



Brasília, DF | Março de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Relatório preliminar

Sulfato de gentamicina combinado à doxiciclina
para o tratamento Brucelose Humana

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Relatório preliminar

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na ANVISA; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos.	20
Figura 2 - Gráfico de floresta para o risco de insucesso terapêutico para a comparação DX +GT vs. DX +STP.	24
Figura 4. Probabilidade cumulativa de pacientes sem recidiva em cada grupo.....	25
Figura 3. Probabilidade de recidiva entre os pacientes.....	25
Figura 5. Gráfico de floresta para o risco de eventos adversos da comparação DX + GT vs. DX + STP.	27
Figura 6. Árvore de decisão utilizada.	31
Figura 7. Diagrama de tornado.	34
Figura 8. Diagrama de dispersão da análise de sensibilidade probabilística.....	35
Figura 9. Diagrama de tornado mostrando resultados para análise de sensibilidade da AIO.	41

Lista de Tabelas

Tabela 1. Principais características metodológicas dos estudos incluídos (n = 2).....	21
Tabela 2. Características da população incluída e das intervenções e esquemas terapêuticos.	21
Tabela 3. Características dos pacientes tratados com DG ou DS.	22
Tabela 4. Características dos pacientes tratados com DG ou DS.	23
Tabela 5. Avaliação do risco de viés por desfecho dos estudos incluídos utilizando-se a ferramenta RoB 2.0.....	28
Tabela 6. Resumo da avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE.	29
Tabela 7. Análise de custo-efetividade entre tratamentos para brucelose humana	33
Tabela 8. Proposta de cenário para AIO	36
Tabela 9. Dispensações de Medicamentos no Programa de Brucelose na Secretaria de Saúde do Paraná.....	36
Tabela 10. Market-share proposto para o cenário conservador utilizado na AIO	37
Tabela 11. Market share proposto para o cenário agressivo utilizado na AIO.....	37
Tabela 12. Estimativas de incidência da Brucelose humana e cenários propostos.....	38
Tabela 13. População elegível estimada para o tratamento da brucelose humana no SUS	38
Tabela 14. Parâmetros de custo utilizados na AIO para o tratamento da brucelose humana.....	39
Tabela 15. Parâmetros da proposta de cenário para AIO	40
Tabela 16. Proposta de cenário para AIO	40

Lista de Quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	14
Quadro 2. Pergunta Pico (População, Intervenção, Comparação E "Outcomes" [Desfechos]).	17
Quadro 3. Parâmetros da avaliação econômica	30
Quadro 4. Probabilidades de falha da terapia no tratamento da brucelose.....	31
Quadro 5. Preço de aquisição dos medicamentos	32
Quadro 6. Parâmetros de custos utilizados na análise de custo-efetividade.....	33

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	8
2. CONFLITO DE INTERESSES	8
3. RESUMO EXECUTIVO	9
4. INTRODUÇÃO	11
5. TECNOLOGIA	14
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	17
6.1 Pergunta de Pesquisa	17
6.2 Busca por Evidências	17
6.3 Seleção dos Estudos	17
6.4 Extração dos Dados	17
6.5 Avaliação do Risco de Viés	18
6.6 Avaliação da Qualidade da Evidência	18
6.7 Análise dos Dados	18
6.8 Resultados da Busca	19
6.9 Descrição dos Estudos	20
6.10 Resultados	23
6.10.1 Efeitos desejáveis das tecnologias	23
6.10.2 Efeitos indesejáveis das tecnologias	26
6.10.3 Balanço efeitos desejáveis e indesejáveis das tecnologias	27
6.11 Risco de Viés	27
6.12 Qualidade da Evidência	28
6.13 Considerações e limitações das evidências clínicas	29
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	30
7.1 Avaliação econômica	30
7.1.1 Métodos	30
7.1.2 Resultados	33
7.1.3 Limitações	35
7.2 Impacto orçamentário	35
7.2.1 Perspectiva da análise	35
7.2.2 Horizonte temporal	35
7.2.3 Cenário e comparadores	36
7.2.4 Divisão de mercado (Market-Share)	36
7.2.5 População elegível	37
7.2.6 Custos de tratamento	39

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

7.2.7 Análise de sensibilidade univariada.....	40
7.2.8 Resultados.....	40
7.3 Limitações.....	41
8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	42
9. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	42
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	44
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	44
13. REFERÊNCIAS	45
APÊNDICE 1. ESTRATÉGIAS DE BUSCA DETALHADAS POR BASE DE DADOS.....	49
APÊNDICE 2. ESTUDOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA COMPLETA	52
APÊNDICE 3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO SISTEMA GRADE	56

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório se refere à avaliação das evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do sulfato de gentamicina, solução injetável, para o tratamento de pacientes adultos com brucelose humana, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). Os estudos que compõem este documento foram elaborados pelo NATS do Instituto René Rachou em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

Relatório preliminar

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: sulfato de gentamicina combinado à doxiciclina.

Indicação: tratamento da brucelose humana causada por bactérias gram-negativas do gênero *Brucella* sp.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS/MS).

Introdução: A brucelose humana é uma doença bacteriana de evolução geralmente insidiosa, caracterizada por febre com padrão variável, mal-estar e sudorese noturna. Manifestações comuns incluem perda de peso, artralgia, cefaleia, dor lombar, fadiga, anorexia, mialgia, tosse e alterações emocionais com padrão depressivo. O tratamento é realizado com antibióticos e tem como objetivo a melhora dos sinais e sintomas e evitar a ocorrência de complicações em sistemas-órgãos. A melhor evidência disponível aponta que a combinação de aminoglicosídeos com a doxiciclina apresenta as menores taxas de insucesso da terapia. Apenas um antimicrobiano da classe dos aminoglicosídeos está disponível no SUS, o sulfato de estreptomicina, fabricado por um único laboratório oficial e utilizado principalmente no tratamento da tuberculose. Considerando a necessidade de ampliar o arsenal terapêutico para o tratamento da brucelose, a incorporação da gentamicina é uma opção a ser avaliada.

Pergunta: Qual a eficácia e a segurança da combinação de sulfato de gentamicina e doxiciclina no tratamento da brucelose humana, comparada com a combinação de sulfato de estreptomicina e doxiciclina?

Evidências clínicas: Foram buscados ensaios clínicos randomizados (ECRs) avaliando desfechos clínicos representativos de sucesso terapêutico com o uso de sulfato de gentamicina combinado à doxiciclina em comparação com sulfato de estreptomicina + doxiciclina, terapia atualmente disponível para mesma indicação no SUS. A busca na literatura foi estruturada através do acrônimo PICOS. Foram identificados 2 ECRs que atenderam aos objetivos deste relatório. Não foram observadas diferenças nas taxas de sucesso terapêutico entre a combinação sulfato de gentamicina + doxiciclina vs. sulfato de estreptomicina + doxiciclina (RR: 0,58, IC95%: 0,29 a 1,14). O perfil de segurança avaliado pela taxa de eventos adversos (EA) também foi similar na comparação entre as duas combinações (RR: 1,22; IC95%: 0,83 a 1,80).

