

Clindamicina 300 mg associada com
rifampicina 300 mg para o tratamento
de hidradenite supurativa moderada

Março/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

Clindamicina 300 mg associada a
rifampicina 300 mg para o tratamento
de hidradenite supurativa moderada



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 da evidências.....	18
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Medicamento potencial para o tratamento da hidradenite supurativa moderada.....	28
Quadro 2. Estratégias de busca de evidências em base de dados.	36
Quadro 3. Características dos estudos incluídos.	37
Quadro 4. Avaliação da qualidade das séries de caso.	39
Quadro 5. Avaliação da qualidade da revisão sistemática.	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tratamento para hidradenite supurativa	10
Tabela 2. Medicamentos disponíveis no Brasil contendo clindamicina oral ou rifampicina.	15
Tabela 3. Pergunta estruturada para elaboração do relatório.....	16
Tabela 4. Estimativa do numero de indivíduos com Hidradenite supurativa a serem tratados com clindamicina 1% tópica de acordo com a classificação de Hurley.	Erro! Indicador não definido.

SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	2
2.	APRESENTAÇÃO.....	4
3.	RESUMO EXECUTIVO	5
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	6
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	6
4.2	Tratamento recomendado	9
5.	A TECNOLOGIA	12
5.1	Descrição.....	12
5.2	Ficha técnica.....	12
5.3	Preço dos medicamentos disponíveis no Brasil	15
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	16
6.1	Busca por Evidências	16
6.2	Evidência Clínica	19
6.3	Análise de Impacto Orçamentário	24
6.4	Avaliação por outras agências de ATS	27
6.5	Monitoramento do horizonte tecnológico.....	27
6.6	Considerações gerais	28
7.	REFERÊNCIAS.....	31
8.	ANEXO I	36
9.	ANEXO II	37
10.	ANEXO III	39

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/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório foi elaborado como parte da condução de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de hidradenite supurativa e tem por objetivo avaliar a eficácia, segurança e impacto orçamentário da associação de medicamentos clindamicina 300 mg com rifampicina 300 mg para tratamento da hidradenite supurativa moderada, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: cloridrato de clindamicina 300 mg (Clindamin - C®; Dalacin C® e cloridrato de clindamicina); rifampicina 300 mg (Rifaldin®; Furp-Rifampicina e rifampicina)

Indicação: Hidradenite supurativa moderada ou classificação Hurley II

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 clindamicina oral associado à rifampicina oral é seguro, eficaz e custo-efetivo para o tratamento da hidradenite supurativa moderada?

Evidências científicas: Foram identificados sete séries de casos e uma revisão sistemática que avaliaram a eficácia da associação de clindamicina e rifampicina no tratamento de HS moderada. Os resultados gerais são promissores, com taxas de melhora relatadas em cinco estudos entre 56 e 82%. Em relação a redução de nódulos e abscessos não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos clindamicina sozinha e em associação com rifampicina, enquanto a diminuição do número de túneis e redução do tamanho médio de abscessos e túneis de drenagem foi estatisticamente mais elevada no grupo tratado com clindamicina. Apenas um estudo avaliou a qualidade de vida do paciente, no qual o escore em cada dimensão avaliada foi significativamente melhorado após o tratamento com clindamicina e rifampicina. Há de se ponderar as limitações relacionadas ao delineamento dos estudos.

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 moderada, o impacto do fornecimento de clindamicina e rifampicina para tratamento da HS moderada seria em torno de 85 milhões no primeiro ano.

Experiência internacional: Não foi encontrada nenhuma avaliação da clindamicina em associação com rifampicina 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 recomendou o

adalimumabe apenas se a doença não estiver respondendo a outros tratamentos convencionais (antibióticos tópicos e orais).

Monitoramento do horizonte tecnológico: Não foram detectados medicamentos não biológicos para o tratamento da doença no estágio de desenvolvimento clínico considerado na análise. Apontou-se um medicamento potencial para o tratamento da hidradenite supurativa moderada, o anticorpo monoclonal secuquinumabe.

Considerações: A evidência do uso de clindamicina oral associado à rifampicina oral é baseado em sete séries de casos e uma revisão sistemática. Apesar da fragilidade do delineamento e da qualidade destes estudos, os resultados gerais são promissores, com taxas de melhora relatadas entre 56 e 82%. 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.

4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A hidradenite supurativa (HS) ou acne inversa (AI) 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 recorrentes 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, na fase pré-menstrual, mas melhora com a gravidez e desaparece após a menopausa. 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, o 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 a 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 (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 3:1. 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 HS 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% vs. 0,30%; $P = 0,06$), mas essa proporção (feminino / masculino) aumenta com o envelhecimento: <40 anos 0,46% versus 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 fases iniciais (Hurley I e II) 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			
Tratamento 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. Para tratamento de lesões superficiais na HS é recomendado o uso da clindamicina tópica. 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 remissente 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

A clindamicina é um antibiótico semissintético, produzido pela substituição do grupo 7(R) -hidroxi de um derivado da lincomicina, pelo grupo 7(S) -cloro. Atua inibindo a síntese proteica bacteriana por ligação às subunidades ribossômicas 50S bacterianas. A depender da concentração, pode ser bacteriostático ou bactericida (30). A rifampicina é um antibiótico semissintético produzido a partir de *Streptomyces mediterranei*. Possui amplo espectro antibacteriano, incluindo atividade contra várias formas de *Mycobacterium*. Em organismos suscetíveis, inibe a síntese de RNA bacteriano por se ligar fortemente à subunidade beta da RNA polimerase dependente de DNA, impedindo a ligação da enzima ao DNA e, assim, bloqueando a iniciação da transcrição de RNA (31).

5.2 Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: cloridrato de clindamicina 300 mg; rifampicina 300 mg

Nome comercial: cloridrato de clindamicina (Clindamin - C®; Dalacin C® e cloridrato de clindamicina); rifampicina (Rifaldin®; Furp-Rifampicina e rifampicina)

Apresentação: cápsula contendo 300 mg de cloridrato de clindamicina base e cápsula contendo 300 mg de rifampicina

Fabricante: Sanofi-Aventis Farmacêutica LTDA; Fundação Para o Remédio Popular – FURP; Comando do Exército

Indicação aprovada na Anvisa: O cloridrato de clindamicina cápsulas é indicado no tratamento das infecções causadas por bactérias anaeróbicas susceptíveis, por cepas susceptíveis de bactérias aeróbias Gram-positivas como estreptococos, estafilococos e pneumococos, tais como (32):

- Infecções do trato respiratório superior, incluindo amigdalite, faringite, sinusite, otite média;
- Infecções do trato respiratório inferior, incluindo bronquite e pneumonia;
- Infecções da pele e partes moles, incluindo acne, furúnculos, celulite, impetigo, abscessos e feridas infeccionadas.
- Infecções ósseas e infecções das articulações, incluindo osteomielite aguda ou crônica e artrite séptica;

- Infecções dentárias, incluindo abscessos periodontais, periodontite, gengivite e abscessos periapicais;
- Infecções da pelve e do trato genital feminino, tais como endometrite, abscessos tubo-ovarianos não gonocócicos, celulite pélvica, infecção vaginal pós-cirúrgica, salpingite e doença inflamatória pélvica (DIP), quando associado a um antibiótico apropriado de espectro Gram-negativo aeróbico.

