCOCOSE



2021 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 do Ministério da Saúde.

## **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde - CGGTS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias - CITEC

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](mailto:conitec@saude.gov.br)

## **Elaboração do relatório**

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

## **Elaboração do texto**

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Odete Amaral da Silva

## **Revisão técnica**

Andrea Brígida de Souza

Bruna Cabral de Pina Viana

Élida Lúcia Carvalho Martins

Getulio Cassemiro de Souza Júnior

José Octávio Beutel

Marina Ongaratto Fauth

Patrícia Mandetta Gandara

Tatiane Araújo Costa

## **Layout e diagramação**

Leo Galvão

## **Supervisão**

Clementina Corah Lucas Prado – Coordenadora-Geral CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/MS



Este documento é uma versão resumida do relatório técnico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec e foi elaborado numa linguagem simples, de fácil compreensão, para estimular a participação da sociedade no processo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) que antecede a incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos, produtos e procedimentos utilizados no SUS.

As recomendações da Comissão são submetidas à consulta pública pelo prazo de 20 dias. Após analisar as contribuições recebidas na consulta pública, a Conitec emite a recomendação final, que pode ser a favor ou contra a incorporação, exclusão ou alteração da tecnologia analisada.

A recomendação final é, então, encaminhada ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde - SCTIE/MS, que decide sobre quais tecnologias em saúde serão disponibilizadas no SUS.

Para saber mais sobre a Conitec, acesse:

[conitec.gov.br](http://conitec.gov.br)



# FLUCITOSINA PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM MENINGITE CRIPTOCÓCICA E DEMAIS FORMAS DE NEUROCRYPTOCOCOSE

## O que é a meningite criptocócica?

A meningite criptocócica é uma das infecções oportunistas (infecções provocadas por microorganismos que, geralmente, não provocam doenças em pessoas com o sistema imunológico saudável) mais importantes no mundo e a causa mais comum de meningite em pessoas que vivem com HIV, contribuindo de modo significativo para a mortalidade desses indivíduos. A ocorrência em outros tipos de pacientes imunocomprometidos também é preocupação mundial. Além disso, a criptococose tem sido relatada em pessoas aparentemente sem comprometimento imunológico.

Trata-se de uma meningite ou meningoencefalite aguda ou subaguda causada pelo *Cryptococcus*, que é um gênero de fungo encontrado no meio ambiente em todo o mundo. A meningite por fungos não é contagiosa e a transmissão acontece por meio da inalação de fungos causadores da criptococose, os quais podem se manter alojados nos pulmões sem manifestação até que a doença se desenvolva.

Há duas formas de apresentação possíveis: como criptococose oportunista, causada predominantemente por *Cryptococcus neoformans* da variante *neoformans*, sen-



do comum em todo o mundo e relacionada a condições de deficiência do sistema imunológico; ou como criptococose primária, causada principalmente por *Cryptococcus neoformans* da variante *gattii*, que é endêmica em áreas tropicais e subtropicais e pode afetar indivíduos sem comprometimento do sistema imunológico, ou seja, indivíduos imunocompetentes, sobretudo crianças e jovens saudáveis.

No Brasil, estima-se que a meningite criptocócica ocorra como primeira manifestação oportunista em cerca de 4,4% dos casos de Aids e que o número de casos existentes da criptococose associada à doença esteja entre 8% e 12% na região Sudeste. Já nas regiões Norte e Nordeste predominam casos de criptococose em indivíduos imunocompetentes (indivíduos com resposta imunológica normal), comportando-se como endemia regional. Ademais, considera-se que a mortalidade por criptococose seja de aproximadamente 10% nos países desenvolvidos, chegando a 43% nos países em desenvolvimento.

As manifestações da doença variam de acordo com a situação imunológica do paciente. Em indivíduos com comprometimento imunológico, a inflamação do cérebro e das meninges é aguda, com diversos sinais como dor de cabeça, febre, demência progressiva e confusão mental. Em indivíduos cujo sistema imunológico funciona adequadamente, os sintomas mais comuns são dor

de cabeça, febre, vômitos, alterações visuais e rigidez de nuca. Também são comuns outros sinais neurológicos, a exemplo de comprometimento de coordenação motora, rebaixamento do nível de consciência, distúrbios da linguagem. Além disso, pode ocorrer evolução do quadro clínico para torpor ou coma e para sequelas, sendo mais frequentes a diminuição da capacidade mental, redução da acuidade visual, paralisia permanente dos nervos cranianos e hidrocefalia.

## **Como os pacientes com meningite criptocócica são tratados no SUS?**

Segundo o Guia de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, o tratamento da meningite criptocócica deve considerar o estado imunológico do paciente e a disponibilidade de medicamentos, sendo possível adotar diferentes esquemas terapêuticos.