Avaliação econômica: Uma análise de custo-efetividade foi realizada utilizando uma modelagem do tipo árvore de decisão. As razões de custo-efetividade para sulfato de estreptomicina e para sulfato de gentamicina, ambos combinados com doxiciclina, foram de, respectivamente, R\$ 50,82 e R\$ 77,21. A razão de custo-efetividade incremental (ICER) foi de R\$ 535,09/por cura. A análise de sensibilidade univariada indicou que a incerteza quanto aos custos do esquema doxiciclina + estreptomicina foi o parâmetro com maior impacto no resultado do ICER. A análise probabilística corrobora com os resultados iniciais, mostrando que o sulfato de gentamicina apresenta maior custo total de tratamento e um benefício clínico levemente superior, cujo efeito é considerado semelhante ao sulfato de estreptomicina.

Análise de impacto orçamentário: Observa-se que a incorporação do sulfato de gentamicina no SUS tem como resultado um incremento de R\$59.000,00 em 5 anos, em um cenário conservador. Nos quatro cenários projetados, o impacto orçamentário variou entre uma economia de R\$314.000,00 (cenário de baixa incidência) até o incremento de R\$454.000,00 (cenário de alta incidência) em 5 anos. Análise de sensibilidade apontou que os parâmetros epidemiológicos (incidência da doença) e populacionais (cobertura no SUS), respectivamente, são os que mais impactam nos valores desta análise.

Evidências internacionais: Até o momento, a incorporação do sulfato de gentamicina para o tratamento de pacientes com brucelose humana ainda não foi avaliada por agências internacionais de ATS pesquisadas. Ressalta-se que nenhuma outra tecnologia foi identificada como já incorporada para tratamento de brucelose por estas agências.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Não foram detectadas tecnologias no MHT para pacientes com diagnóstico de brucelose humana na forma não localizada.

Considerações finais: A incorporação de mais um antimicrobiano da classe dos aminoglicosídeos representa ampliação de opções terapêuticas para brucelose humana no Brasil, com o diferencial de oferecer a via de administração endovenosa, em comparação com a via intramuscular, que pode ser uma alternativa mais cômoda para alguns usuários.

Perspectiva do paciente: Foi aberta a Chamada Pública nº 10/2024 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, durante o período de 09/02/2024 a 18/02/2024. Entretanto, não houve inscrições.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 127ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 07 de março de 2024, recomendaram, por unanimidade, disponibilizar a matéria em consulta pública com parecer preliminar favorável à incorporação ao SUS de sulfato de gentamicina combinado a doxiciclina para o tratamento da brucelose humana. O Comitê considerou para esta recomendação que a possibilidade de mais um medicamento para o tratamento da brucelose humana amplia o arsenal terapêutico e preenche lacunas para o manejo da doença que dispõe atualmente de um antimicrobiano da classe dos aminoglicosídeos, representando vantagens inerentes para este programa estratégico. A implementação da tecnologia foi um ponto destacado para discussão no contexto do PCDT em elaboração, assim como a notificação compulsória dos casos, tema a ser discutido em breve pela área técnica do Ministério da Saúde, no contexto do programa da brucelose humana.

Relatório preliminar

4. INTRODUÇÃO

A brucelose é uma doença negligenciada, reemergente, causada por cocobacilos gram-negativos intracelulares facultativos do gênero *Brucella* sp. Trata-se da doença bacteriana mais prevalente no mundo, sendo endêmica principalmente em países do Oriente Médio, Ásia, África, América do Sul e Central, Bacia do Mediterrâneo e do Caribe^{1,2}. No entanto, as estimativas de casos são baseadas em muitas incertezas diante do grande contingente de casos assintomáticos, dificuldade de confirmação diagnóstica e subnotificação³.

A determinação da distribuição e frequência da brucelose humana é vital para o verdadeiro entendimento de seu impacto, bem como para o desenvolvimento de estratégias de controle sustentáveis. Estimativas de incidência da doença revelaram taxa de 0,02 a 0,09 por 100.000 habitantes no continente norte americano, 12,84 por 100.000 habitantes na Argentina e 25,69 por 100.000 habitantes no México. Uma revisão sistemática reunindo dados da população chinesa identificou proporção de 62,5% (IC95%: 56,4%–69,2%) de pacientes diagnosticados incorretamente, confirmando, portanto, o potencial de subnotificação da doença³. Um estudo recente, cujo objetivo foi investigar a incidência anual global da brucelose humana a partir de dados fornecidos pela Organização Mundial de Saúde Animal (OMSA), demonstrou importante lacuna nos relatórios internacionais. Entre 2005 e 2019, um total de 2.730 relatórios deveriam ter sido enviados à OMSA pelos países membros, porém, apenas 48,4% foram enviados, reafirmando seu *status* de doença negligenciada⁴.

A epidemiologia da doença no Brasil ainda é pouco descrita no âmbito nacional⁴. Estudo longitudinal conduzido no estado do Paraná estimou a incidência da brucelose entre 2014 e 2017 entre 0,20 e 0,59 casos por 100.000 habitantes⁵. A prevalência da doença, no período de 2013 a 2018, na região oeste de Santa Catarina foi de 3,4%⁶, e de 4,4% em um município do estado do Alagoas⁷. Em uma comunidade urbana em Salvador, foi observada soropositividade de 13% dos indivíduos testados.⁸ Um estudo que realizou a análise das notificações do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) entre 2014 e 2018 estimou a incidência média 0,11 casos por 100.000 habitantes entre 2015 e 2018. A maior quantidade destes casos (22%) foi notificada na região sul e 53% dos casos registrados apresentavam relação ocupacional⁹.

No Brasil, observa-se que a brucelose humana apresenta perfil ocupacional, aumentando sua relevância no contexto da saúde pública. Entre funcionários de matadouro no Maranhão, foi observada soroprevalência de 10,7%¹⁰. No Tocantins, em uma amostra de 645 trabalhadores de frigoríficos, lavradores, médicos veterinários e estudantes de medicina veterinária, 26 (4,0%) tiveram sorologia positiva para *Brucella abortus*¹¹. Já em Minas Gerais, 32,83% (108/329) (IC95%: 27,78-38,19%) dos veterinários cadastrados para administrar a vacinação contra brucelose bovina em 2018 relataram ter sido acidentalmente expostos às cepas vacinais B19 ou RB51¹². Entre janeiro de 2019 e abril de 2020, três acidentes laboratoriais com *Brucella abortus* foram notificados em Curitiba e envolveram 58 trabalhadores¹³. Casos semelhantes de brucelose adquiridos em laboratórios clínicos já tinham sido previamente relatados no Brasil¹⁴.