A rifampicina é indicada para tratamento das infecções causadas por germes sensíveis à droga (33).

Indicação proposta pelo demandante: associação de clindamicina 300 mg com rifampicina 300 mg para tratamento da HS moderada.

Posologia e Forma de Administração: A combinação de clindamicina 300 mg e rifampicina 300 mg, administrados duas vezes ao dia por via oral, durante 10 semanas.

Patente: US5104875

Klaus Jurgen, Joachim Seydel, "Combination preparations containing rifampicin and thioacetazon." U.S. Patent US5104875, issued August, 1973.

Contraindicações: O cloridrato de clindamicina é contraindicado a pacientes que já apresentaram hipersensibilidade à clindamicina ou à lincomicina ou a qualquer componente da fórmula. A rifampicina está contraindicado a pacientes com história de hipersensibilidade a qualquer rifampicina e quando administrado simultaneamente com a combinação de saquinavir/ritonavir.

Precauções: Reações de hipersensibilidade graves, incluindo reações cutâneas graves, como reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), e pustulose exantemática aguda generalizada (PEAG) têm sido relatados em pacientes recebendo terapia com clindamicina. Colite pseudomembranosa foi relatada em associação a quase todos agentes antibacterianos, inclusive clindamicina, e pode variar, em gravidade, de leve até risco de morte. Portanto, é importante considerar esse diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia subsequente à administração de agentes antibacterianos. Durante terapia prolongada, devem ser realizados testes periódicos de função hepática e renal. Diarreia associada a *Clostridium difficile* (CDAD) foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, inclusive clindamicina, podendo variar em gravidade de diarreia leve a colite fatal. Não é necessária a redução da dose em pacientes com doença renal e hepática. Entretanto, determinações periódicas de enzimas hepáticas devem ser realizadas durante o tratamento com cloridrato de clindamicina de pacientes com doença hepática grave. A clindamicina deve ser utilizada na gravidez apenas se

claramente necessária. Devido aos potenciais efeitos adversos da clindamicina em neonatos, clindamicina não deve ser utilizada em mulheres que estão amamentando. Não é necessário o ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal e hepática. A rifampicina possui propriedades indutoras de enzimas que podem aumentar o metabolismo dos substratos endógenos, incluindo hormônios adrenais, hormônios tireoidianos e vitamina D. Relatos isolados têm associado exacerbação de porfiria com a administração de rifampicina como resultado da indução da delta-amino-levulínico-ácido-sintetase. O fármaco pode causar uma coloração avermelhada na urina, suor, escarro e lágrimas e o paciente deve ser alertado sobre este fato. Lentes de contato gelatinosas têm sido manchadas permanentemente.



5.3 Preço dos medicamentos disponíveis no Brasil

Tabela 2. Medicamentos disponíveis no Brasil contendo clindamicina oral ou rifampicina.

PRINCÍPIO ATIVO	LABORATÓRIO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	TIPO	Preço			
					PF 0%	PMVG 0% &	SIASG	BPS
rifampicina	Sanofi-Aventis Farmacêutica LTDA	RIFALDIN	300 mg cap gel ct bl al plas inc x 6	Similar	R\$ 10,75	R\$ 8,58	R\$ 13,80	R\$ 12,84 ¹
rifampicina	Fundação Para o Remédio Popular - FURP	FURP-RIFAMPICINA	20 mg/ml sus or cx 50 fr vd amb x 50 ml (emb hosp)	Genérico	R\$ 168,00	R\$ 134,13	**	**
rifampicina	Fundação Para o Remédio Popular - FURP	FURP-RIFAMPICINA	300 mg cap gel dura cx 50 bl al plas inc x 10 (emb hosp)	Novo (Referência)	R\$ 158,41	R\$ 126,47	**	**
rifampicina	Comando do Exército	RIFAMPICINA	300 mg cap gel dura cx 50 env al poliet x 10	Novo (Referência)	R\$ 520,15	R\$ 415,29	**	**
cloridrato de clindamicina	EMS S/A	cloridrato de clindamicina	300 mg cap gel dura ct bl al plas leit x 16	Genérico	R\$ 40,65	R\$ 32,45	**	**
cloridrato de clindamicina	Laboratório Teuto Brasileiro S/A	Clindamin - C	300 mg cap gel dura ct bl al plas inc x 16	Similar	R\$ 49,59	R\$ 39,59	**	**
cloridrato de clindamicina	Laboratório Teuto Brasileiro S/A	cloridrato de clindamicina	300 mg cap gel dura ct bl al plas inc x 320(emb hosp)	Genérico	R\$ 816,55	R\$ 651,93	**	**
cloridrato de clindamicina	Laboratório Teuto Brasileiro S/A	cloridrato de clindamicina	300 mg cap gel dura ct bl al plas inc x 16	Genérico	R\$ 40,84	R\$ 32,61	**	**
cloridrato de clindamicina	Laboratórios Pfizer LTDA	DALACIN C	300 mg cap gel dura ct bl al plas inc x 16	Novo (Referência)	R\$ 77,23	R\$ 61,66		**
cloridrato de clindamicina monoidratado	Wyeth Indústria Farmacêutica LTDA	DALACIN C	300 mg cap dura ct bl al plas trans x 16	Novo (Referência)	R\$ 77,23	R\$ 61,66	**	**
cloridrato de clindamicina	Germed Farmaceutica LTDA	cloridrato de clindamicina	300 mg cap gel dura ct bl al plas leit x 16	Genérico	R\$ 40,31	R\$ 32,18	**	**
cloridrato de clindamicina	União Química Farmacêutica Nacional S/A	cloridrato de clindamicina	300 mg cap gel dura ct bl al plas inc x 16		R\$ 50,18	R\$ 40,06	R\$ 12,48 ²	R\$ 10,56

Fonte: CMED/ANVISA e Banco de Preços em Saúde. ² R\$ 2,14 a cápsula de rifampicina (data da compra: 07/10/2017; Fornecedor: Dupatri Hospitalar Comercio, Importacao E Exportacao LTDA); ² menor valor de compra de 2018: R\$ 0,79 a cápsula (data da compra: 11/12/2018; Fornecedor: União Química Farmacêutica Nacional SA); ** 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]. AL: alumínio; BPS: Banco de Preços em Saúde; CP: cápsula; CT: cartucho; MG: miligramas; PLAS: plástico; inc: incolor; plas: plástico; emb frac: embalagem fracionada; emb hosp.: embalagem hospitalar; 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; SACH: sachê; TOP: tópic.



