

Clindamicina 1% tópica para o
tratamento de lesões superficiais na
hidradenite supurativa

Nº
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 1% tópica para o tratamento de lesões superficiais na hidradenite supurativa

Brasília – DF
2019



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 das evidências	17
Figura 2. Eventos adversos não graves da Clindamicina tópica comparada com placebo	19

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Risco de viés da Cochrane	18
Quadro 2. Estratégias de busca de evidências em base de dados.	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tratamento para hidradenite supurativa	11
Tabela 2. Medicamentos disponíveis no Brasil contendo clindamicina 1% tópica.	15
Tabela 3. Pergunta estruturada para elaboração do RELATÓRIO	16
Tabela 4. Estimativa do número de indivíduos com Hidradenite supurativa a serem tratados com clindamicina 1% tópica de acordo com a classificação de Hurley	21
Tabela 5. Impacto orçamentário da incorporação da clindamicina gel 1% distribuído por gravidade	22
Tabela 6. impacto orçamentário da incorporação da clindamicina gel 1% por desconto aplicado ao valor do fármaco estabelecido na cmed/anvisa	23

SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	2
2.	APRESENTAÇÃO.....	4
3.	RESUMO EXECUTIVO	5
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	7
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	7
4.2	Tratamento recomendado	10
5.	A TECNOLOGIA	13
5.1	Descrição.....	13
5.2	Ficha técnica.....	13
5.3	Preço dos medicamentos disponíveis no Brasil	Erro! Indicador não definido.
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	16
6.1	Busca por Evidências	16
6.2	Evidência Clínica	18
6.3	Análise de Impacto Orçamentário	20
6.4	Avaliação por outras agências de ATS	23
6.5	Monitoramento do horizonte tecnológico.....	24
6.6	Considerações gerais	24
7.	REFERÊNCIAS.....	27
8.	ANEXO I	33

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 conduta de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de hidradenite supurativa e tem por objetivo avaliar a eficácia, segurança e impacto orçamentário do medicamento clindamicina 1% tópica (gel ou loção) para o tratamento de lesões superficiais na hidradenite supurativa, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Clindamicina 1% gel ou loção (Clindacne®, Dalacin T® e Clinagel®)

Indicação: Tratamento de lesões superficiais na Hidradenite supurativa

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 1% tópica é seguro, eficaz e custo-efetivo para o tratamento de lesões superficiais na hidradenite supurativa?

Evidências científicas: Apenas um ensaio clínico avaliou a eficácia da clindamicina tópica no tratamento da HS. A eficácia do tratamento foi avaliada com um sistema de pontuação projetado para avaliar a “carga” da doença. O estudo mostrou que houve melhoria significativa na pontuação global de pacientes tratados com clindamicina quando comparado com placebo em todos os momentos do estudo (um, dois e três meses após o início do tratamento) (+350 v.s. -90; $p < 0,01$). Houve uma redução significativa no número de pápulas e pústulas, mas não de nódulos ou abscessos inflamatórios, sugerindo sua indicação para lesões não profundas, e localizadas, comuns nos estágios I e II de Hurley.

Avaliação de impacto orçamentário: Considerando a população elegível para uso de clindamicina tópica, o impacto orçamentário em 2019 seria cerca de 7 milhões para oferecer o medicamento para indivíduos com menor gravidade da doença (Hurley 1), e cerca de 6 milhões para Hurley 2. Em cinco anos, os gastos com pacientes Hurley 1 e 2 seria de R\$ 70.938.810,23. Caso o medicamento fosse disponibilizado para o MS com descontos variando de 40, 60 e 80% no valor PMVG 18%, os custos com tratamento de indivíduos classificados como Hurley 1 e 2, em cinco anos, seriam cerca de 45 milhões, 28,3 milhões e 14 milhões respectivamente.

Experiência internacional: Não foi encontrada nenhuma avaliação da clindamicina tópica 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, recomenda o adalimumabe apenas se a doença não estiver respondendo a outros tratamentos convencionais (antibióticos tópicos e orais).

Monitoramento do horizonte tecnológico: A análise do monitoramento do horizonte temporal apontou não haver medicamentos nessas fases de desenvolvimento clínico para o tratamento da hidradenite supurativa leve.

Considerações: Não foi encontrado evidências de alta qualidade para determinar a eficácia da clindamicina tópica nas lesões superficiais na HS. Apesar da pouca evidência, a terapia tem seu uso consagrado na prática clínica e vem sendo recomendado nas diretrizes internacionais de gestão da doença. As diretrizes da *European Dermatology Forum* e consenso de dermatologistas suíços, recomendam a clindamicina tópica duas vezes ao dia por três meses como primeira linha em HS leve a moderada, especialmente quando não há lesões inflamatórias profundas (abscessos).