Embora a doença seja capaz de acarretar problemas sanitários importantes e prejuízos econômicos, a brucelose humana não está incluída entre os agravos de notificação compulsória no Brasil, exceto em situações de surtos¹⁵. Importante ressaltar que alguns estados como Santa Catarina¹⁶, Paraná¹⁷, Minas Gerais¹⁸, entre outros, apresentam legislação específica incluindo a brucelose na lista de notificação compulsória na sua área de abrangência. A não obrigatoriedade de notificação, contribui para que a prevalência de casos no Brasil seja pouco conhecida e possivelmente subestimada.

As principais espécies de *Brucella* patogênicas para o homem são *Brucella abortus* e *Brucella melitensis*, cujos hospedeiros preferenciais são, respectivamente, bovinos e pequenos ruminantes (como cabras e ovelhas). Também associada à doença humana está *Brucella suis*, que tem os suínos como hospedeiro preferencial e *Brucella canis*, preferencialmente relacionada à doença em cão¹⁹. Em geral, a transmissão da doença para humanos ocorre por contato de material contaminado com a conjuntiva ou pele lesionada, ingestão de produtos contaminados, inalação de bactérias ou inoculação acidental durante a vacinação de animais. Casos esporádicos e surtos ocorrem entre os consumidores de produtos lácteos não pasteurizados, especialmente queijos. A transmissão da doença entre humanos é descrita de forma isolada, geralmente através da barreira placentária ou lactação, mas também há relatos de transmissão por transfusão de sangue, transplante de medula óssea e por aerossol de pacientes infectados²⁰.

Quanto à manifestação clínica, trata-se de doença subaguda ou insidiosa, caracterizada por febre com padrão variável, mal-estar e sudorese noturna, que pode se associar a um odor peculiar de mofo. Sintomas adicionais incluem perda de peso, artralgia, cefaleia, dor lombar, fadiga, anorexia, mialgia, tosse e alterações emocionais com padrão depressivo^{21,22}. O período de incubação (desde a aquisição até as manifestações clínicas) costuma ser de duas a quatro semanas, mas ocasionalmente pode durar vários meses. Se não tratada, a doença pode cursar com quadros prolongados, com duração de meses e até anos. Os achados clínicos são variáveis e inespecíficos, sendo descritos hepatomegalia, esplenomegalia e/ou linfadenopatia. O envolvimento focal de órgãos é reconhecido como uma complicação da infecção, o que ocorre mais comumente em adultos que em crianças^{23,24}.

A doença osteoarticular é a forma mais comum de brucelose focal; ocorre em até 70% dos pacientes e as manifestações incluem artrite periférica (geralmente joelhos, quadris e tornozelos)^{25,26}, mas também sacroileíte e espondilite, esta última mais comum no contexto da doença crônica. O envolvimento geniturinário é a segunda forma mais comum de brucelose localizada; ocorre em até 10% dos casos. No sexo masculino, a orquite e/ou epididimite são as manifestações mais comuns; prostatite e abscesso testicular ocorrem menos comumente. Em mulheres, foi descrito abscesso tubo-ovariano. Manifestações adicionais incluem cistite, nefrite intersticial, glomerulonefrite e abscesso renal²⁷. Acometimento neurológico ocorre em até 10% dos casos²⁸. As manifestações incluem meningite (aguda ou crônica), encefalite, abscesso cerebral, mielite, radiculite e/ou neurite (com envolvimento de nervos cranianos ou periféricos). Por sua vez, envolvimento cardiovascular e pulmonar são mais raros, em até 3% dos casos²⁸ e pode incluir endocardite, que é a principal causa de morte na brucelose, mas também miocardite, pericardite, endarterite, tromboflebite e/ou aneurisma micótico da aorta ou ventrículos, além de bronquite, pneumonite intersticial, pneumonia lobar, nódulos

pulmonares, derrame pleural, linfadenopatia hilar, empiema ou abscessos. A brucelose em mulheres grávidas tem sido associada ao risco de aborto espontâneo, morte fetal intrauterina, parto prematuro e infecção intrauterina com possível morte fetal^{29,30}.

Devido à inespecificidade e amplo espectro clínico da brucelose humana, torna-se essencial o diagnóstico diferencial com outras doenças, infecciosas ou não, entre as quais destacam-se: febre tifoide, malária, artrite e endocardite bacteriana, tuberculose, pneumonia, mas também doenças reumatológicas, neoplasias, infecções fúngicas e transtornos psiquiátricos^{31,32}.

A *Brucella* sp. pode ser isolada do sangue, da medula óssea, ou mais raramente de outros líquidos orgânicos (líquido cefalorraquidiano e líquido sinovial), sendo o crescimento em cultura considerada padrão-ouro para o diagnóstico da doença^{33,34}. O tempo necessário para confirmação diagnóstica depende do método de cultura utilizado, tipo e volume da amostra, sendo a probabilidade de isolamento maior no início da doença (fase de bacteremia mais elevada).^{35,36} Embora útil, a cultura é cara e laboriosa, sendo necessária cabines de segurança biológica de classe II ou superior para sua manipulação³⁷. Ainda assim, o isolamento em cultura é evidência irrefutável da infecção, possibilitando a identificação de espécie e genotipagem, além de avaliação da suscetibilidade antimicrobiana.³³

Como a incapacidade de isolar a *Brucella* sp. não exclui a infecção, os métodos imunológicos são considerados importantes ferramentas para o diagnóstico. Diferentes técnicas sorológicas estão descritas, desde a aglutinação qualitativa em placa utilizando o corante Rosa Bengala (TRB), mas também a aglutinação em tubo que permite a quantificação do título de anticorpos, testes de imunoensaio (ELISA), empregando diferentes tipos de antígenos e imunocromatografia^{28,33,34}. Mais recentemente, métodos moleculares, em especial a reação em cadeia da polimerase (PCR), seja qualitativo ou em tempo real, empregando diferentes alvos, têm sido utilizados para o diagnóstico da brucelose humana^{38,39}.

Diversas classes de antimicrobianos estão descritas para o tratamento da brucelose humana, dentre elas as tetraciclina (doxiciclina e minociclina), aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina e estreptomicina), quinolonas (ciprofloxacino), além de rifampicina, sulfametoxazol/trimetoprima e ceftriaxona⁴⁰. A evidência atual acumulada sugere superioridade de esquemas combinados em relação à monoterapia⁴¹. Outros princípios gerais do tratamento são a necessidade de cursos prolongados de antibiótico e de vigilância após o tratamento, já que taxa de recorrência de até 29% está descrita⁴². Com significativo impacto na definição terapêutica, vários fatores devem ser também ressaltados, tais como a resistência natural à rifampicina da cepa mutante RB51 de *B. abortus*, utilizada na forma atenuada na vacina homônima, fonte de exposição em acidentes de trabalho⁴³; a reconhecida contraindicação ao uso de tetraciclina por gestantes e crianças com menos de 8 anos^{44,45} e, por fim, a diferença na via de administração permitida para os aminoglicosídeos estreptomicina, intramuscular, e gentamicina, endovenosa, determinante da operabilidade do fluxo assistencial e da aceitação por parte dos pacientes.