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da clindamicina 300 mg combinada com rifampicina 300 mg, para o tratamento de hidradenite supurativa moderada, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Busca por Evidências

Com base na pergunta PICO estruturada na tabela abaixo, os estudos foram selecionados dentre os publicados nas bases de dados Medline (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Embase, Lilacs, Cochrane Library, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e Tripdatabase. Busca manual de estudos foi realizada nas referências dos estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade. Para a busca na base de dados PubMed e Embase utilizou-se termos descritores MeSH (*Medical Subject Headings*) e, na Lilacs, os termos Decs (descritores em Ciências da Saúde) combinados com palavras textuais com o objetivo de aumentar a sensibilidade da busca. Nas outras bases foram inseridos os termos *hidradenitis supurativa* e *acne inversa* em combinação com as palavras chave relacionadas ao tratamento. As estratégias de pesquisa detalhadas estão descritas no ANEXO I.

Tabela 3. Pergunta estruturada para elaboração do relatório.

População	Pacientes com hidradenite supurativa moderada
Intervenção (tecnologia)	Clindamicina 300 mg associado a rifampicina 300 mg
Comparação	Qualquer comparador
Desfechos (Outcomes)	Avaliação global do participante VAS, Dor VAS, Contagem de nódulos e abscessos, Avaliação global do médico VAS e efeitos adversos
Tipo de estudo	Revisão sistemática, Ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais

A partir da construção do PICO foi estruturada a seguinte pergunta de pesquisa:

Pergunta: O uso da clindamicina 300 mg associado a rifampicina 300 mg é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com hidradenite supurativa moderada?

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos artigos originais independente do desenho, sem restrição de data de publicação ou linguagem, que tivessem descrito a eficácia da combinação da clindamicina 300 mg com a rifampicina na mesma dosagem para o tratamento HS. Foram excluídos os estudos



envolvendo participantes não-humanos, estudos com menos de dez participantes no braço da terapia combinada, pois estudos com amostras pequenas apresentam maior chance de viés de publicação (34).

Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

Para avaliação da qualidade dos estudos foram utilizadas ferramentas específicas de acordo com o desenho do estudos encontrados, elaboradas pelo *The National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) (35) e para a revisão sistemática a ferramenta *Risk of Bias in Systematic Reviews* (ROBIS) (36).

Análise quantitativa

O software *Comprehensive Meta-Analysis*® v.2.2.048 foi utilizado para realizar uma metanálise do grupo contendo todos os braços utilizando tratamento combinado de clindamicina e rifampicina para uma estimativa da taxa de eficácia combinada para vários subgrupos de estudos.

Apresentação das evidências

Foram recuperados 267 títulos nas bases de dados pesquisadas. Após exclusão de duplicatas e leitura de títulos e resumos, foram selecionados 31 artigos para leitura na íntegra, sendo oito incluídos na análise (Figura 1). As características dos estudos incluídos estão descritas no ANEXO II.

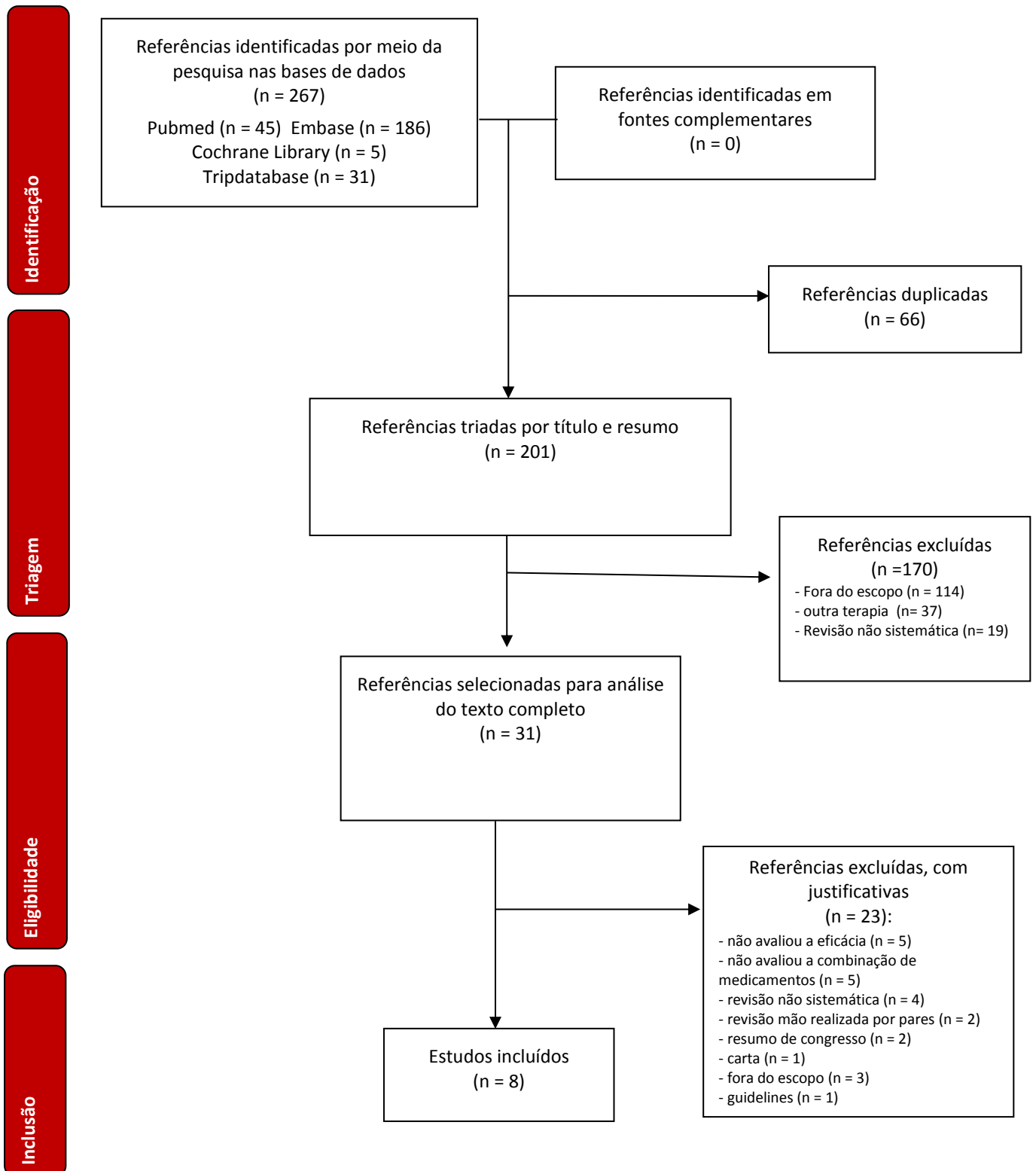


Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências



6.2 Evidência Clínica

Dentre as referências, foi identificada a revisão sistemática (RS) de Rambhatla et. al. (2012), (37) que avaliou a eficácia de diversos tratamentos para HS, incluindo a associação clindamicina-rifampicina em três séries de casos abertos envolvendo um total de 118/177 pacientes (38–40). Posteriormente à publicação desta revisão, foram encontrados outras quatro séries de casos que avaliaram esta combinação de antibióticos (41–44).

