



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis
Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial

NOTA TÉCNICA Nº 97/2022-CGZV/DEIDT/SVS/MS

Disponibilização da doxiciclina 100mg, solução injetável, utilizada no tratamento da febre maculosa brasileira no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), distribuídos pelo Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF), nos anos de 2022 e 2023.

1. **OBJETIVO**

1.1. A presente Nota Técnica tem por objetivo:

- Informar aos entes federados acerca da disponibilização do medicamento para o ano 2022;
- Informar acerca do abastecimento do medicamento para atendimento à Vigilância Epidemiológica da Febre Maculosa (doxiciclina 100mg, solução injetável), disponibilizada pelo Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CESAF) e incluída desde 2014 na *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – Rename*.

1.2. Considerando a autonomia e governança dos estados e do Distrito Federal, cabe a estes a avaliação quanto à disponibilização dos medicamentos.

2. **CONTEXTUALIZAÇÃO**

2.1. A febre maculosa (FM) é uma zoonose causada por bactérias do gênero *Rickettsia*, transmitidas por meio de picadas de carrapatos infectados. No Brasil, a febre maculosa brasileira (FMB), causada pela *Rickettsia rickettsii*, pode apresentar uma clínica grave e quando não tratada adequadamente e em tempo oportuno, pode levar à morte.^{1, 2}

2.2. A FMB é uma doença sistêmica grave, cujo período de incubação varia de 2 a 14 dias (média de 7 dias), com início súbito e agudo e com sinais e sintomas inespecíficos durante seus estágios iniciais - febre alta, cefaleia, mialgia, mal-estar generalizado, náuseas e vômitos. O sinal clínico mais evidente 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.¹⁻³

2.3. Para os casos graves, as principais complicações são: insuficiência renal, convulsões, infecções secundárias e coma.^{1,4,5} A letalidade pode chegar a 80% dos casos, quando não tratadas em tempo oportuno.⁶

2.4. O tratamento específico (doxiciclina), deve ser iniciado nos primeiros cinco dias do início dos sintomas, uma vez que a eficácia do tratamento diminui drasticamente após o quinto dia do início dos sintomas.⁷⁻¹⁰

2.5. 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*, independentemente da faixa etária e da gravidade da doença. A terapêutica é empregada rotineiramente por um período de sete dias, devendo ser mantida por três dias após o término da febre.¹¹⁻¹³

2.6. O Ministério da Saúde recomenda que, a utilização da doxiciclina 100mg para o tratamento da FM em adultos, deve ser administrada de 12 em 12 horas, por via oral ou endovenosa, a depender da gravidade do caso, devendo ser mantida por 3 dias após o término da febre. Sempre que possível, a doxiciclina deve ser priorizada. Para crianças com peso inferior a 45 kg, a dose recomendada é de 2,2 mg/kg, de 12 em 12 horas, por via oral ou endovenosa, a depender da gravidade do caso, devendo ser mantida por 3 dias após o término da febre.¹⁴⁻¹⁸

3. **CENÁRIO DE ABASTECIMENTO**

3.1. Ao longo dos últimos anos, o fornecimento da doxiciclina 100mg (solução injetável) para o tratamento da febre maculosa não foi possível devido à dificuldade de aquisição.

3.2. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CESAF) destina-se à garantia do acesso a medicamentos e insumos, para prevenção, diagnóstico, tratamento e controle de doenças e agravos específicos, contemplados em programas estratégicos de saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde.

3.3. A Doxiciclina injetável está elencada na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) desde 2014, cabendo ao Ministério da Saúde, por meio do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica, seu financiamento, aquisição e distribuição aos estados e Distrito Federal, cabendo a esses o recebimento, armazenamento e a distribuição aos municípios.

3.4. O referido medicamento não possui registro sanitário ativo/vigente no Brasil, razão pela qual este item vem tentando ser adquirido pelo Ministério da Saúde via processo de importação.

3.5. Desde 2016, no entanto, os processos de importação para o item, tem registrado sucessivos fracassos o que resultou na indisponibilidade da oferta deste medicamento à Rede Pública de Saúde.

3.6. Este ano, 2022, a aquisição da doxiciclina 100mg (solução injetável) foi possível, porém com quantitativo inferior ao previsto para a média anual de casos hospitalizados, não contemplando esse total de casos, nem o estoque estratégico.

4. ORIENTAÇÕES PARA SUBSÍDIO AO PROCESSO DE PROGRAMAÇÃO

4.1. Diante disso, a distribuição do referido medicamento deverá contemplar as UFs da Região Sudeste e Paraná, onde é registrado o maior número de óbitos de FMB, sendo a pauta programada trimestralmente.