4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A hidradenite supurativa (HS) ou acne inversa 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 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 1 e 2) 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	<p>Recomendações</p> <p>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</p>			
Tratamento cirúrgico	Procedimentos locais para nódulos estacionários e recorrentes localizados e para abscessos Drenagem de abscessos flutuantes		Procedimentos locais para tratamentos sinusais Excisões do trato sinusal	Procedimentos amplos para áreas afetadas maiores Excisão ampla radical
Tratamento farmacológico	<p>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).</p>	<p>Primeira linha Tratamento oral Tetraciclina (500 mg) 2x/dia por 12 semanas (GRADE B) ou doxiciclina (50-100 mg) 2x/dia (GRADE D)</p>	<p>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)*</p>	<p>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)</p>

* 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 das lesões superficiais e localizadas da 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 remanescente 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) - hidroxil 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)

5.2 Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Clindamicina 1% gel ou loção

Nome comercial: Clindacne®, Clinagel® e Dalacin T®

Apresentação: 10 mg/g gel contém uma bisnaga de alumínio com 25g ou 45g. E 10 mg/ml solução tópica contém frasco de vidro incolor de 30ml, com aplicador.

Detentor do registro: Theraskin Farmacêutica LTDA; EMS S/A; Laboratórios Pfizer LTDA; Laboratórios Stiefel LTDA.

Fabricante: Theraskin Farmacêutica LTDA. Brasil; EMS S/A Brasil; Pharmacia & Upjohn Co., Kalamazoo, Michigan – EUA; Laboratórios Stiefel LTDA.

Indicação aprovada na Anvisa: Tratamento de infecções cutâneas sensíveis à clindamicina, inclusive acne vulgar. (31)

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento de leões superficiais na hidradenite supurativa.

Posologia e Forma de Administração: Aplicar uma camada fina de fosfato de clindamicina sobre a área afetada, 2 vezes ao dia no período de 6 a 8 semanas de tratamento. (31)

Patente:

US4018918A: Preparações tópicas de Clindamicina (expirada em 1996).

US6387383B1: Composição tópica de gel de baixa viscosidade contendo fosfato de clindamicina (prazo estimado para expirar: 03/08/2020).

Contraindicações: Indivíduos hipersensíveis à clindamicina, lincomicina, ou a qualquer componente da fórmula; pacientes com antecedentes de enterite regional, colite ulcerativa ou colite induzida ou associada a antibióticos (incluindo colite pseudomembranosa). A segurança e eficácia do uso tópico em crianças até 12 anos não foram estabelecidas. (31)

Precauções: A clindamicina 1% gel deve ser utilizada com cautela em terapia concomitante tópica para acne, devido ao possível efeito irritante cumulativo, especialmente com o uso de *peeling*, agentes abrasivos ou descamantes. Caso ocorra irritação ou dermatite, o produto deve ser descontinuado. Seis a oito semanas de tratamento podem ser necessárias antes de se observar um efeito terapêutico. Caso não haja melhora após seis a oito semanas ou se a condição piorar, o tratamento deverá ser descontinuado. O médico deverá avaliar o benefício de se continuar o tratamento após 12 semanas de uso sem interrupção, considerando o risco aumentado de resistência microbiana. Até o momento, não há informações de que a clindamicina possa causar doping. Pode resultar no desenvolvimento de resistência microbiana em *Propionibacterium acnes*, assim como outras bactérias (por exemplo: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*). Além de resistência cruzada do uso de clindamicina associada a lincomicina ou eritromicina. Também foi relatado a ocorrência de colite pseudomembranosa associada ao uso de clindamicina. Não existem dados sobre o efeito tópico da clindamicina na fertilidade humana. (31). Consta em bula, que diarreia e colite foram relatadas com pouca frequência com o uso de clindamicina tópica. Portanto, o médico deve estar atento para o possível desenvolvimento de colite ou diarreia associada ao antibiótico. Se diarreia significativa ou prolongada ocorrer, o fármaco deve ser descontinuado e procedimentos diagnósticos e tratamento apropriados devem ser instituídos conforme necessário. O uso seguro da clindamicina durante a gravidez não foi estabelecido.

Eventos adversos: Os eventos mais comuns são reações no local da aplicação, incluindo ardência, prurido, ressecamento, eritema, dor, erupção cutânea e cefaleia. (31)



5.3 Preço dos medicamentos disponíveis no Brasil

Tabela 2. Medicamentos disponíveis no Brasil contendo clindamicina 1% tópica.

PRINCÍPIO ATIVO	LABORATÓRIO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	TIPO	Preço	
					PF 18%	PMVG 18% ^{&}
FOSFATO DE CLINDAMICINA	THERASKIN FARMACEUTICA LTDA.	CLINDACNE	10 MG/G GEL CT BG AL X 25 G	Similar	39,89	31,85
FOSFATO DE CLINDAMICINA	EMS S/A	FOSF. CLINDAMICINA	10 MG/G GEL CT BG AL X 45 G	Genérico	24,97	19,94
FOSFATO DE CLINDAMICINA	LABORATÓRIOS PFIZER LTDA	DALACIN T	10 MG/ML SOL TOP CT FR VD INC X 30 ML + APLIC	Novo (Referência)	51,16	40,85
FOSFATO DE CLINDAMICINA	LABORATÓRIOS STIEFEL LTDA	CLINAGEL	10,3 MG/G GEL DERM CT BG AL REV X 45 G	Novo (Referência)	38,5	30,74

Fonte: CMED/ANVISA e Banco de Preços em Saúde

* O laboratório detentor do registro informa que não tem mais interesse na comercialização do medicamento, notificado à ANVISA em 21/03/2017, conforme atualização em 02/05/2017 da lista de medicamentos em descontinuação definitiva de fabricação ou importação. Fonte: ANVISA (<http://portal.anvisa.gov.br/descontinuacao-de-medicamentos>); ** 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; BG: bisnaga; BPS: Banco de Preços em Saúde; CREM: creme; CT: cartucho; DERM: dermatológico; MG: miligramas; PLAS: plástico; 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: tópico.