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: (i) gravidade da doença, avaliada com o escore de Sartorius (10) antes e após o tratamento; (ii) número de exacerbações durante o período de tratamento; (iii) avaliação da dor e (iii) redução de nódulos, abscessos e túneis de drenagem (v) melhora clínica acordo com a descrição do estudo; (vi) qualidade de vida e (vii) eventos adversos. A qualidade metodológica destes estudos foi avaliada utilizando a ferramenta de Avaliação de Qualidade para Série de Casos (da NHLBI), e a RS foi avaliada utilizando a ferramenta *Risk of Bias in Systematic Reviews* (ROBIS) (36), conforme descrito no ANEXO III.

- **Gravidade da doença avaliada pelo escore de Sartorius**

Gener et al. (39) descreveram clinicamente 116 pacientes que receberam uma combinação de clindamicina sistêmica (300 mg duas vezes ao dia) e rifampicina (600 mg ao dia). Os autores relataram que, entre 70 pacientes que retornaram para a semana de avaliação final, a atividade da doença, avaliada pelo escore de Sartorius (11), diminuiu de forma significativa após o tratamento, com um escore mediano de Sartorius de 14,5 comparado com 29 antes do tratamento ($P < .001$). Oito pacientes (11%) apresentaram remissão completa (escore de Sartorius = 0). Um paciente não demonstrou melhora e a gravidade do HS aumentou em dois pacientes. Uma das limitações principais deste estudo é a perda de seguimento de 40% dos 116 pacientes que iniciaram o estudo. A maioria dos pacientes foram classificados como Hurley 1 e 2.

Um estudo prospectivo não comparativo com 23 pacientes avaliou a eficácia e a tolerabilidade da combinação de clindamicina oral (600 mg por dia) e rifampicina (600 mg por dia) por 10 semanas no tratamento de HS. Os 20 pacientes que completaram a terapia de 10 semanas apresentaram uma pontuação média Sartorius de 132,05 (intervalo 28,00-298,05) no início do tratamento e 71,50 no final, o que corresponde a uma redução média significativa de 45,85%. Os autores consideraram como respondedores os 17 pacientes que obtiveram melhora



do escore Sartorius maior que 25%, correspondendo a 85% dos pacientes que completaram o tratamento (45).

- **Número de exacerbações durante o período de tratamento**

No estudo de Bettoli et al. o número médio de exacerbações oriundas da avaliação de 23 pacientes com HS, foi de 6,00 (variação de 1,00 a 20,00) no início do tratamento e de 2,40 (variação de 0 a 10,00) após o tratamento, correspondendo a uma redução média significativa de 60% ($p = 0,0091$) (45).

- **Avaliação da dor**

No estudo de Gener et al., envolvendo a avaliação de 70 indivíduos com HS, o escore máximo de dor foi avaliado pelo paciente, com uma escala numérica de 0 a 10. A mediana da pontuação máxima dor era 7 (IQR = 3) antes do tratamento comparado com 3 (IQR = 5) após o tratamento ($p < 0,001$) (39).

Caposiena et al. avaliou o escore de dor de 60 pacientes, por Escala Visual Analógica. A dor VAS ($P = 0,038$) mostrou uma diminuição estatisticamente maior no grupo tratado apenas com clindamicina do que no grupo recebendo clindamicina + rifampicina. No entanto, a resposta à antibioticoterapia foi significativamente maior nos pacientes em Hurley I e II do que em Hurley III ($P < 0,001$) e nas IHS4 leve e moderada do que grave ($P = 0,02$), independentemente do grupo a que pertenciam (44).

- **Redução de nódulos, abscessos e túneis de drenagem**

No estudo de Caposiena et al., foi observada uma maior redução de nódulos e abscessos do que a contagem de túneis de drenagem ($P < 0,001$) nos grupos tratados com clindamicina sozinha e em associação com rifampicina. No grupo recebendo clindamicina + rifampicina, o número de nódulos e abscessos diminuiu em 53,7% e 67,4%, respectivamente, enquanto o número de túneis de drenagem diminuiu apenas 14,8%. No grupo tratado apenas com clindamicina, foi observado uma redução de 46,7% no número de nódulos, 68,1% dos abscessos e 38,8% dos túneis de drenagem. A redução da contagem dos nódulos ($P = 0,517$) e abscessos ($P = 0,938$) não foi estatisticamente diferente entre os dois grupos, enquanto a diminuição do número de túneis foi estatisticamente mais elevada no grupo tratado com clindamicina ($P = 0,002$). Além disso, a redução do tamanho médio de abscessos e túneis de drenagem foi também maior no grupo de tratamento com clindamicina isolada (44).



- **Qualidade de vida**

Gener e colaboradores avaliou a qualidade de vida do paciente usando uma ferramenta específica para a doença da pele, o questionário Skindex-France (25). Apenas 29 de 70 pacientes preencheram o questionário. O escore de cada dimensão: emoção (71 no início do tratamento para 49 após o tratamento); sintomas (58 para 34) e função (57 para 33), foi significativamente melhorado após o tratamento (39).

- **Melhora clínica**

Mendonça e Griffiths conduziram uma revisão retrospectiva de prontuários de um Centro de Dermatologia do Reino Unido entre os anos de 1998 e 2003 e identificou 14 pacientes que receberam o tratamento combinado com clindamicina (300 mg) e rifampicina (300 mg) duas vezes ao dia por 10 semanas (38). Dos 14 pacientes, 10 (71%) obtiveram remissão completa com 1 a 4 anos de acompanhamento. No entanto, os autores não relataram os parâmetros para melhora clínica.