4.2. Para o processo de programação das pautas, é necessário o envio da Planilha de Prestação de Contas (UFs da Região Sudeste e Paraná), de forma consolidada, **conforme o modelo já amplamente utilizado do relatório de dispensação de medicamentos**. Sempre referente aos meses condizentes a pauta anterior ao envio (Quadro 1).

PAUTA	PRAZO MÁXIMO DE ENVIO DE ESPELHO DE ESTOQUE	AUTORIZAÇÃO DO ENVIO DA PAUTA PELO MS	PERÍODO DE ATENDIMENTO DA PAUTA DE DISTRIBUIÇÃO	PRAZO MÁXIMO PARA PRESTAÇÃO DE INFORMAÇÕES AO MS
1º Trimestre	Sem envio	1ª quinzena de setembro de 2022	Outubro a dezembro de 2022	1ª quinzena de janeiro de 2023
2º Trimestre	05 de dezembro de 2023	2ª quinzena de dezembro de 2023	Janeiro a março de 2023	1ª quinzena de abril de 2023
3º Trimestre	05 de março de 2023	2ª quinzena de março de 2023	Abril a junho de 2023	1ª quinzena de julho de 2023
4º Trimestre	05 de junho de 2023	2ª quinzena de junho de 2023	Julho a setembro de 2023	1ª quinzena de outubro de 2023

*Em dezembro não haverá envio de espelho de estoque por se tratar da primeira pauta de distribuição do medicamento

4.3. O período para REVISÃO DA PAUTA antecede a autorização de envio e pretende oportunizar a complementação ou supressão de quantitativos programados em virtude de fato imprevisto, a exemplo do aumento ou diminuição importante de números de casos.

4.4. As demais UFs, diante da possibilidade da ocorrência de um caso grave, irão receber o quantitativo mínimo para garantir seu tratamento. Para a liberação, o serviço de saúde deverá justificar o uso à SES e ao MS, com o envio das informações abaixo:

- Relatório contendo resumo do caso;
- Prescrição médica com assinatura, data e CRM legíveis;
- Anexo da ficha de notificação individual do SINAN-Febre Maculosa devidamente preenchida e legível;

4.5. Todas as UFs, deverão preencher o formulário para registro de dispensação/utilização da Doxiciclina 100mg (solução injetável) na plataforma RedCap, disponível no link: https://redcap.link/doxiciclina_injetavel, tendo em mãos os dados da instituição dispensadora, do prescritor, do paciente, do medicamento dispensado/total utilizado e da ficha de notificação do SINAN. Caso, na data do registro não tenha finalizado o tratamento, anotar o código gerado pelo RedCap para cada paciente (Figura 1), retornar ao formulário clicando em "Returning?" (Figura 2) e "Continue the survey" (Figura 3), inserindo o código no campo e clicando posteriormente em "Submit your Return Code" (Figura 4), conforme figuras abaixo, complementando com o total de ampolas utilizadas.