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança e impacto orçamentário da clindamicina 1% tópica, para o tratamento de lesões superficiais na hidradenite supurativa, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Busca por Evidências

Com base na pergunta PICO estruturada na tabela abaixo foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (PubMed), Embase, Lilacs, Cochrane Library, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e Tripdatabase. (ANEXO I)

TABELA 3. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO

População	Pacientes com lesões superficiais na hidradenite supurativa
Intervenção (tecnologia)	Clindamicina 1% tópica
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

Pergunta: O uso de clindamicina 1% tópica é seguro, eficaz e custo-efetivo para o tratamento de lesões superficiais na hidradenite supurativa?

Foram recuperados 216 títulos nas bases de dados pesquisadas. Após exclusão de duplicatas e leitura de títulos e resumos, foram selecionados 29 artigos para leitura na íntegra, sendo um incluído na análise (Figura 1).

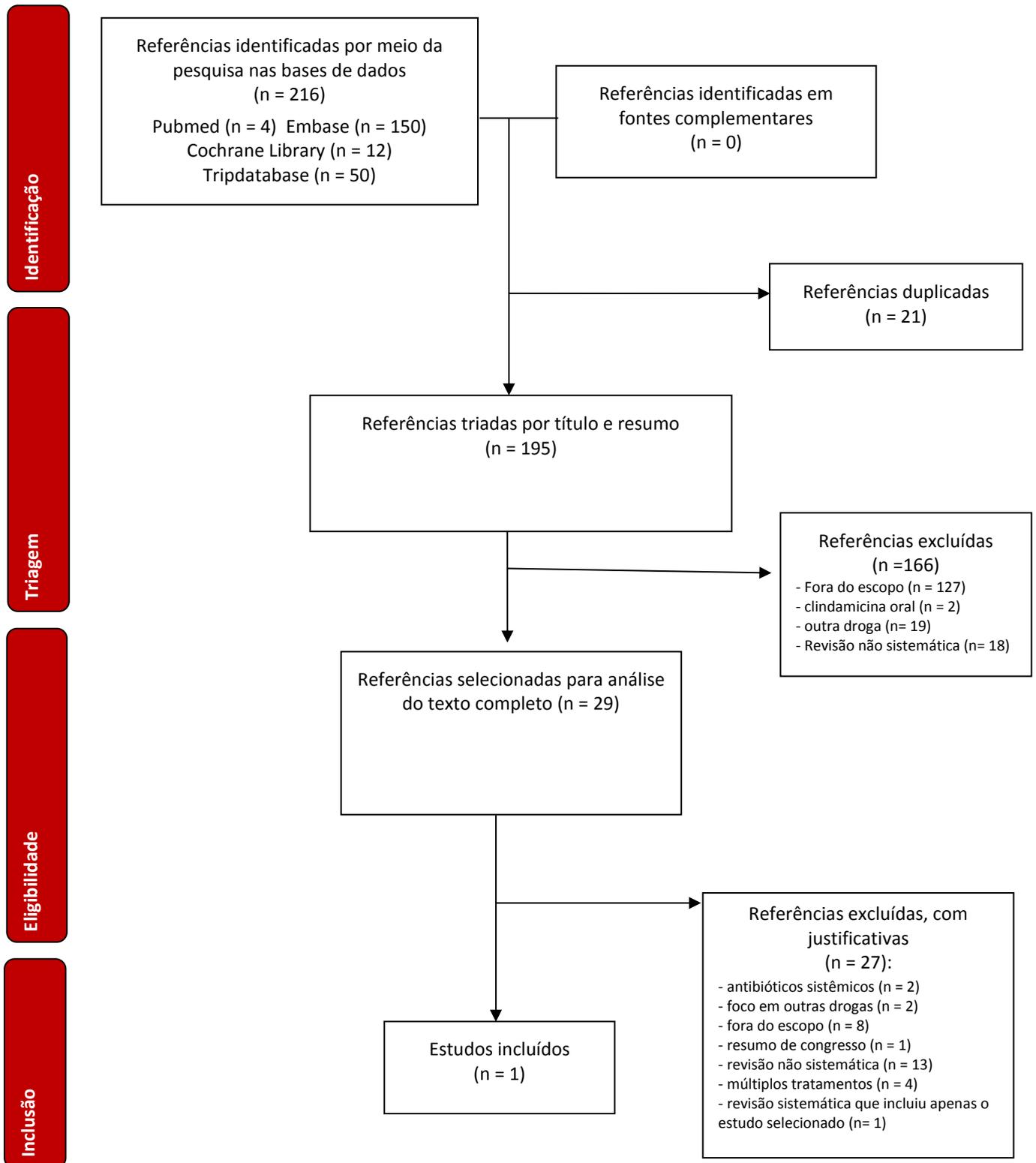


Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências



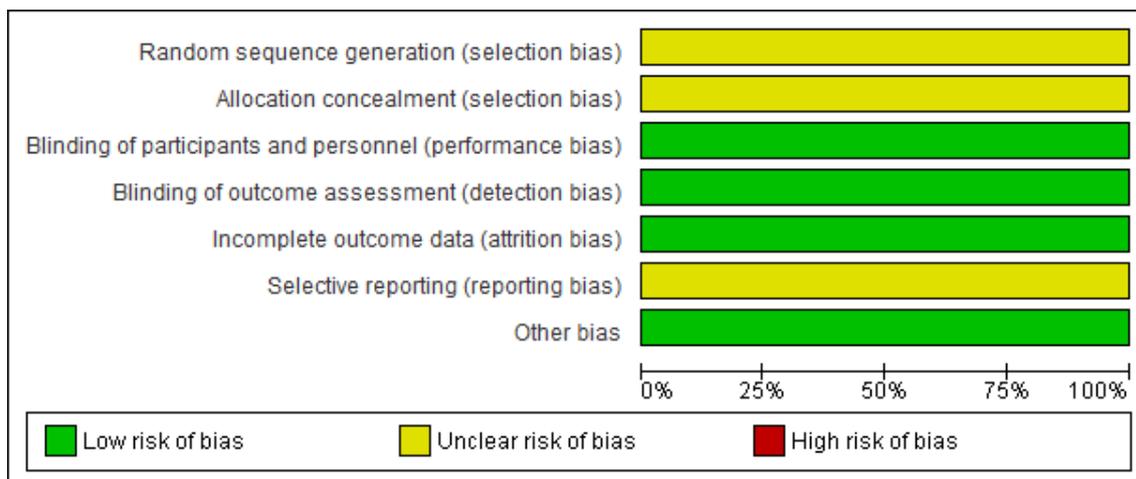
6.2 Evidência Clínica

Apenas dois estudos preencheram os critérios de elegibilidade, um ensaio clínico (32) e uma revisão sistemática (33), oriundos do mesmo estudo. Dessa forma, optamos por manter apenas o estudo primário.

O ensaio clínico randomizado realizado por Clemmensen et al. (1983) foi o único que investigou o uso de solução tópica de clindamicina a 1% comparando-a com placebo em um estudo duplo-cego envolvendo 30 pacientes com HS leve a moderada (32). Os pacientes foram avaliados após 12 semanas de terapia. O desfecho primário foi a mudança em um desfecho composto que consiste em avaliação do paciente, número de pápulas inflamatórias, pústulas e nódulos. Embora este resultado composto não tenha sido validado, é razoável, pois inclui resultados importantes para a gravidade da doença. Uma limitação do estudo é a taxa de abandono de 10%, especialmente dada a pequena amostra. Os três pacientes (dois no grupo de tratamento) não retornaram após a primeira consulta por razões desconhecidas. Outra limitação é a falta de uma análise de intenção de tratar (ITT).