O estudo de van der Zee e colaboradores objetivou avaliar retrospectivamente 47 pacientes com diagnóstico de HS tratados com clindamicina oral combinada com rifampicina em diferentes regimes de tratamento. A maioria dos pacientes foram classificados como Hurley 2 (58,8%) e Hurley 3 (29,4%). Por análise de intenção de tratar, 28 dos 34 pacientes (82,4%) responderam ao tratamento, 12 (35,3%) apresentaram melhora parcial e 16 (47,1%) remissão total. Os pacientes sem resposta foram predominantemente pacientes com doença grave. Melhora parcial foi definida como menos de 75% de melhora clínica desde o início, enquanto a remissão total foi definida como eliminação total ou pelo menos melhora em mais de 75%. Eles também estudaram a duração da terapia dupla e não houve diferença nos resultados entre os pacientes tratados por 10 semanas ou mais em comparação com os pacientes que foram tratados por menos de 10 semanas (40).

Dessinioti e colaboradores realizaram um estudo prospectivo com um ano de acompanhamento, envolvendo 23 pacientes com HS, tratados com clindamicina oral 600 mg e rifampicina 600 mg, visando avaliar eficácia, segurança e taxa de recaída desta terapia. Após 12 semanas de tratamento com antibiótico combinado, a resposta clínica (definida por uma melhora de pelo menos 50% em relação ao valor basal) foi observada em 19 pacientes (73%; 14/14 mulheres e 5/8 homens). Não haviam dados os 4 pacientes restantes (42). A maioria dos pacientes foram classificados como Hurley estágio II (62%) ou estágio III (23%) da doença



inflamatória, enquanto quatro pacientes (15%) como Hurley estágio I. Dos 17 pacientes acompanhados por 1 ano, 10 (59%) tiveram recidiva da doença após uma média de 4,2 meses.

Um pequeno estudo retrospectivo, com apenas 11 pacientes, avaliou a eficácia da clindamicina e rifampicina 300 mg duas vezes ao dia no tratamento da HS. Ao final de 10 semanas de tratamento, 7 dos 11 pacientes (63,6%) relataram melhora clínica. Três pacientes obtiveram pontuação clara, mínima ou leve no escore Avaliação Global do Médico após o término da terapia (43).

Caposiena et al. avaliou a eficácia da clindamicina oral versus clindamicina mais rifampicina em 60 pacientes com HS grave e moderada a grave, classificados de acordo com os escores IHS4 e Hurley. Os 60 pacientes foram divididos em dois grupos de 30 pacientes cada (Grupo A recebendo clindamicina + rifampicina e Grupo B tratados apenas com clindamicina) e retrospectivamente estudados. Após 8 semanas de tratamento, os antibióticos foram semelhantes nos dois grupos ($P = 0,598$): 17/30 pacientes (56,7%) no recebendo clindamicina + rifampicina e 19/30 (63,3%) no Grupo B atingiram o resultado primário de uma resposta clínica de acordo com HiSCR, ou seja, uma redução de $> 50\%$ na contagem de lesão inflamatória (soma de abscessos e nódulos inflamatórios) e nenhum aumento abscessos ou fístulas na HS quando comparados com os valores basais (44).

Foi realizada uma metanálise com todos os braços dos estudos que avaliaram a melhora clínica, para estimar de forma sumarizada, a eficácia da combinação de clindamicina e rifampicina no tratamento da HS. A eficácia geral, definida com melhora clínica de menor ou maior grau, da associação destes antibióticos foi de 67,5% (Intervalo de Confiança IC: 58,1-75,7%).

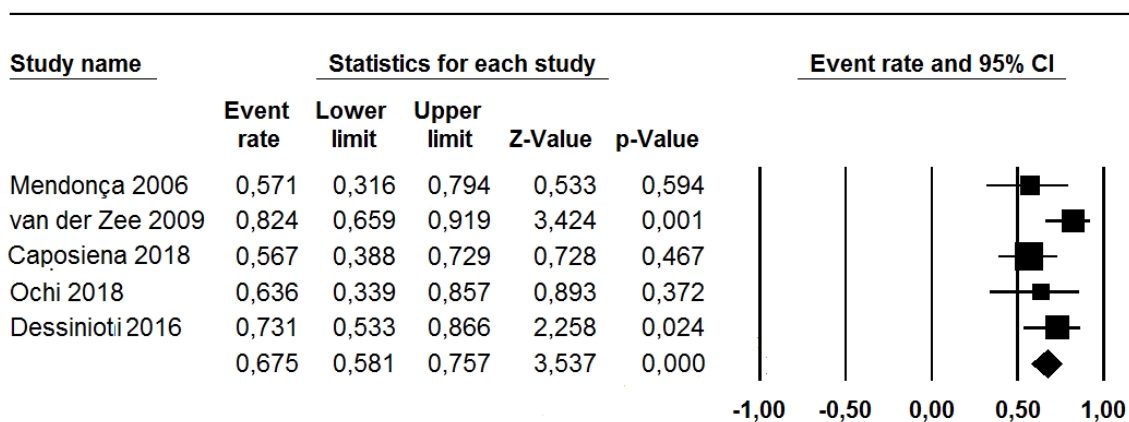


Figura 1. Medida de efeito sumarizada de melhora clínica com clindamicina associada à rifampicina.



Esses dados devem ser interpretados com cautela, pois a definição de melhoria clínica variou entre os estudos. Mendonça et al. e Ochi et al. não relataram os parâmetros para melhoria clínica. Van der Zee e colaboradores definiu melhoria parcial como menos de 75% de melhora clínica desde o início, enquanto a remissão total foi definida como eliminação total ou pelo menos melhora em mais de 75%, enquanto Dessinioti e colaboradores definiu melhoria clínica como uma melhora de pelo menos 50% em relação ao valor basal (38,40,42,43).

- **Eventos adversos**

No estudo de Mendonça e Griffiths, quatro dos dez pacientes não completaram o tratamento devido à diarreia. Gener et al. (39) relataram que dez dos 70 pacientes (14%) queixaram-se de efeitos colaterais, principalmente náuseas, diarreia e dor abdominal. Oito teve que interromper o tratamento com antibióticos (11,4%), seis dos quais devido a sintomas digestivos. Um paciente interrompeu o tratamento devido a uma erupção cutânea. Seis destes 8 pacientes registraram os resultados do tratamento combinado com antibióticos como bons ou muito bons.

Efeitos colaterais adversos ocorreram em 13 de 34 pacientes (38,2%) avaliados no estudo de van der Zee HH et al., dos quais a diarreia foi a mais comum (26%). Além disso, dois pacientes apresentaram uma vaginite por *Candida*, dois por náuseas, dois por tonturas e um apresentou glossodinia. Nove pacientes (26%) interromperam o tratamento devido aos efeitos colaterais (40).

No estudo de Bettoli et al. três dos 23 pacientes (13,04%) queixaram-se de efeitos colaterais, principalmente náuseas e vômitos: um paciente interrompeu a terapia antes do final programado, enquanto os dois restantes completaram o tratamento de 10 semanas (45).