No Brasil, estão oficialmente disponíveis para o tratamento de brucelose humana doxiciclina 100mg comprimido; sulfato de estreptomicina 1g pó para solução injetável, rifampicina 300mg cápsula e rifampicina 20mg/mL suspensão oral⁴⁶. Esse relatório cumpre a função de reunir a evidência para sustentar a avaliação da incorporação do sulfato de gentamicina em associação à doxiciclina como mais uma alternativa terapêutica recomendada para o tratamento da brucelose humana.

5. TECNOLOGIA

A tecnologia avaliada neste relatório é o sulfato de gentamicina para uso combinado com doxiciclina no tratamento da brucelose humana, sendo este último uma tecnologia já incorporada ao SUS. O sulfato de gentamicina é uma solução aquosa estéril para administração parenteral, contendo o antibiótico aminoglicosídeo gentamicina sob a forma de sulfato. Testes *in vitro* demonstraram que a gentamicina é um antibiótico aminoglicosídeo bactericida que atua inibindo a síntese proteica bacteriana em micro-organismos sensíveis. É ativa contra ampla variedade de bactérias patogênicas, Gram-negativas e Gram-positivas. Além disso, a gentamicina pode ser ativa contra isolados clínicos de bactérias resistentes a outros aminoglicosídeos⁴⁷. O Quadro 1 apresenta a descrição técnica do sulfato de gentamicina. No Brasil, a sua aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ocorreu em 2017⁴⁸.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	sulfato de gentamicina 80mg solução injetável
Nomes comerciais	Gentamisan®, Neo Gentamicin®, Gentamicil®, Septopal®, Garamicina®, Gentamil®, Gentagran®, Garamox®
Medicamento genérico	sulfato de gentamicina
Classe terapêutica	Antimicrobiano, aminoglicosídeo
Apresentação	Solução injetável 40mg/mL (ampola de 2 mL)
Detentor do registro	SANTISA LABORATÓRIO FARMACÊUTICO S/A (CNPJ: 04.099.395/0001-82) FRESENIUS KABI BRASIL LTDA (CNPJ: 49.324.221/0001-04) HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA (CNPJ: 17.174.657/0001-78)
Fabricante	SANTISA LABORATÓRIO FARMACÊUTICO S/A - Registro ANVISA nº 1018600340031; 1018600340080; 1018600340099; GENTAMISAN (1018600020035; 1018600020086; 1018600020094). FRESENIUS KABI BRASIL LTDA - Registro ANVISA nº 1004102100029 e 1004102100061 HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA - Registro ANVISA nº 1038700450044
Indicação aprovada na ANVISA	Tratamento de infecções causadas por cepas de bactérias sensíveis dos seguintes micro-organismos: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus sp. (indol-positivo e indol-negativo)</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella-Enterobacter-Serratia sp.</i> , <i>Citrobacter sp.</i> , <i>Providencia sp.</i> , <i>Staphylococcus sp. (coagulase-positivo e coagulase-negativo)</i> e <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . Os estudos clínicos demonstraram a eficácia de sulfato de gentamicina em: - Septicemia, bacteremia (incluindo sepse neonatal); - Infecções graves do Sistema Nervoso Central (SNC) (incluindo meningite); - Infecção nos rins e trato geniturinário (incluindo infecções pélvicas); - Infecções respiratórias;

	<ul style="list-style-type: none"> - Infecções gastrintestinais; - Infecções na pele, ossos ou tecidos moles (incluindo queimaduras e feridas infectadas); - Infecções intra-abdominais (incluindo peritonite); - Infecções oculares.
Indicação proposta	Tratamento da brucelose humana (bactérias gram-negativas)
Posologia	<p>Para pacientes com função renal normal e infecções graves, a dose indicada é de 3mg/kg/dia, divididas em três tomadas iguais a cada 8 horas ou em duas tomadas iguais a cada 12 horas ou em uma dose única diária. Uma administração simplificada para pacientes adultos com mais de 60kg é a de 80mg, 3 vezes por dia, ou 120mg, a cada 12 horas. Para adultos pesando 60kg ou menos, 60mg, 3 vezes por dia. Para adultos muito pequenos ou muito grandes, a dose deve ser calculada em mg/kg de massa corpórea magra. Em doenças com risco de vida, podem-se utilizar doses de até 5mg/kg/dia, divididas em três tomadas iguais a cada 8 horas, ou quatro tomadas iguais a cada 6 horas. Essa dose deve ser reajustada para 3mg/kg/dia tão logo a evolução clínica assim o indicar. Para infecções sistêmicas ou urinárias de gravidade moderada, quando o agente é, provavelmente, muito sensível, pode-se considerar a dose de 2mg/kg/dia dividida em duas tomadas iguais a cada 12 horas ou em uma dose única diária. Essa dose deve ser reajustada para 3mg/kg/dia, caso não haja melhora rápida.</p> <p>A gentamicina é altamente concentrada na urina e no tecido renal. Em pacientes com infecção urinária, crônica ou repetida, e sem evidência de insuficiência renal, Gentamicin (sulfato de gentamicina) poderá ser administrado intramuscularmente em doses de 160mg uma vez por dia, durante 7-10 dias. Para adultos com peso abaixo de 50kg, a dose diária deverá ser de 3,0mg/kg de peso corporal.</p>
Patente	<p>Não há documentos patentários relacionados a esta combinação de medicamentos, sendo encontradas apenas patentes relacionadas a formulação de cada princípio ativo.</p> <p>Não consta na base de dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), nenhum registro válido referente a combinação dos princípios ativos sulfato de gentamicina+doxiciclina.</p>

Fonte: Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)⁴⁸; Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI)⁴⁹.

Contraindicações: pacientes com hipersensibilidade ou reações tóxicas graves em tratamentos anteriores com gentamicina ou outros aminoglicosídeos.

Precauções: A dose deve ser ajustada para pacientes com insuficiência renal. Monitoramento da função renal e neurotoxicidade em pacientes idosos, pediátricos, em uso de altas doses e durante períodos prolongados.

Eventos adversos: O medicamento pode causar nefrotoxicidade frequentemente em pacientes com antecedentes de insuficiência renal e nos tratados durante longos períodos ou com doses mais altas que as recomendadas. Neurotoxicidade – Foram relatados efeitos adversos sobre os ramos vestibular e auditivo do oitavo par craniano, principalmente em pacientes com alteração da função renal ou nos que fazem uso de altas doses e/ou que se submetem a tratamentos prolongados. Esses sintomas incluem tontura, vertigem, tinido, ataxia, sensação de ruído nos ouvidos e perda de audição. A perda de audição manifesta-se inicialmente pela diminuição da audição aos sons de alta tonalidade, e podem ser irreversíveis.

Anormalidades nos exames laboratoriais, possivelmente relacionadas com a gentamicina, incluem: elevação das transaminases séricas [ALT (TGP), AST (TGO)] e aumento da desidrogenase lática no soro (DHL) e da bilirrubina; diminuição

do cálcio, magnésio, sódio e potássio séricos; anemia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitose transitória, eosinofilia; aumento ou diminuição do número de reticulócitos; e trombocitopenia.