A qualidade metodológica deste estudo foi realizada utilizando a ferramenta de risco de viés da Cochrane, conforme descrito no quadro abaixo (33).

Quadro 1 - Risco de viés da Cochrane



Os principais resultados foram agrupados por desfechos e são descritos abaixo.

- Eventos adversos não graves



No estudo de Clemmensen, três participantes tratados com placebo e dois participantes que receberam solução de clindamicina a 1% relataram dor leve local e ardência após aplicação em algumas ocasiões (razão de risco (RR) 0,72, intervalo de confiança de 95% IC: 0,14 a 3,64; Figura 2) (32,34).

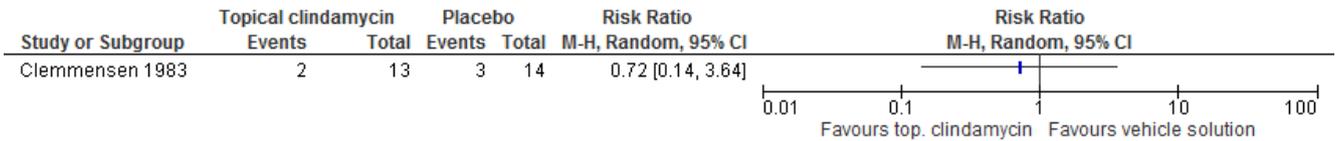


Figura 2. Eventos adversos não graves da Clindamicina tópica comparada com placebo

Fonte: Ingram JR, Woo PN, Chua SL, Ormerod AD, Desai N, Kai AC, Hood K, Burton T, Kerdel F, Garner SE, Piguet V. Interventions for hidradenitis suppurativa. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, 10. Art. No.: CD010081. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010081.pub2>.

- Avaliação global do paciente

O estudo de Clemmensen realizou a avaliação global do paciente por meio de um diário relatado pelos pacientes, onde a intensidade e o número de elementos e a frequência e a duração das recorrências foram registradas. O status após o tratamento foi classificado como muito melhorado, melhorado, inalterado, pior e muito pior, correspondendo a uma escala arbitrária de +2, +1, 0, -1 e -2, respectivamente. Uma estimativa geral do efeito do tratamento foi baseada no escore acumulado de cada um dos parâmetros registrados (avaliações de patentes, número de nódulos inflamatórios, abscessos e pústulas). O resultado mostrou que não houve diferença significativa entre os dois grupos, com o "escore acumulado" em 12 semanas sendo + 8 e + 4 para 13 participantes que receberam solução de clindamicina a 1% e 14 participantes tratados com veículo, respectivamente (32).