Dessinioti e colaboradores observaram que oito dos 23 pacientes (31%) apresentaram eventos adversos como náusea leve e diarreia. O tratamento foi descontinuado em um paciente não respondedor em 2 semanas por causa de diarreia e vômito, e em dois pacientes respondedores em 8 semanas por causa de diarreia e hipercolesterolemia, respectivamente (42). No estudo de Ochi et al. apenas 1 dos 11 pacientes (9,1%) relatou náuseas e vômitos (43).



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 clindamicina 300 mg associada à rifampicina 300 mg como opção terapêutica para pacientes com hidradenite supurativa no estágio II de Hurley (moderada), 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 moderada (Hurley 2), 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 I; 48% apresentaram Hurley II; e 31% apresentaram Hurley III. 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 42% dos que foram classificados como Hurley 2 usavam antibiótico sistêmico e 15% usavam a combinação de tópico e sistêmico. Estes dados foram aplicados na população com HS moderada para estimar os indivíduos que fariam uso da associação de clindamicina e rifampicina.

Com base nestes dados, estima-se que existam aproximadamente 741 mil indivíduos com HS em 2019, destes, 105.859 fariam uso da associação de clindamicina com rifampicina 300 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 moderada a serem tratados com clindamicina e rifampicina orais.

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 2	355.828	355.828	361.964	364.980	367.923	(41)
População em uso de clindamicina associada a rifampicina						
Hurley 2	213.497	215.348	217.178	218.988	220.754	(33)

HS: hidradenite supurativa

Custos anuais

A literatura recomenda o uso de clindamicina 300 mg associada a rifampicina 300 mg duas vezes ao dia, durante 10 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\$ 2,14 a cápsula de clindamicina 300 mg e R\$ 0,70 a cápsula de rifampicina conforme Tabela 2 da seção 5 “Tecnologia” (42). Portanto, o custo de um ciclo de tratamento com a associação de antibióticos seria de R\$ 397,60.

Resultados

Para uma maior clareza quanto ao impacto orçamentário de cada medicamento após incorporação no SUS, foram calculados dois cenários. O cenário 1 incluiu a população elegível para tratamento da HS com clindamicina 300 mg associada a rifampicina 300 mg (**Tabela 5**) e o cenário 2 contempla toda a população com HS moderada (Hurley 2) recebendo os fármacos, 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**).

Para construção dos cenários foi considerado que toda a população com HS moderada, receberiam em algum momento do ano corrido, apenas um ciclo anual de tratamento por 10 semanas com clindamicina e rifampicina 300 mg.

No primeiro cenário, considerando o percentual da população com classificação Hurley 2, que fariam uso da associação de antibióticos, com base no estudo populacional, o impacto orçamentário para o SUS em cinco anos seriam cerca de 431 milhões.



Tabela 5. Impacto orçamentário da incorporação da clindamicina 300 mg associada a rifampicina 300 mg com base no estudo populacional

Ano	Total
2019	R\$ 84.886.407,20
2020	R\$ 85.622.364,80
2021	R\$ 86.349.972,80
2022	R\$ 87.069.628,80
2023	R\$ 87.771.790,40
Total	R\$ 431.700.164,00

No segundo cenário, considerando que toda a população com HS classificada como Hurley 2, receberiam em algum momento do ano corrido, um ciclo de tratamento com clindamicina 300 mg associada a rifampicina 300 mg, o impacto orçamentário em cinco anos seria cerca de 719 milhões.

Tabela 6. Impacto orçamentário da incorporação da clindamicina 300mg associada a rifampicina 300mg para todos os indivíduos com HS classificados como Hurley 2

Ano	Total
2019	R\$ 141.477.212,80
2020	R\$ 142.704.206,40
2021	R\$ 143.916.886,40
2022	R\$ 145.116.048,00
2023	R\$ 146.286.184,80
Total	R\$ 719.500.538,40

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 21 milhões no primeiro ano a 87 milhões no quinto ano.

TABELA 7. Impacto orçamentário aplicando a difusão de mercado com a incorporação da clindamicina 300mg associada a rifampicina 300mg para tratamento da HS classificada como Hurley 2

Ano	Total
2019	R\$ 21.221.601,80
2020	R\$ 42.811.182,40
2021	R\$ 64.762.479,60
2022	R\$ 87.069.628,80
2023	R\$ 87.771.790,40



Total	R\$ 303.636.683,00
--------------	---------------------------

Caso fosse considerada toda a população com HS classificada com Hurley 2, aplicado a difusão de mercado acima descrita, no primeiro ano o impacto orçamentário seria cerca de 35 milhões no primeiro ano atingindo 146 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 clindamicina associada a rifampicina 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 uma 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 moderada. 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 as tecnologias avaliadas no relatório.

Quanto aos dados da situação regulatória da tecnologia, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Apontou-se um medicamento potencial para o tratamento da hidradenite supurativa moderada, o anticorpo monoclonal secuquinumabe (Quadro 1). Não foram detectados medicamentos não biológicos para o tratamento da doença no estágio de desenvolvimento clínico considerado na análise.

Quadro 1 - Medicamento potencial para o tratamento da hidradenite supurativa moderada

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação para hidradenite supurativa moderada
Secuquinumabe	Antagonista de IL-17a	Subcutânea	• Fase 3 ^a	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 21/02/2019.**

Legenda: IL-17a – Interleucina 17a; ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*.

^a Estudos em andamento, mas ainda não estão recrutando pacientes.

6.6 Considerações gerais

A eficácia e tolerabilidade deste tratamento combinado foram previamente avaliadas em sete estudos. Os resultados gerais são promissores, com taxas de melhora relatadas em cinco estudos entre 56 e 82%. Além disso, foi realizada uma metanálise com todos os braços dos estudos que avaliaram a melhora clínica, para estimar de forma sumarizada, a eficácia da combinação de clindamicina e rifampicina no tratamento da HS. A eficácia geral, definida com melhora clínica de menor ou maior grau, da associação destes antibióticos foi de 67,5% (Intervalo de Confiança IC: 58,1-75,7%). No entanto, esses dados devem ser interpretados com cautela, pois a definição de melhora clínica variou entre os estudos. Em relação a redução de nódulos e abscessos não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos clindamicina sozinha e em associação com rifampicina, enquanto a diminuição do número de



túneis e redução do tamanho médio de abscessos e túneis de drenagem foi estatisticamente mais elevada no grupo tratado com clindamicina. Apenas um estudo avaliou a qualidade de vida do paciente, no qual o escore em cada dimensão avaliada foi significativamente melhorado após o tratamento com clindamicina e rifampicina. Os principais eventos adversos relatados nos estudos incluídos foram náuseas, vômito, diarreia, tontura e dor abdominal, que ocorreram entre 9,1% a 40% dos participantes.