O tratamento é dividido em três fases (indução, consolidação e manutenção) e o Guia preconiza a utilização de anfotericina B, flucitosina, fluconazol e itraconazol para tratamento medicamentoso de pacientes com meningite criptocócica e outras formas de criptococose. Contudo, a flucitosina não se encontra incorporada ao SUS.



## Medicamento analisado: flucitosina

A solicitação de análise da proposta de reincorporação de flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite críptocócica e demais formas de neurocríptococose no SUS foi demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS), tendo em vista a recomendação do uso do medicamento no tratamento de meningite críptocócica pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e a inclusão de flucitosina na Lista de Medicamentos Essenciais da OMS (LME), na apresentação farmacêutica de cápsula de 250 mg.

O Guia de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde orienta o uso de flucitosina em esquemas terapêuticos de tratamento da meningite críptocócica, mas atualmente o medicamento não possui registro na Anvisa e não está incorporado ao SUS, conforme a versão de 2020 da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename). A flucitosina já integrou a Rename para tratamento de algumas infecções por fungos, entretanto, foram registradas resistências importantes, fazendo com que a terapia com o medicamento fosse abandonada.

Além disso, o surgimento de composto antifúngicos com eficácia e segurança superiores à flucitosina motivou a retirada do mercado brasileiro nos anos 1990 e, consequentemente, sua exclusão da Rename em 2006. Contudo, sabe-se que o uso de flucitosina em associação com

anfotericina B apresenta efeito farmacológico eficaz em infecções fúngicas graves causadas por *Cryptococcus neoformans*, como a meningite criptocócica.

A flucitosina na apresentação cápsula de 250 mg e 500mg é indicada apenas no tratamento de infecções fúngicas graves, tais como infecção generalizada do corpo, inflamação de membrana cardíaca e infecções do sistema urinário causadas por cepas sensíveis de *Candida*, meningite e infecções pulmonares causadas por *Cryptococcus*.

O medicamento é contraindicado para indivíduos com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos seus componentes. Além disso, deve ser administrado com extrema cautela em pacientes com insuficiência renal, depressão de medula óssea e gestantes.

Em indivíduos HIV-positivos com meningite criptocócica, a análise de evidências clínicas aponta que o uso de anfotericina B e flucitosina (por duas semanas) apresentou uma redução de 34% no risco de morte em dez semanas quando comparado ao uso de tratamento exclusivo de anfotericina B, já a associação anfotericina B e flucitosina (por uma semana) representou uma redução de 55% no risco de morte, quando comparada indiretamente ao tratamento apenas com anfotericina B. A associação foi classificada como o esquema terapêutico mais eficaz e seguro. Desse modo, conclui-se que a inclusão de flucitosina (por uma ou duas semanas) ao tratamento com anfotericina B



para meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose apresenta-se mais eficaz que o tratamento somente com anfotericina B.

Quanto à segurança, a redução de glóbulos brancos no sangue (do tipo neutrófilos) foi mais frequente com anfotericina B e flucitosina (duas semanas) do que anfotericina B em uso exclusivo. Por outro lado, não foi observada diferença estatisticamente significativa nos demais desfechos de segurança. Na avaliação da certeza da evidência, os desfechos “mortalidade em dez semanas” e “reações adversas graves” foram classificados como baixa certeza, e “atividade fungicida inicial” como moderada.

No que diz respeito à avaliação econômica, o esquema anfotericina B e flucitosina durante uma semana foi o mais vantajoso no tratamento da meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, pois apresenta maior eficácia e menor custo do que a terapia de duas semanas, representando uma economia de R\$ 80.650,41 por morte evitada.

A incorporação de flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose no SUS, entre 2021 e 2025, considerando o esquema anfotericina B e flucitosina (duas semanas) terá um impacto orçamentário de R\$ 30.474.801,28 no primeiro ano, chegando a R\$ 150.876.190,08 ao final

de cinco anos. Já o esquema de uma semana apresentará um gasto de R\$ 9.590.140,49 no primeiro ano e de R\$ 47.479.353,39 ao longo de cinco anos. Em cenários alternativos, com preços menores, anfotericina B e flucitosina (duas semanas) representarão um impacto adicional acumulado nos cinco anos (2021 a 2025) de R\$ 205.329,60, e o esquema com duração de uma semana um impacto orçamentário de R\$ 26.655.998,67.

## Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a incorporação no SUS de flucitosina para tratamento da meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose. Esse tema foi discutido durante a 95ª reunião ordinária da Comissão, realizada no dia 03 de março de 2021. Na ocasião, o Plenário considerou que a flucitosina, associada à anfotericina B, possui eficácia superior e segurança semelhante ao tratamento apenas com anfotericina B.

O assunto está disponível na consulta pública nº 16, durante 20 dias, no período de 18/03/2021 a 06/04/2021, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Para participar com experiências ou opiniões, ou com contribuições técnico-científicas clique [aqui](#).

Clique [aqui](#) para ler o relatório técnico de recomendação da Conitec.