- Contagem de nódulos abscessos

No estudo de Clemmensen, após 3 meses, de acordo com o score cumulativo acima relatado, a diferença na pontuação cumulativa foi de +311 para o grupo clindamicina e - 91 para o grupo placebo (P <0,01). Quando o número de abscessos e nódulos inflamatórios foram avaliados separadamente, a clindamicina não foi superior. Esse achado provavelmente foi influenciado pelo número inicial de muito baixo de lesões (30).



6.3 Análise de Impacto Orçamentário

Uma análise de impacto orçamentário foi realizada com o objetivo de estimar a quantidade de recursos necessários em caso de incorporação da clindamicina 1% tópica (gel ou loção) como opção terapêutica para pacientes com hidradenite supurativa nos estágios I, II e III de Hurley (leve, moderada e grave com lesões superficiais e localizadas), 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 distribuída por gravidade, 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 1; 48% apresentaram Hurley 2; e 31% apresentaram Hurley 3. 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).

Como a clindamicina tópica é indicada para HS leve, moderada a grave, com lesões superficiais, foi estimado também, a população que seria beneficiada com o medicamento a partir dos dados do estudo de Andrade, 2017, acima descrito. Neste estudo, 44% dos que foram classificados como Hurley 1 usavam antibiótico tópico, combinado ou não e 17% dos classificados como Hurley 2 faziam uso do fármaco. Indivíduos com a forma grave da doença utilizaram apenas antibiótico combinado com outro tratamento, correspondendo a 3% desta população (37).



Com base nestes dados, estima-se que existam aproximadamente 741 mil indivíduos com HS em 2019, destes, 135.882 fariam uso de clindamicina 1% tópica, assumindo as premissas do estudo de Ingram *et al.* (2015). Na Tabela 4 estão apresentadas as estimativas do número de indivíduos.

Tabela 4. Estimativa do número de indivíduos com Hidradenite supurativa a serem tratados com clindamicina 1% tópica de acordo com a classificação de Hurley.

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 1	155.675	157.025	158.359	159.679	160.966	
Hurley 2	355.828	358.914	361.964	364.980	367.923	(37)
Hurley 3	229.805	231.799	233.769	235.716	237.617	
População elegível para clindamicina						
Hurley 1	68.497	69.091	69.678	70.259	70.825	
Hurley 2	60.491	61.015	61.534	62.047	62.547	(33)
Hurley 3	6.894	6.954	7.013	7.071	7.129	

HS: hidradenite supurativa

Custos anuais

A literatura recomenda o uso de clindamicina tópica duas vezes ao dia, durante 12 semanas (6,21,27). De acordo com Clemmensen (1983), durante as 12 semanas que decorreu o ensaio, foram utilizados de 80 a 120 ml de solução de clindamicina 1%. 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 e não foram encontrados dados de compras públicas de clindamicina 1%. O custo da clindamicina 1% solução, de acordo com a tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) – Anvisa, é de R\$ 51,16 (PF 18%). Assim sendo, o custo ano por paciente, considerando apenas 1 ciclo de 12 semanas de tratamento e um total de quatro tubos de 30 ml, seria de R\$ 204,64. No entanto, o menor preço encontrado de clindamicina 1% foi de formulação em gel, R\$ 19,94. Apesar de nos estudos que avaliaram a clindamicina tópica na HS, utilizaram a apresentação de solução do fármaco, na prática clínica, a apresentação em gel é utilizada e vem sendo recomendada (38). Estudos que compararam as formulações de clindamicina 1% tópica no tratamento de acne vulgar, não encontraram diferenças de eficácia entre as formulações gel ou solução (39,40).



Em contato com especialistas em HS, estimou-se que em média, gasta-se 3 - 5g/dia de clindamicina 1% por paciente para um ciclo de tratamento de 12 semanas. Para fins de cálculo foi considerado um uso diário de 3 g, totalizando seis tubos de 45 g por tratamento.

Resultados

Para uma maior clareza quanto ao impacto orçamentário de cada medicamento após incorporação no SUS, foram calculados dois cenários. O cenário 1 incluiu toda a população elegível para tratamento da HS com clindamicina 1% (6 tubos/paciente) (Tabela 5) e o cenário 2 contempla a incorporação da clindamicina 1% aplicados descontos de 20, 40, 60 e 80% no preço de R\$ 19,94 de acordo com o Preço Máximo de Venda ao Governo, pela tabela CMED (Tabela 6). Essa abordagem de proposta de descontos do cenário 2 foi adotada pois não existem registros de compras públicas para o medicamento avaliado, assim, assumimos que, caso haja a incorporação no SUS, há a perspectiva de redução de custo devido ao grande volume de compras.

Para construção dos cenários foi considerado que toda a população com HS, receberiam em algum momento do ano corrido, apenas um ciclo anual de tratamento por 12 semanas com clindamicina tópica.