Há de se ponderar as limitações relacionadas a este tipo de estudo além dos seguintes fatores identificados na maioria destes estudos como a ausência grupo de controle; não apresentar os dados sobre a gravidade da doença ou utilizar participantes com níveis diferentes da doença; pequeno número de participantes; não definir a remissão da doença; ausência de randomização e não avaliar estatisticamente os resultados.

Destaca-se também o posicionamento das agências de ATS, que apesar de não terem avaliado estes medicamentos, recomendam que o adalimumabe seja utilizado nas formas grave de HS após falha da terapia convencional (antibióticos tópicos e orais), no entanto não foram encontradas avaliações para estas tecnologias.

Caso a clindamicina e rifampicina sejam incorporadas no sistema público de saúde, para o tratamento de HS, iria gerar um impacto orçamentário em torno de 85 milhões no primeiro ano. 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 onerosas, como a associação de clindamicina e rifampicina 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 clindamicina e rifampicina orais para tratamento da hidradenite supurativa moderada foi apreciada inicialmente pelos membros do plenário da CONITEC. Após discussão sobre as evidências apresentadas e suas limitações, o plenário considerou que apesar das limitações dos estudos que avaliaram as tecnologias, a clindamicina e rifampicina se apresentou como uma opção aceitável para a indicação solicitada.

A matéria foi disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da associação de clindamicina e rifampicina para hidradenite supurativa moderada, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica.



8. 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, Patruno 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. DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. Record No.



- T356440, Rifampin. 1995.
32. ANVISA. Bula de medicamento: cloridrato de clindamicina. Embu-Guaçu – SP; 2016. Report No.: Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas CRF-SP: 49136.
 33. ANVISA. Bula de medicamento: RIFALDIN® (rifampicina). São Paulo – SP; 2015. Report No.: Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo CRF-SP n° 9.815.
 34. Moayyedi P. Meta-analysis: Can we mix apples and oranges? *The American journal of gastroenterology*. 2004 Dec;99(12):2297–301.
 35. NHLBI. Study Quality Assessment Tools. The National Heart, Lung, and Blood Institute. 2019.
 36. 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>
 37. 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.
 38. Mendonça CO, Griffiths CEM, C.O. M, C.E.M. G. Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*. 2006 May;154(5):977–8.
 39. G. GG, F. C-P, J.E. R, O. F, F. PP, G. GG, et al. Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: A series of 116 consecutive patients. *Dermatology*. 2009;219(2):148–54.
 40. van der Zee HH, Boer J, et al. The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 2009;219(2):143–7.
 41. Bettoli V, Zauli S, Virgili A, V. B, S. Z, A. V. Oral clindamycin and rifampicin in the treatment of hidradenitis suppurativaacne inversa: Can some factors influence the response to the treatment? *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. 2016 Apr;151(2):216–7.
 42. C. D, C. Z, V. T, A. S, C. A, Dessinioti C, et al. Oral clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa: a prospective study and 1-year follow-up. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2016 Dec;41(8):852–7.



43. Ochi H, Tan LC, Oon HH. The effect of oral clindamycin and rifampicin combination therapy in patients with hidradenitis suppurativa in Singapore. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2018 Jan;11:37–9.
44. Caposiena Caro RD, Cannizzaro MV, Botti E, Di Raimondo C, Di Matteo E, Gaziano R, et al. Clindamycin versus clindamycin plus rifampicin in Hidradenitis Suppurativa treatment: clinical and ultrasound observations. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018 Nov;
45. Bettoli V, Zauli S, Borghi A, Toni G, Minghetti S, Ricci M, et al. Oral clindamycin and rifampicin in the treatment of hidradenitis suppurativa-acne inversa: A prospective study on 23 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014 Jan;28(1):125–6.
46. Brasil; IBGE. Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação. 2019;<https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>.
47. 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.
48. 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.
49. D.C. van R, J.R. M, T. T. Randomized Controlled Trials for the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatologic Clinics*. 2016;34(1):69–80.
50. Goltz RW, Coryell GM, Schnieders JR, Neidert GL. A comparison of Cleocin T 1 percent solution and Cleocin T 1 percent lotion in the treatment of acne vulgaris. *Cutis*. 1985 Sep;36(3):265–8.
51. Parker F. A Comparison of Clindamycin 1% Solution Versus Clindamycin 1% Gel in the Treatment of Acne Vulgaris. *International Journal of Dermatology*. 1987 Mar;26(2):121–2.



9. 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 (((((((((((clindamycin[MeSH Terms]) OR Clindamycin) OR chlolicocin) OR Dalacin C) OR Clindamycin Monohydrochloride) OR Clindamycin Hydrochloride) OR "7 chloro 7 deoxylincomycin")))) AND (((((((("rifampin"[MeSH Terms]) OR "rifampicin") OR "benemycin") OR "rimactan") OR "rifadin") OR "rimactane"))))	45
EMBASE	'suppurative hidradenitis'/exp AND 'clindamycin'/exp AND 'rifampicin'/exp	186
The Cochrane Library	Last Saved: 30/01/2019 15:18:55 ID Search #1 MeSH descriptor: [Clindamycin] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Hidradenitis Suppurativa] explode all trees #3 "Hidradenitis Suppurativa" #4 Clindamycin #5 rifampin #6 rifampicin #7 #2 OR #3 #8 #1 OR #4 #9 #5 OR #6 #10 #7 and #8 and #9	5
LILACS (BVS)	(tw:((tw:("Hidradenite Supurativa")) OR (tw:("Hidradenitis Suppurativa")) OR (mh:(C01.252.825.420)) OR (mh:(C01.539.800.720.420)) OR (mh:(C01.539.830.499)) OR (mh:(C17.800.838.765.420)) OR (mh:(C17.800.946.315.320)))) AND (tw:((tw:(Clindamicina)) OR (tw:(Clindamycin)) OR (mh:(D03.383.773.532.500.125)) OR (mh:(D09.408.471.500.125)))) AND (tw:((tw:(Rifampina)) OR (tw:(Rifampin)) OR (mh:(D03.633.400.811.700)) OR (mh:(D04.345.295.750.700))))	0
CRD	("hidradenitides) AND (Clindamycin) AND (rifampin)	0
Tripdatabase	("Hidradenitis Suppurativa" AND Clindamycin) AND rifampicin	31



10. ANEXO II

Quadro 3. Características dos estudos incluídos.