Relatório preliminar

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1 Pergunta de Pesquisa

Para a revisão sistemática, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 2: Qual a eficácia e a segurança da combinação sulfato de gentamicina e doxiciclina no tratamento da brucelose humana em comparação com a combinação de sulfato de estreptomicina e doxiciclina?

Quadro 2. Pergunta Pico (População, Intervenção, Comparação E "Outcomes" [Desfechos]).

P - População	Pacientes com manifestações primárias de brucelose humana e diagnóstico confirmado da doença
I - Intervenção	sulfato de gentamicina + doxiciclina
C - Comparação	sulfato de estreptomicina + doxiciclina
O - Desfechos (<i>outcomes</i>)	Taxa de falha do tratamento, tempo de defervescência, taxa de eventos adversos
S - Desenho de estudo (<i>study</i>)	Ensaio clínico randomizado controlado

6.2 Busca por Evidências

Com base na pergunta PICO estabelecida para esta revisão sistemática, foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via Pubmed); EMBASE (via Periodicos Capes); *Cochrane Library*; LILACS (via BVS). A busca foi encerrada em 06 de janeiro de 2023, atualizada em 28 de setembro do mesmo ano, usando termos MeSH, Emtree, DeCS, palavras-chave e outros termos livres relacionados a “brucelose humana”, “tratamento” e “ensaio clínico” conectados por operadores booleanos (OR, AND) (Apêndice 1). Foram incluídos estudos publicados em inglês, espanhol e português e não houve restrições quanto a data da publicação. Além disso, foram conduzidas pesquisas na plataforma internacional de registro de ensaios clínicos (www.clinicaltrials.gov) para verificação de potenciais estudos em andamento com a terapia de interesse.

6.3 Seleção dos Estudos

Inicialmente, os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o *Mendeley Reference Management Software*⁵⁰ para detecção e eliminação das duplicatas, e em seguida, importadas para o aplicativo *Rayyan*⁵¹ para gerenciamento das referências e seleção dos estudos. Os registros foram selecionados por duas duplas de revisores, de forma independente cada dupla, tanto na triagem (leitura de títulos e resumos), quanto na elegibilidade final (leitura dos textos completos). Os conflitos foram discutidos até que se chegasse a um consenso e, quando necessário, foram resolvidos por outros dois revisores.

6.4 Extração dos Dados

A extração dos dados foi realizada de forma independente por duplas de avaliadores, usando o *software* Microsoft Excel®. Os seguintes dados foram extraídos: primeiro autor e ano de publicação; número de participantes por braço de tratamento; critérios diagnósticos utilizados; critérios de elegibilidade; características da população-alvo; características das intervenções avaliadas; desfechos relacionados a falha terapêutica (incluindo persistência dos sintomas após descontinuação do tratamento, recidiva ou necessidade de descontinuação da terapia devido a eventos adversos), tempo até a defervescência e eventos adversos; tamanho do efeito e direção do efeito; e limitações dos estudos.

6.5 Avaliação do Risco de Viés

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada para cada desfecho de interesse utilizando-se a ferramenta de avaliação do risco de viés da Cochrane (*The Cochrane Collaboration's tools for assessing risk of bias in randomised trials*), versão 2.0 (RoB 2.0)⁵², que verifica o risco de viés envolvido em cinco domínios: processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados ausentes, medidas do desfecho e seleção dos resultados relatados. Após cada avaliação, foi estabelecida uma avaliação geral sobre o risco de viés. O estudo foi considerado com baixo risco de viés quando o estudo foi considerado com baixo risco para todos os domínios. O estudo foi julgado como tendo algumas preocupações quando pelo menos um domínio foi julgado desta forma, mas com nenhum julgamento de alto risco de viés. Por fim, o estudo foi julgado como apresentando alto risco de viés quando pelo menos um domínio foi considerado com alto risco.

6.6 Avaliação da Qualidade da Evidência

A avaliação da qualidade da evidência foi realizada por meio do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*). A evidência relevante para pacientes e tomadores de decisão foi graduada como alta, moderada, baixa e muito baixa, considerando os critérios de rebaixamento (*downgrade*) da qualidade da evidência (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação)⁵³.

6.7 Análise dos Dados

Para análise dos dados, uma meta-análise tradicional foi realizada para cada comparação pareada onde havia evidência disponível de dois ou mais estudos, por desfecho de interesse, usando o Risco Relativo (RR) como medida de efeito para dados categóricos e Diferença de Médias (MD) para medidas de efeito contínuas. Intervalos de confiança de 95% foram usados para apresentar os resultados em todos os casos. O modelo de efeitos aleatórios foi utilizado para todas as análises. A presença de heterogeneidade foi explorada considerando até que ponto os resultados dos estudos eram consistentes entre si (resultados do teste do I^2). Além disso, se os intervalos de confiança para os resultados de estudos individuais apresentassem baixa sobreposição, isso também representou indicativo de presença de

heterogeneidade estatística. Todos os estudos com dados quantitativos para os desfechos das comparações de interesse foram incorporados às meta-análises utilizando-se os pacotes “meta” e “metafor” no *software* R, versão 3.6.2.

6.8 Resultados da Busca

Foram identificadas 3.287 publicações através da estratégia de busca descrita neste documento. Nenhum estudo adicional foi identificado na busca na literatura cinzenta. Não foram identificados registros de protocolos de estudos clínicos na plataforma de registro *clinicaltrials.gov* relacionados à condição ou doença ‘brucelose humana’ e a intervenção ‘sulfato de gentamicina’ (termos de busca utilizados: [‘brucellosis’ OR ‘human brucellosis’ OR ‘brucella’] AND [‘Gentamicin’ OR ‘Gentamicin Sulfate’]). Após a exclusão das duplicatas e seleção por títulos e resumos, restaram 56 publicações para a avaliação por texto completo. Após a segunda etapa de elegibilidade, foram incluídos 2 ensaios clínicos randomizados controlados. A Figura 1 resume o processo de seleção dos estudos.