No primeiro cenário, considerando a população elegível para uso de clindamicina tópica, em 2019 seria necessário um investimento de cerca de 8 milhões para oferecer o medicamento para indivíduos com menor gravidade da doença (Hurley 1), cerca de 7,2 milhões para Hurley 2 e 824 mil para os de maior gravidade (Hurley 3). Em cinco anos, os gastos com pacientes Hurley 1 e 2 seria de R\$ 78.420.480,89.

Tabela 5. Impacto orçamentário da incorporação da clindamicina gel 1% distribuído por gravidade

Gravidade	Ano		Custo			
	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Hurley 1	R\$ 8.194.956,61	R\$ 8.266.043,83	R\$ 8.336.291,88	R\$ 8.405.741,57	R\$ 8.473.515,13	R\$ 41.676.549,02
Hurley 2	R\$ 7.237.104,54	R\$ 7.299.882,87	R\$ 7.361.920,10	R\$ 7.361.920,10	R\$ 7.483.104,27	R\$ 36.743.931,87
Hurley 3	R\$ 824.817,06	R\$ 831.971,94	R\$ 839.042,36	R\$ 846.032,43	R\$ 852.853,80	R\$ 4.194.717,60
Total	R\$ 16.256.878,21	R\$ 16.397.898,64	R\$ 16.537.254,34	R\$ 16.613.694,10	R\$ 16.809.473,20	R\$ 82.615.198,48

No segundo cenário, caso o medicamento fosse disponibilizado para o MS a um custo de R\$15,95 (desconto de 20% no PMVG 18%), o impacto seria cerca de 62,7 milhões em cinco anos para atender os indivíduos com a forma leve e moderada da doença, conforme descrita na



tabela abaixo. Aplicando descontos de 40, 60 e 80% os custos com tratamento de indivíduos classificados como Hurley 1 e 2, em cinco anos, seriam cerca de 47 milhões, 31,3 milhões e 15,6 milhões, respectivamente.

Tabela 6. Impacto orçamentário da incorporação da clindamicina gel 1% por desconto aplicado ao valor do fármaco estabelecido na CMED/Anvisa

	20 %	40%	60%	80%
Gravidade	Total	Total	Total	Total
Hurley 1	R\$ 33.337.059,02	R\$ 25.122.010,18	R\$ 16.658.079,02	R\$ 8.335.309,80
Hurley 2	R\$ 29.391.460,05	R\$ 22.148.884,31	R\$ 14.686.516,40	R\$ 7.348.786,37
Hurley 3	R\$ 3.355.353,34	R\$ 2.528.514,01	R\$ 1.676.624,84	R\$ 838.943,52
Total	R\$ 66.083.872,41	R\$ 49.799.408,50	R\$ 33.021.220,26	R\$ 16.523.039,70

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 seria cerca de 55 milhões em cinco anos para atender os indivíduos com a forma leve e moderada da doença, considerando o valor da tabela CMED, conforme descrita na tabela abaixo.

TABELA 7. Impacto orçamentário aplicando a difusão de mercado com a incorporação da clindamicina tópica para tratamento da HS classificada como Hurley 1

Gravidade	Ano			Custo		Total
	2019	2020	2021	2022	2023	
Hurley 1	R\$ 2.048.739,15	R\$ 4.133.021,92	R\$ 6.252.218,91	R\$ 8.405.741,57	R\$ 8.473.515,13	R\$ 29.313.236,68
Hurley 2	R\$ 1.809.276,13	R\$ 3.649.941,43	R\$ 5.521.440,07	R\$ 7.423.252,30	R\$ 7.483.104,27	R\$ 25.887.014,21
Hurley 3	R\$ 206.204,27	R\$ 415.985,97	R\$ 629.281,77	R\$ 846.032,43	R\$ 852.853,80	R\$ 2.950.358,24
Total	R\$ 16.256.878,21	R\$ 16.397.898,64	R\$ 16.537.254,34	R\$ 16.613.694,10	R\$ 16.809.473,20	R\$ 82.615.198,48

Aplicando os descontos no preço CMED do medicamento, o impacto estaria entre 11 milhões a 23 milhões em cinco anos para atender os indivíduos com a forma leve e moderada da doença.

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 tópica para tratamento da HS em nenhuma das agências citadas. A SMC recomenda clindamicina tópica apenas em associação com tretinoína ou peróxido de benzoíla, mas para tratamento de acne vulgar (41–43).

Na avaliação do adalimumabe realizada pelo NICE, o comitê de avaliação observou os resultados de uma pesquisa da Rede de Ensaios 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; primeira 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 (41).

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 leve. 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 a tecnologia avaliada no relatório.

Assim, as pesquisas apontaram não haver medicamentos nessas fases de desenvolvimento clínico para o tratamento da hidradenite supurativa leve.