Estudo, ano	Tipo de estudo	Pacientes/Intervenção e comparador/ duração	Desfechos	Resultados da intervenção (IC 95%)	Efeitos adversos	Limitações
Mendonca et al, 2006 (38)	Retrospectivo Série de casos	pacientes: 14 (9 F, 5 M) / clindamicina 300 mg e rifampin 300 mg/ 10 semanas).	Remissão completa (parâmetro não detalhado)	8 de 14 (57%) remissão completa	6 de 14 tiveram diarreia.	Nenhum grupo de controle. Retrospectivo. Não há dados sobre a gravidade da doença. Não há definição de remissão. Pequeno nº de pacientes
Gener et al, 2009 (39)	Retrospectivo Série de casos	pacientes tratados: 116 pacientes: analisados: 70/ clindamicina 300 mg e rifampicina 600 mg/ 10 semanas	gravidade da doença (escore Sartorius) classificação Hurley; pontuação de dor; pontuação de supuração	8 pacientes (11%) tiveram remissão completa (Sartorius = 0). melhora significativa: 59 de 70 (82%)	10/70 tiveram EA. 8 interromperam o tto (6 indisposição gastrointestinal, 1 erupção cutânea e ineficácia).	Sem randomização Nenhum grupo de controle Gravidades diferentes
Van der Zee et al, 2009 (40)	Retrospectivo Série de casos	Pacientes tratados: 47, 34 avaliados/ doses diferentes de clindamicina- rifampicina/ 23 de 34: rifampicina 600 mg, clindamicina 600 mg/ 10 semanas	Remissão total: melhora clínica total ou, melhora de mais de 75%; Classificação Hurley.	respondedores: 28/34 (82%)/ remissão total: 16/28 (47%)/ Sem diferença entre: 10,+ de 10 ou menos que 10 semanas de tto. Nenhuma resposta predominante em casos graves	13/34 tiveram EA: diarreia em 9 pacientes (26%) (interromperam o tto), 2 tiveram vaginite por <i>Candida</i> , 2 náuseas, 2 tonturas e 1 glossodinia	Nenhum grupo de controle Gravidades diferentes Heterogeneidade dos grupos incluídos e poucos pacientes em cada grupo.
Rambhatla, et al 2012 (37)	Revisão sistemática	Incluiu todos os tratamentos para Hidradenite supurativa.	Dependia dos estudos encontrados	Incluiu os três estudos acima citados	Idem aos três estudos acima citados	Não avaliou estatisticamente os resultados.
Bettoli et al, 2014 (45)	Prospectivo. Não comparativo Série de casos	pacientes: 23 (16 F, 7 M)/ clindamicina 600 mg; rifampina 600 mg/ 10 semanas	gravidade da doença (escore Sartorius); nº de exacerbações.	20/23 completaram o estudo; 17/ 20 (85%) responderam ao tto. Redução média de Sartorius: 45%	3/23 (13%) tiveram EA, (náuseas e vômitos, 1 interrompeu o tto)	Nenhum grupo de controle Gravidades diferentes
Dessinioti et al, 2014 (42)	Prospectivo. Não comparativo Série de casos	pacientes: 23 (18 F, 5 M) / clindamicina 600 mg; rifampina 600 mg/ 12 semanas	Avaliação Global do Médico. Melhora clínica: melhora \geq 50% da linha de base nas lesões inflamatórias	19/26 (73%) responderam clinicamente	8 pacientes (31%) tiveram EA (náusea e diarreia; 1 interrompeu por diarreia e vômito, e 2 por diarreia e hipercolesterolemia.	Nenhum grupo de controle Gravidades diferentes
Ochi et al, 2018 (43)	Rrospectivo. Não comparativo Série de casos	Pacientes: 11 (9M, 2 F) / clindamicina 300 mg e rifampin 300 mg/ 10 semanas).	Melhora clínica (parâmetro não detalhado)	7/11 (63.6%) tiveram melhora clínica	Não informado	Nenhum grupo de controle. Retrospectivo. Não há dados sobre a gravidade da doença. Não há definição de remissão. Pequeno nº de pacientes
Caposiena et al, 2018 (44)	Prospectivo. Comparativo Série de casos	60 pacientes divididos em dois grupos de 30 pacientes cada (Grupo A: clindamicina + rifampicina e Grupo B	Resposta clínica e ultrasonográfica por escala Hidradenite Supurativa Clinical Response (HiSCR)	17/30 pacientes no Grupo A e 19/30 no Grupo B atingiram o desfecho primário. melhora semelhante do IHS4, DLQI e Pain VAS melhoraram mais no Grupo B.	Nenhum dos 60 pacientes teve eventos adversos graves ou descontinuou o tratamento. Diarreia ocorreu em 6/30 (20%)	O estudo não foi randomizado ou controlado por placebo.



		clindamicina) (retrospectivamente estudados)/ 8 semanas		redução na contagem de nódulos e abscessos foi similar entre os dois grupos.	pacientes do Grupo A e 4/30 (13,3%) do Grupo B. Além disso, um paciente do Grupo A relatou vaginite por cândida.	

EA: evento adverso; Tto: tratamento



11. ANEXO III

Quadro 4. Avaliação da qualidade das séries de caso.

Objetivo do estudo/ Estudo, ano	Mendonca et al, 2006	Gener et al, 2009	Van der Zee et al, 2009	Bettoli et al, 2014	Dessinioti et al, 2014	Ochi et al, 2018	Caposiena et al, 2018
1. A hipótese / objetivo do estudo foi claramente indicado?	Sim	Sim	Parcial	Sim	Sim	Parcial	Sim
2. O estudo foi realizado prospectivamente?	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim
3. Os casos foram coletados em mais de um centro?	Não	Não	Sim	Parcial	Não	Não	Não
4. Os pacientes foram recrutados consecutivamente?	Parcial	Sim	Parcial	Parcial	Sim	Não	Parcial
5. As características dos pacientes incluídos no estudo foram descritas?	Parcial	Sim	Parcial	Parcial	Sim	Sim	Sim
6. Os critérios de elegibilidade (ou seja, critérios de inclusão e exclusão) para a entrada no estudo foram claramente definidos?	Não	Não	Não	Não	Sim	Parcial	Sim
7. Os pacientes entraram no estudo em um ponto similar na doença?	Não	Não	Não	Não	Não	Parcial	Não
8. A intervenção de interesse foi claramente descrita?	Sim	Sim	Parcial	Sim	Sim	Sim	Sim
9. As intervenções adicionais (cointervenções) foram claramente descritas?	Parcial	Não	Sim	Não	Sim	Parcial	Parcial

Quadro 5. Avaliação da qualidade da revisão sistemática.

Revisão	Critérios de elegibilidade dos estudos	Identificação e seleção de estudos	Coleta de dados e avaliação do estudo	Síntese e resultados	Risco de viés na revisão
Rambhatla, et al 2012	unclear risk	unclear risk	unclear risk	unclear risk	high risk