Identificação de estudos por meio de bases de dados e registros

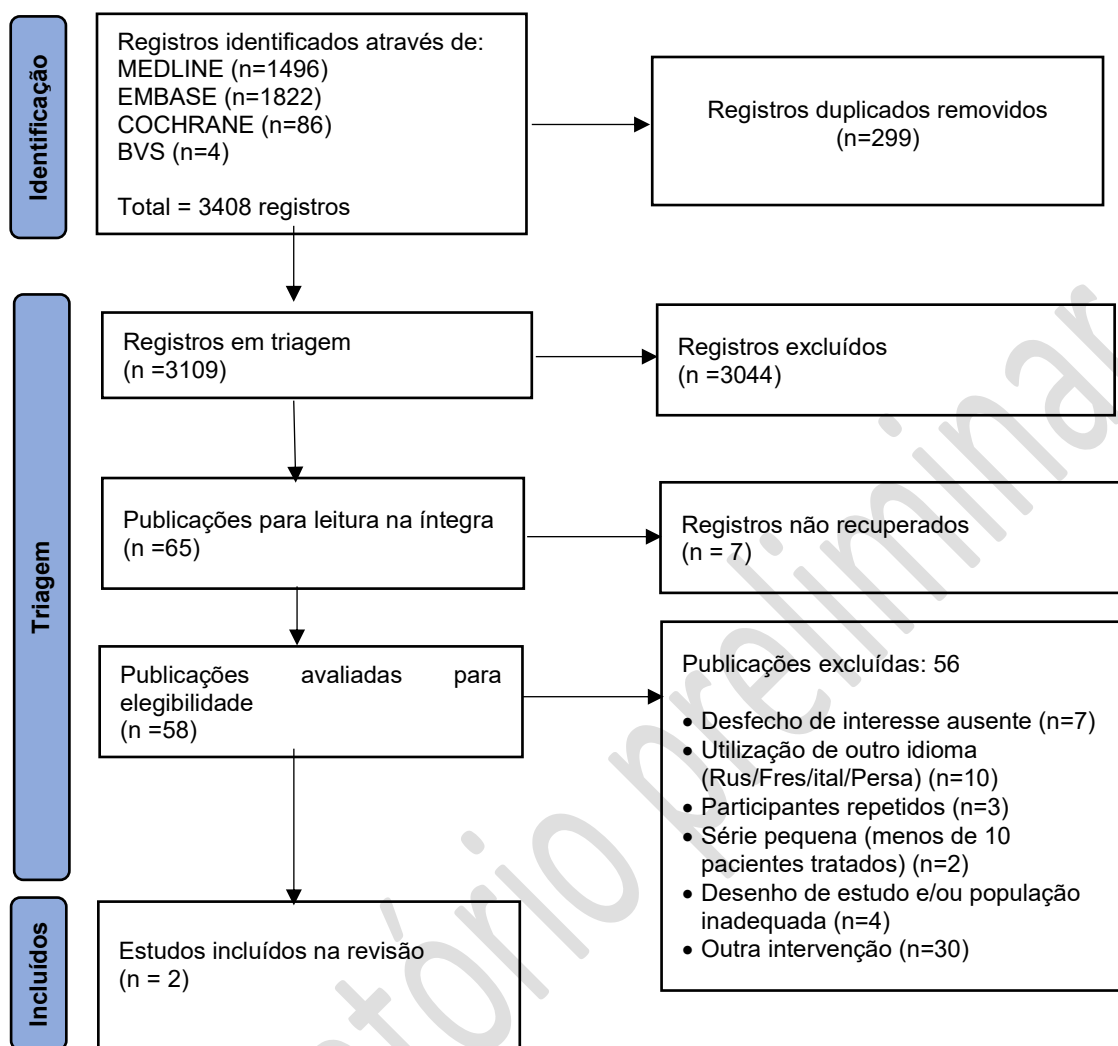


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos.

Fonte: Elaboração própria baseado em Page et al., (2020) ⁵⁴.

6.9 Descrição dos Estudos

As principais características dos participantes e das intervenções dos estudos incluídos estão sumarizadas nas **eErro! Fonte de referência não encontrada.** Em seguida, encontra-se a descrição narrativa de cada um destes estudos. Os dois estudos incluídos investigaram os desfechos recidiva e falha terapêutica. Recidiva foi definida pela recrudescência de sinais e sintomas de brucelose humana associada a elevação de um título reduzido (STAT ou 2ME) no seguimento após o término da terapia. Já a falha terapêutica refere-se à persistência dos sintomas clínicos da doença após o término do tratamento ou sua descontinuação, em caso de ocorrência de eventos e efeitos adversos.

Tabela 1. Principais características metodológicas dos estudos incluídos (n = 2).

Autor, ano	País (n)	Grupos de intervenção (n)	Follow-up (meses)	Critério de diagnóstico	Critério de inclusão	Critério de exclusão	Perda no acompanhamento/pacientes tratados	Fonte de financiamento do estudo
Roushan, 2006 ⁵⁵	Irã (200)	Grupo 1: DX+STP (100) Grupo 2: DX+GT (100)	12 meses	STAT ≥1:320 e 2ME ≥1:80 que apresentavam quadro clínico compatível com esse diagnóstico	Pacientes com brucelose de acordo com critérios diagnósticos	Idade <10 anos, espondilite, neurobrucelose, gestantes e tratamento com antibióticos por 11 semanas antes da inscrição	Grupo 1: 6/100 Grupo 2: 3/100	Razi Medical Research Center of Babol and the Iranian Society
Roushan, 2010 ⁵⁶	Irã (164)	Grupo 1: DX+STP (82) Grupo 2: DX+GT (82)	12 meses	STAT ≥1:320 e título de 2ME ≥1:160, juntamente com achados clínicos compatíveis (febre, sudorese, artralgias, artrite periférica, sacroileíte e orquiepididimite)	Casos ambulatoriais e hospitalares de brucelose humana com idade > 10 anos.	Espondilite, endocardite, neurobrucelose, gestante e aqueles que receberam antibióticos por > 2 dias	Grupo 1: 5/82 Grupo 2: 2/82	Infectious Diseases Research Center and Tropical Diseases of Babol Medical University (GR011-1385)

Legenda: DX: doxiciclina; STP: sulfato de estreptomicina; GT: sulfato de gentamicina; STAT: Título padrão de aglutinação em tubo; 2 ME: 2-mercaptoethanol.
Fonte: Elaboração própria.

Tabela 2. Características da população incluída e das intervenções e esquemas terapêuticos.

Autor, ano	Intervenção (via/dose/frequência/duração) (n)	Comparação (mg/frequência/duração) (n)	Idade em anos média±DP (amplitude)	Sexo masculino (n)/Feminino (n)	Manifestações clínicas	Forma clínica (n)	Caracterização das espécies de Brucella (n)	Duração dos sintomas em dias
Roushan, 2006 ⁵⁵	STP: IM/1000mg/SID/14 dias + DX: OR/100mg/BID/45 dias (94)	GT: NR/5 mg/kg/SID/7 dias + DX: OR/100mg/BID/45 dias (97)	Grupo 1: 36,2±14,14 Grupo 2: 33,74±16,6	Grupo 1: 57/40 Grupo 2: 52/42	Febre, sudorese e artralgia	Grupo 1: forma aguda (81), forma focal (27) Grupo 2: forma aguda (73), forma focal (24)	NR	NR
Roushan, 2010 ⁵⁶	STP:IM/1000mg/14 dias + DX: OR/100mg/45 dias (82)	GT: NR/5 mg/kg/SID/5 dias + DX: OR/100mg/BID/56 dias (82)	Grupo 1: 36,5±14,5 Grupo 2: 35,9±14,8	Grupo 1: 52/30 Grupo 2: 56/26	Febre, sudorese, artralgia, artrite periférica, sacroileíte, epidídimo-orquite, espondilite	Forma aguda (164)	NR	NR

Legenda: DX: doxiciclina; STP: sulfato de estreptomicina; GT: sulfato de gentamicina; DG: grupo doxiciclina + sulfato de gentamicina; DS: grupo doxiciclina + sulfato de estreptomicina; STAT: Título padrão de aglutinação em tubo; 2 ME: 2-mercaptoethanol, NR: não relatado; SID: uma vez ao dia; BID: duas vezes ao dia; DP: desvio padrão; OR: Oral.