6.6 Considerações gerais



Não encontramos evidências suficientes de alta qualidade para determinar os efeitos da clindamicina tópica como terapia padrão para lesões superficiais na HS. Apenas um estudo avaliou a eficácia da clindamicina tópica comparando-a com placebo. A eficácia do tratamento foi avaliada com um sistema de pontuação não validado que foi projetado para avaliar a “carga” da doença. O estudo mostrou que houve uma melhoria significativa no escore de carga em pacientes tratados com clindamicina tópica quando comparado com placebo em todos os momentos do estudo (um, dois e três meses após o início do tratamento) (+350 v.s. -90; $p < 0,01$). Em uma análise secundária, houve uma redução significativa no número de pápulas e pústulas, mas não de nódulos ou abscessos inflamatórios. Portanto, o efeito mais significativo do tratamento tópico com clindamicina foi observado em lesões superficiais (foliculite, pápulas, pústulas), enquanto o resultado foi muito baixo para lesões profundas (nódulos e abscessos), sugerindo sua indicação para lesões superficiais e localizadas, comuns no estágio I e II de Hurley, no entanto estas lesões também podem ocorrer em indivíduos com apresentações mais graves da doença.

Apesar da pouca evidência, a clindamicina tópica tem seu uso consagrado na prática clínica e vem sendo recomendado nas diretrizes de gestão da doença (6,16,37,44,45). As diretrizes para o tratamento de HS produzidas pelo *European Dermatology Forum*, recomenda a clindamicina tópica duas vezes ao dia por 3 meses como opção de tratamento de primeira linha em HS leve a moderada, especialmente quando não há lesões inflamatórias profundas (abscessos). Se a resposta clínica não for alcançada após esse período de tratamento, outras opções de tratamento devem ser consideradas (6). Consenso de especialistas em HS da Suécia, também recomendam a clindamicina tópica em indivíduos com HS classificados como Hurley I e II (46). As agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde recomendaram o adalimumabe para tratamento da forma grave após falha da terapia convencional (antibióticos tópicos e orais), no entanto não foram encontradas avaliações para estas tecnologias.

O impacto do fornecimento de clindamicina tópica para tratamento da HS leve a moderada, ao final de cinco anos, seria em torno de 14 milhões a 45 milhões, dependendo do valor de compra do medicamento. 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 honerosas, como a clindamicina tópica.



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 tópica para tratamento de lesões superficiais na hidradenite supurativa foi apreciada inicialmente pelos membros do plenário da CONITEC.

A clindamicina tópica é o único antibiótico tópico que foi objeto de estudo clínico. A etiologia e a patogênese da HS são parcialmente compreendidas, tornando o tratamento um desafio terapêutico. Apesar da HS ser uma condição relativamente comum e incapacitante, é uma doença negligenciada, acarretando uma lacuna de evidências científicas robustas sobre eficácia e segurança das terapias atualmente utilizadas, bem como ausência de pesquisas que avaliem novas tecnologias.

Após discussão dos fatos descritos acima, o plenário considerou que apesar das limitações do estudo, a clindamicina tópica se apresentou como uma opção aceitável para a indicação solicitada.

A matéria foi disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da clindamicina tópica para tratamento de lesões superficiais na hidradenite supurativa, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.



8. REFERÊNCIAS

1. Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol* [Internet]. Landes Bioscience; 2010;2(1):9–16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21547142>
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*. Switzerland; 2015;231(2):184–90.
3. Margesson LJ, Danby FW. Hidradenitis suppurativa. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2014;28(7):1013–27. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521693414001369>
4. Napolitano M, Megna M, Timoshchuk EA, Patrino C, Balato N, Fabbrocini G, et al. Hidradenitis suppurativa: from pathogenesis to diagnosis and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol* [Internet]. Dove Medical Press; 2017 Apr 19;10:105–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28458570>
5. Von der Werth JM, Williams HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. Wiley Online Library; 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. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111); 2015 Apr 1;29(4):619–44. Available from: <https://doi.org/10.1111/jdv.12966>
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. *J Am Acad Dermatol*. United States; 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. *J Am Acad Dermatol*. United States; 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. *Br J Dermatol*.



- 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. *J Am Acad Dermatol*. 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. *Br J Dermatol* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111); 2014 Dec 1;171(6):1434–42. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjd.13270>
 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. *Br J Dermatol* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111); 2017 Nov 1;177(5):1401–9. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjd.15748>
 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). *J Eur Acad Dermatology Venereol*. Wiley Online Library; 2018;32(3):467–73.
 17. Canoui-Poitaine 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. *J Am Acad Dermatol*. Elsevier; 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. *Ski appendage Disord*. Karger Publishers; 2017;3(4):197–201.
 19. Revuz JE, Canoui-Poitaine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-



- control studies. *J Am Acad Dermatol*. United States; 2008 Oct;59(4):596–601.
20. Jemec GBE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology and scope of the problem. *J Am Acad Dermatol*. United States; 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 - J Am Med Assoc* [Internet]. G.B.E. Jemec, Department of Dermatology, Zealand University Hospital, Roskilde, Sygehusvej 5, Roskilde, Denmark, United States; 2017 Nov;318(20):2019–32. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L619564432>
 22. Ingram JR, Jenkins-Jones S, Knipe DW, Morgan CLI, Cannings-John R, Piguët V. Population-based Clinical Practice Research Datalink study using algorithm modelling to identify the true burden of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. England; 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*. 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. *J Am Acad Dermatol*. Elsevier; 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? *Am J Clin Dermatol* [Internet]. R. Alhusayen, Division of Dermatology, Sunnybrook Health Sciences Centre, 2075 Bayview Avenue, Toronto, ON M4N 3M5, Canada; 2012;13(5):283–91. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L365379548>