Figura 1

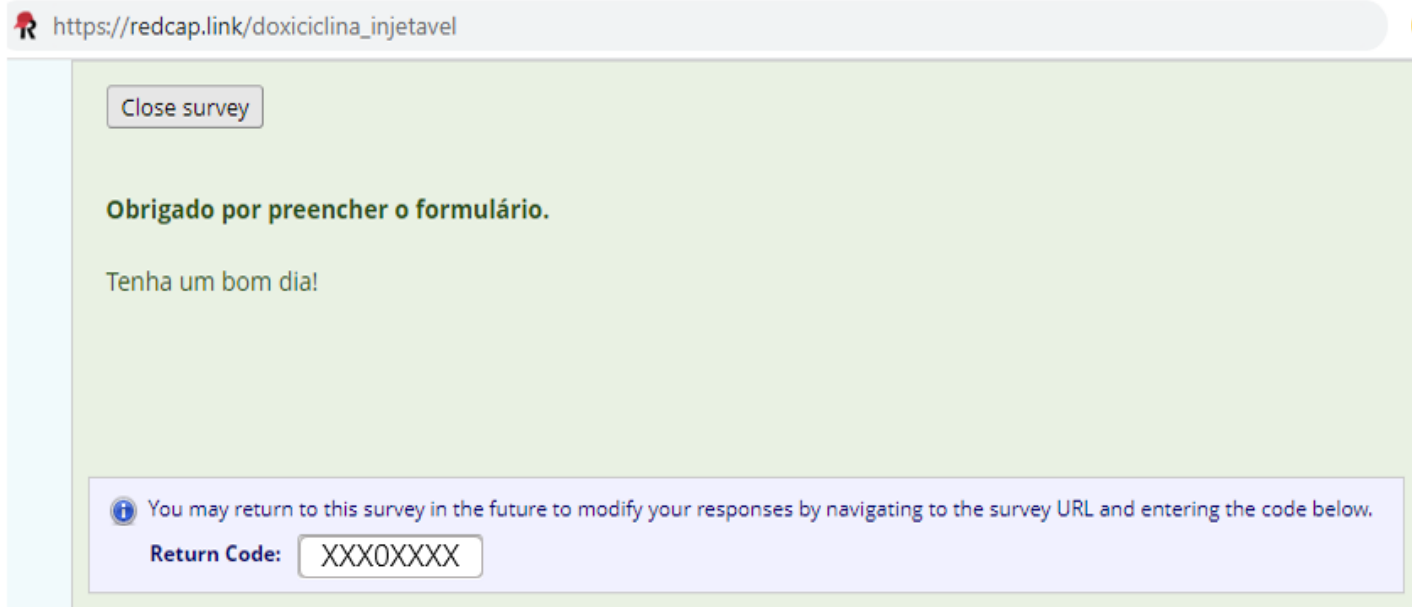


Figura 2

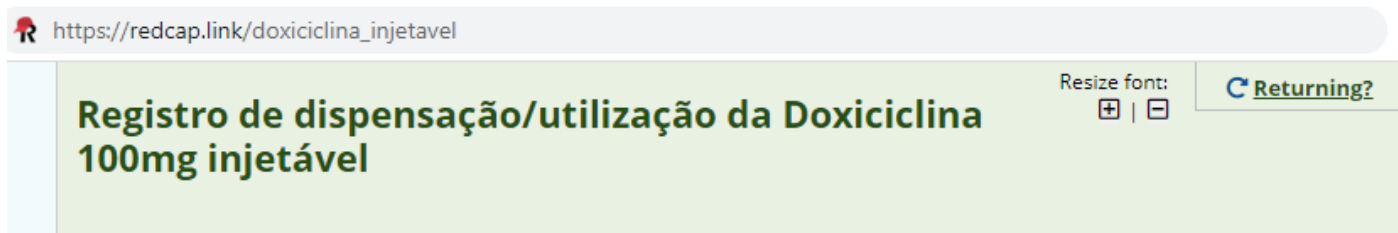


Figura 3

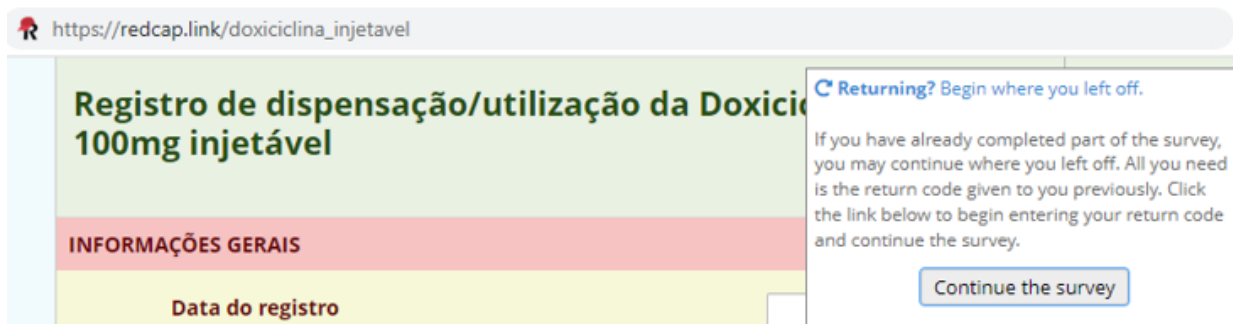
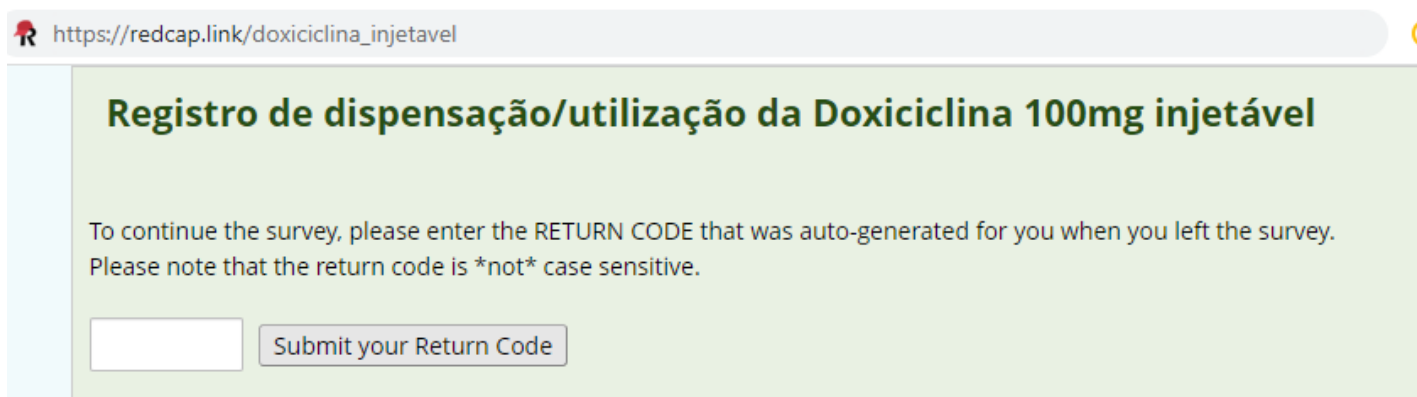