Fonte: Elaboração própria.

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, controlado, desenvolvido com o objetivo de comparar a eficácia da combinação sulfato de estreptomicina + doxiciclina (Grupo 1) com sulfato de gentamicina + doxiciclina (Grupo 2) no tratamento da brucelose humana. Inicialmente, 200 pacientes foram randomizados. Dos 100 pacientes tratados no grupo 1, 5 recusaram seguimento e 1 paciente faleceu em acidente automobilístico durante o tratamento; esses 6 pacientes foram excluídos do estudo. Dos 100 pacientes tratados no grupo 2, 3 recusaram seguimento. O regime do grupo 1 incluiu 1 g de sulfato de estreptomicina administrado por via intramuscular por 14 dias mais 100 mg de doxiciclina administrados duas vezes ao dia por 45 dias, e o regime do grupo 2 incluiu 5 mg/kg por dia de gentamicina administrado por 7 dias mais 100 mg de doxiciclina administrados duas vezes ao dia por 45 dias. Após o tratamento, todos os pacientes foram avaliados no mês 1, 2, e 3 e em intervalos de 3 meses depois disso, bem como sempre que reapareceram os sintomas clínicos. A duração do acompanhamento para todos os pacientes foi de 1 ano. Os desfechos avaliados neste estudo foram falha terapêutica e recidiva. A falha terapêutica foi definida como persistência dos sintomas clínicos da doença após a conclusão do tratamento ou descontinuação do tratamento devido a efeitos adversos associados a um dos medicamentos.

Ao todo, 94 pacientes no grupo 1 (52 indivíduos do sexo masculino e 42 indivíduos do sexo feminino; idade média 36,2±14,14; faixa 15 a 81 anos) e 97 pacientes no grupo 2 (57 indivíduos do sexo masculino e 40 indivíduos do sexo feminino; média de idade 33,74±16,6; faixa 15 a 79 anos) foram estudados, sem diferença significativa nas características basais (P = 0,27). As manifestações clínicas em ambos os grupos eram semelhantes, com exceção da sudorese, que foi mais prevalente no grupo 2 (P = 0,04). As características dos participantes encontram-se descritas na Tabela 3.

Tabela 3. Características dos pacientes tratados com DG ou DS.

Características	Grupo 1 (n = 94)	Grupo 2 (n = 97)
Sexo		
Masculino	52 (55,3)	57 (58,8)
Feminino	42 (44,7)	40 (41,2)
Residência		
Urbana	24 (25,5)	17 (17,5)
Rural	70 (74,5)	80 (82,5)
Fator predisponente	82 (87,2)	81 (83,5)
Febre	69 (73,4)	75 (77,3)
Sudorese	80 (85,1)	91 (93,8)
Artralgia	67 (71,3)	71 (73,2)
Doença focal		
Qualquer	27 (28,7)	24 (24,7)
Artrite periférica	15 (16)	12 (12,4)
Artrite esternoclavicular	1 (0,5)	0 (0)
Orquite do Epidídimo	2 (2,1)	4 (4,1)
Sacroileíte	7 (7,4)	7 (7,2)
Bursite	1 (1,1)	1 (1)
Eritema nodoso	1 (1,1)	0 (0)
Do início da doença ao diagnóstico		
Aguda (< 2 meses)	81 (86,2)	73 (75,3)
Subaguda (2 meses a 1 ano)	12 (12,8)	21 (21,6)
Crônica (> 1 ano)	1 (1,1)	3 (3,1)
Achados normais de contagem completa de células sanguíneas	75 (79,8)	75 (77,3)

Características	Grupo 1 (n = 94)	Grupo 2 (n = 97)
Nível de fator reumatóide positivo	5 (5,3)	5 (5,2)
Nível positivo de proteína C-reativa	51 (54,3)	73 (75,3)

Legenda: DG: grupo doxiciclina + sulfato de gentamicina; DS: grupo doxiciclina + sulfato de estreptomicina.

Fonte: Adaptado de Roushan et al., 2006⁵⁵.

Roushan, 2010⁵⁶

Neste estudo foi comparada a eficácia da combinação de sulfato de estreptomicina (1g por IM por duas semanas) mais doxiciclina (100 mg, duas vezes ao dia) por 45 dias no tratamento da brucelose humana (grupo 1) contra a combinação de sulfato de gentamicina por 5 dias (5 mg/kg, uma vez ao dia) mais doxiciclina (100 mg, duas vezes ao dia) por 8 semanas (grupo 2). Dos 216 pacientes avaliados, 164 foram randomizados. No grupo 1 foram contabilizadas 5 perdas de seguimento e dois casos de espondilite, enquanto no grupo 2 houve descontinuidade de acompanhamento de 3 pacientes (2 perdas e 1 espondilite). As características basais dos pacientes em ambos os grupos de tratamentos são mostradas na Tabela 4.

Tabela 4. Características dos pacientes tratados com DG ou DS.

Características	Grupo 1 (n = 82)	Grupo 2 (n = 82)	P valor
Idade, anos, média±DP	36,5±14,5	35,9±14,8	NS
Masculino, n (%)	52 (63,4)	56 (68,3)	NS
Fator de risco para brucelose, n (%)	66 (80,5)	66 (80,5)	NS
Residência rural, n (%)	72 (87,8)	71 (86,6)	NS
Início da doença antes do diagnóstico, dias, média±DP	46,5+49,9	44,6+52,8	NS
Peso, kg, média+DP	66,4+11,3	59,7+13,6	0,001
Febre, n (%)	60 (73,2)	59 (72)	NS
Sudorese, n (%)	75 (91,5)	74 (90,2)	NS
Artralgia, n (%)	55 (67,1)	58 (70,7)	NS
Hemocultura positiva, n (%)	38 (46,3)	45 (54,9)	NS
Doença focal, n (%)	27 (32,9)	21 (25,6)	NS
Artrite periférica, n (%)	14 (17,1)	15 (18,3)	NS
Sacroileíte, n (%)	6 (7,3)	4 (4,9)	NS
Epidídimo-orquite, n (%)	5 (6,1)	1 (1,2)	NS
Espondilite, n (%)	2 (2,4)	1 (1,2)	NS
Hb, g/dL, média±DP	13,1±1,2	12,3±1,1	NS
ESR, mm/h, média±DP	28,2±20,5	25,8±13,2	NS
Contagem de leucócitos, média±DP	8,4±3,4~10 ³	7,2±2,8~10 ³	NS
AST, média±DP	22,8±21,3	25,8±31,3	NS
ALT, média±DP	24,5±22,8	31,3±45	NS
Creatinina sérica, mg/dL, média±DP	0,63±0,4	0,65±0,3	NS
PCR positivo, n (%)	59 (72%)	63 (76,8%)	NS
RF positivo, n (%)	5 (6,1%)	5 (6,1%)	NS

Legenda: Grupo 1: doxiciclina + sulfato de estreptomicina; Grupo 2: grupo doxiciclina + sulfato de gentamicina; NS, não significativo; Hb, hemoglobina; VHS, velocidade de hemossedimentação; WBC, glóbulo branco; AST, aspartato aminotransferase; ALT, alanina aminotransferase; PCR, proteína C reativa; FR, fator reumatoide.