28. Ring HC, Riis Mikkelsen P, Miller IM, Jenssen H, Fuursted K, Saunte DM, et al. The bacteriology of hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Exp Dermatol*. Denmark; 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. *Emerg Infect Dis*. United States; 2014 Dec;20(12):1990–8.
30. DrugBank. Clindamycin. Drug created on June 13, 2005 07:24 / Updated on December 18, 2018 05:46. 2018.
31. EMS S/A. Bula de medicamento. Fosfato de clindamicina Gel – 10mg / g. 2014.
32. O.J. C, Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol* [Internet]. Dep. Dermatol., Gentofte Hosp., DK 2900 Hellerup; 1983 Jan;22(5):325–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6347922>
33. Higgins JPT GS. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2011. 672 p.
34. J.R. I. Interventions for hidradenitis suppurativa updated summary of an original cochrane review. *JAMA Dermatology* [Internet]. J.R. Ingram, Cardiff University, Dermatology and Academic Wound Healing, Institute of Infection and Immunity, Third Floor Glamorgan House, University Hospital of Wales, Heath Park, Cardiff, United Kingdom; 2017;153(5):458–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L616159512>
35. Liy-Wong C, Pope E, Lara-Corrales I. Hidradenitis suppurativa in the pediatric population. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. Elsevier; 2015 Nov 1;73(5):S36–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.07.051>
36. Andrade T.C.P.C. de, B.C. V, A.M.N. O, T.Y. M, T.M. S, A.C.C. M. 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* [Internet]. 2017;92(2):196–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L616360105> U2 - L616360105



37. 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* [Internet]. 2017;92(2):196–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5429104/>
38. D.C. van R, J.R. M, T. T. Randomized Controlled Trials for the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin* [Internet]. D.C. van Rappard, Department of Dermatology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Meibergdreef 9, Amsterdam, Netherlands; 2016;34(1):69–80. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L609158670>
39. 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*. United States; 1985 Sep;36(3):265–8.
40. Parker F. A Comparison of Clindamycin 1% Solution Versus Clindamycin 1% Gel in the Treatment of Acne Vulgaris. *Int J Dermatol* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111); 1987 Mar 1;26(2):121–2. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1987.tb00542.x>
41. NICE. Adalimumab for treating moderate to severe hidradenitis suppurativa [Internet]. NICE National Institute for Clinical Excellence. 2016 [cited 2019 Feb 18]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta392/resources/adalimumab-for-treating-moderate-to-severe-hidradenitis-suppurativa-pdf-82602906813637>
42. SMC. The Scottish Medicines Consortium [Internet]. [cited 2019 Feb 18]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=clindamycin+1%25>
43. CADTH. Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation Adalimumab [Internet]. (Humira – AbbVie Corporation) New Indication: Hidradenitis Suppurativa. CADTH; 2018 [cited 2019 Feb 18]. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0455_complete_Humira-HS_May-24-16_e.pdf
44. Seyed Jafari SM, Knüsel E, Cazzaniga S HR. A Retrospective Cohort Study on Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology* [Internet]. 2018;234(1–2):71–8. Available from:



<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L622225066>

45. Ingram JR, Collier F, Brown D, Burton T, Burton J, Chin MF, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018. Br J Dermatol. England; 2018 Dec;
46. Hunger RE, Laffitte E, Lauchli S, Mainetti C, Muhlstadt M, Schiller P, et al. Swiss Practice Recommendations for the Management of Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa. Dermatology. Switzerland; 2017;233(2-3):113-9.



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 chlolinocin) OR Dalacin C) OR Clindamycin Monohydrochloride) OR Clindamycin Hydrochloride) OR "7 chloro 7 deoxylincomycin"))) AND (((("administration, topical"[MeSH Terms]) OR "topical drug administration") OR "topical administration") OR "topical drug administrations"))))	4
EMBASE	'hidradenitides, suppurative' OR 'suppurative hidradenitides' OR 'suppurative hidradenitis' OR 'acne inversa') AND (clindamycin OR 'clindamycin phosphate' OR '7 chloro 7 deoxylincomycin') AND ('topical drug administration' OR 'topical administration')	150
The Cochrane Library	Date Run: 09/01/2019 13:06:46 ID Search Hits #1 MeSH descriptor: [Clindamycin] explode all trees 833 #2 MeSH descriptor: [Hidradenitis Suppurativa] explode all trees 44 #3 "Hidradenitis Suppurativa" 134 #4 Clindamycin 1716 #5 #1 OR #4 1716 #6 #2 OR #3 134 #7 #5 AND #6 12	12
LILACS (BVS)	(tw:(tw:("Hidradenitides, Suppurative")) OR (tw:("Suppurative Hidradenitides")) OR (tw:("Suppurative Hidradenitis")) OR (tw:("Acne Inversa")))) AND (tw:("topical administration"))	0
CRD	("hidradenitides) AND (Clindamycin)	0
Tripdatabase	("Hidradenitis Suppurativa" AND Clindamycin) AND "topical"	50