Figura 4



4.6. O registro de dispensação/utilização está contemplado nas ações de monitoramento do uso da Doxiciclina 100mg (solução injetável).

5. CRITÉRIOS PARA UTILIZAÇÃO DA DOXICICLINA 100MG (SOLUÇÃO INJETÁVEL; USO PARENTERAL)

5.1. Considerando-se que o tratamento antimicrobiano preconizado, precoce e oportuno deva ser iniciado para todo paciente com suspeita de febre maculosa, é importante ressaltar que, a despeito da disponibilização da apresentação injetável da doxiciclina, idealmente, todo caso suspeito seja tratado nos primeiros dias de sintomas, antes do surgimento de complicações clínicas e alterações laboratoriais significativas. Em tais condições, o tratamento poderá ser feito em regime ambulatorial e, portanto, será possível a utilização da doxiciclina por via oral. Ressalte-se, entretanto, que pacientes cujos tratamentos estejam sendo, inicialmente, conduzidos ambulatorialmente deverão ser orientados e monitorados diariamente para detecção do surgimento de possíveis sinais clínicos de agravamento, os quais, quando presentes, deverão subsidiar provável indicação de hospitalização.

5.2. Em geral serão passíveis de tratamento com doxiciclina injetável:

5.3. Indivíduos que apresentem febre de início súbito, cefaleia, mialgia e que tenha relatado história de picada de carrapatos e/ou contato com animais domésticos e/ou silvestres e/ou ter frequentado área sabidamente de transmissão de febre maculosa, nos últimos 15 dias e tenham sido obrigatoriamente hospitalizados por um ou mais dos critérios abaixo:

- Apresentem ou evoluam com disfunções orgânicas clínicas e/ou laboratoriais – incluindo-se trombocitopenia, icterícia, alterações hemodinâmicas, cardíacas, renais e/ou neurológicas – compatíveis com formas graves de febre maculosa; e/ou
- Apresentem ou evoluam com manifestações hemorrágicas; e/ou
- Não apresentem condições clínicas e/ou funcionais – incluindo presença de vômitos e/ou diarreia - para utilização de doxiciclina por via oral; e/ou
- Apresentem piora clínica em vigência do tratamento com doxiciclina por via oral.

5.4. Pacientes que tenham sido inicialmente tratados com doxiciclina por via parenteral em regime hospitalar e que apresentem evolução clínica e laboratorial favorável e, a critério médico rigoroso, condições de alta hospitalar, poderão ter a conclusão do restante do tratamento antimicrobiano específico ambulatorialmente com doxiciclina por via oral.

5.5. Para eventuais esclarecimentos, as mensagens deverão ser enviadas aos seguintes e-mails: nucleoendemias@saude.gov.br e gtoedores@saude.gov.br.

Atenciosamente,

MARCELO YOSHITO WADA

Coordenador-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial - CGZV/DEIDT/SVS/MS

SIDNEY RICHARDSON DE ARAÚJO COSTA RORIZ

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

De acordo,

CÁSSIA DE FÁTIMA RANGEL FERNANDES

Diretora do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis - DEIDT/SVS/MS

EDIANE DE ASSIS BASTOS

Diretora do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos - DAF/SCTIE/MS

Referências:

1. Angerami RN, Resende MR, Feltrin AF, Katz G, Nascimento EM, Stucchi RS, et al. Brazilian spotted fever: a case series from an endemic area in Southeastern Brazil: clinical aspects. *Ann N Y Acad Sci.*, v. 1078, p. 252–4, 2006.
2. de Lemos ER, Alvarenga FB, Cintra ML, Ramos MC, Paddock CD, et al. Spotted fever in Brazil: a seroepidemiological study and description of clinical cases in an endemic area in the state of Sao Paulo. *Am J Trop Med Hyg.* v. 65, n. 4, p. 329–34, 2001.
3. Sexton DJ, Walker DH. Spotted fever group rickettsioses. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editores. *Tropical infectious diseases: principles, pathogens, and practice.* Philadelphia: Churchill Livingstone. 2006; p. 539-47.
4. Kirkland KB, Wilkinson WE, Sexton DJ. Therapeutic delay and mortality in cases of Rocky Mountain spotted fever. *Clinic Infectious Diseases.* v. 20, n. 5, p. 1118-1121, 1995.
5. Monteiro KJL, Rozental T, Lemos ERS. Diagnóstico diferencial entre a Febre Maculosa Brasileira e o Dengue no contexto das doenças febris agudas. *Rev Patol Trop.* v. 43, n. 3, p. 241–50, 2014.
6. Del Fiol FS, Junqueira FM, Rocha MCP, Toledo MI, Barberato Fo S. A febre maculosa no Brasil. *Rev Panam Salud Publica.* 2010; 27(6):461-6.
7. Holman RC, Paddock CD, Curns AT, Krebs JW, McQuiston JH, Childs JE. Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain spotted fever: evidence for superiority of tetracyclines for therapy. *J Infect Dis.*, v. 184, n. 11, p. 1437–44, 2001.
8. Hattwick MA, Retailliau H, O'Brien RJ, Slutsker M, Fontaine RE, Hanson B. Fatal Rocky Mountain spotted fever. *JAMA.*, v. 240, n. 14, p. 1499–503, 1978.

9. Dalton MJ, Clarke MJ, Holman RC, et al. National surveillance for Rocky Mountain spotted fever, 1981--1992: epidemiologic summary and evaluation of risk factors for fatal outcome. *Am J Trop Med Hyg.*, v. 52, n. 5, p. 405-13, 1995.
10. A Ivarez-Hernandez G, Murillo-Benitez C, Candia-Plata MC, Moro M. Clinical profile and predictors of fatal Rocky Mountain spotted fever in children from Sonora, Mexico. *Pediatr Infect Dis J.*, v. 34, n. 2, p. 125-30, 2015.
11. Chapman, A. S. *et al.* Tickborne Rickettsial Diseases Working Group, 2006. Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain Spotted Fever, Ehrlichioses, and Anaplasmosis - United States. A Practical Guide for Physicians and Other Health-Care and Public Health Professionals. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR): Recommendations and Reports, Atlanta, v. 55, n. RR04, p. 1-27, 2006.
12. Macdougall, C. Protein synthesis inhibitors and miscellaneous antibacterial agents. *In*: Brunton, L. L.; Hilal-Dandan, R.; Knollmann, B. C. Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2006. Cap. 46. p. 1055-1067.
13. Sexton, D. J.; McClain, M. T. Treatment of Rocky mountain spotted fever. Chloramphenicol: Drug information. [S. l.]: UpToDate, 2012.
14. Cale, D. F.; McCarthy, M. W. Treatment of Rocky Mountain spotted fever in children. *Annals of Pharmacotherapy*, [s. l.], v. 31, n. 4, p. 492-494, 1997.
15. Center for Disease Control and Prevention. Consequences of Delayed Diagnosis of Rocky Mountain Spotted Fever in Children - West Virginia, Michigan, Tennessee, and Oklahoma, May-July 2000. Morbidity and Mortality Weekly Report, Washington, DC, v. 49, n. 39, p. 885-888, 2000.
16. Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports, Atlanta, v. 58, n. RR-11, p. 13-16, 2009.
17. Purvis, J. J.; Edwards, M. S. Doxycycline use for rickettsial disease in pediatric patients. *Pediatric Infectious Disease Journal*, Oxford, v. 19, n. 9, p. 871-874, 2000.
18. Woods, C. R. Rocky Mountain spotted fever in children. *Pediatric Clinics of North America*, [S. l.], v. 60, n. 2, p. 455-470, 2013.



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Yoshito Wada, Coordenador(a)-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial**, em 02/09/2022, às 10:03, 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 **Sidney Richardson de Araújo Costa Roriz, Coordenador(a)-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos**, em 02/09/2022, às 10:10, 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 **Ediane de Assis Bastos, Diretor(a) do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**, em 02/09/2022, às 14:15, 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 **Cássia de Fátima Rangel Fernandes, Diretor(a) do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis**, em 04/09/2022, às 14:18, 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](#).



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 **0029017249** e o código CRC **4D9709E1**.