Fonte: Adaptado de Roushan et al., 2010⁵⁶

6.10 Resultados

6.10.1 Efeitos desejáveis das tecnologias

Neste PTC, foram definidos como desfechos de interesse o insucesso terapêutico e a taxa de eventos adversos. Por definição, foram considerados casos de insucesso terapêutico, pacientes com uma das seguintes condições: persistência de sinais e sintomas clínicos da doença após o término do tratamento (falha), a necessidade de descontinuação do tratamento devido a efeitos adversos, e recrudescimento de sinais e sintomas após o término da terapia (recidiva).

Não houve diferença no risco de insucesso terapêutico na comparação sulfato de gentamicina + doxiciclina vs. sulfato de estreptomicina + doxiciclina (RR: 0,58; IC95%: 0,29 a 1,14) (Figura 2). Nenhum estudo incluído nesta revisão avaliou o tempo de defervescência.

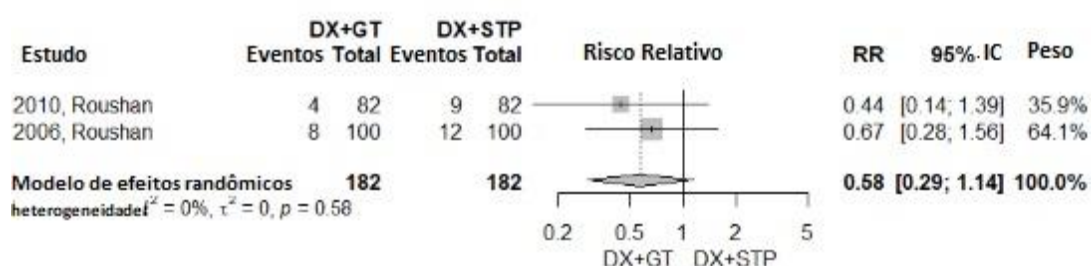


Figura 2 - Gráfico de floresta para o risco de insucesso terapêutico para a comparação DX +GT vs. DX +STP.

Legenda: DX: Doxiciclina; STP: sulfato de estreptomicina; GT: sulfato de gentamicina; RR: risco relativo.

Fonte: Elaboração própria

Nestes estudos foram ainda relatadas as taxas de probabilidade de recidiva dos participantes, as quais não puderam ser sumarizadas, mas são apresentadas abaixo. No estudo de Rousham, 2006⁵⁵ a probabilidade de recidiva após o tratamento foi de 4,3% no grupo tratado com sulfato de estreptomicina e 2,1% no grupo tratado com sulfato de gentamicina (diferença, 2,2%; IC95%, 2,8 a 7,2) (Figura 3). No estudo de Rousham, 2010⁵⁶ a probabilidade de recidiva destas terapias após o tratamento foi de 6,1% e 2,4%, respectivamente (RR= 0,4 IC 95%, 0,08-2,00). As probabilidades cumulativas de casos sem recidivas são apresentadas na (Figura 4).

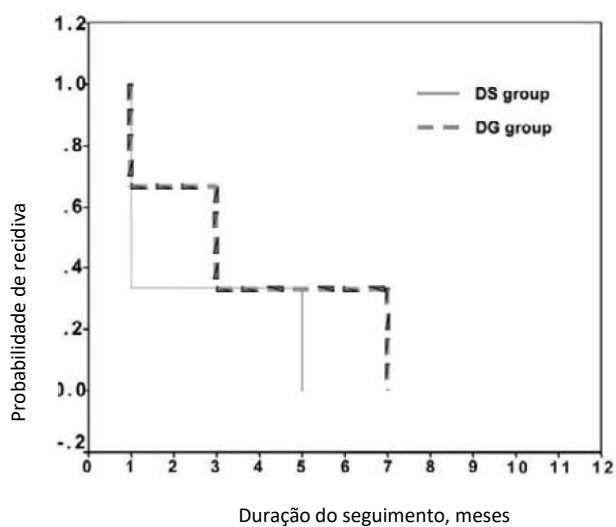


Figura 4. Probabilidade de recidiva entre os pacientes

Legenda: DG: grupo doxiciclina + sulfato de gentamicina; DS: grupo doxiciclina + sulfato de estreptomicina.

Fonte: Adaptado de Roushan et al., 2006⁵⁵.

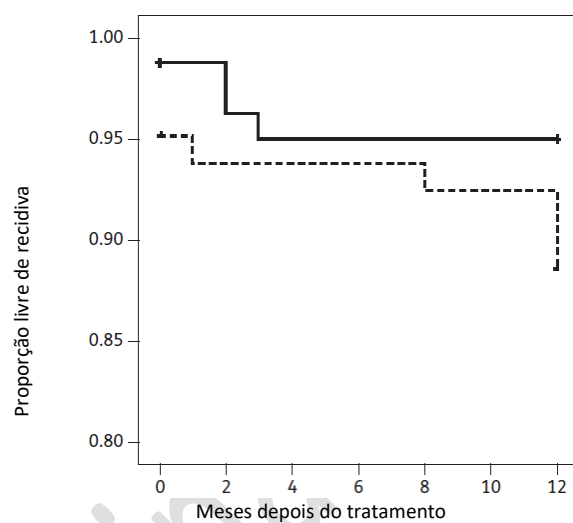


Figura 3. Probabilidade cumulativa de pacientes sem recidiva em cada grupo

Nota: O sucesso foi observado em 95,12% dos pacientes do grupo gentamicina + sulfato de doxiciclina (linha contínua) e em 89% dos pacientes do grupo sulfato de estreptomicina + doxiciclina (linha tracejada) ($P=0,135$).

Fonte: Adaptado de Roushan et al., 2010⁵⁶.

6.10.2 Efeitos indesejáveis das tecnologias

No estudo de Rousham et al.2006⁵⁵, ambos os regimes terapêuticos foram bem tolerados, com apenas efeitos adversos menores. Reação de fotossensibilidade considerada relacionada à doxiciclina foi observada em 11 pacientes tratados com o esquema doxiciclina + sulfato de gentamicina e em 8 pacientes tratados com o esquema doxiciclina + sulfato de estreptomicina. Desconforto abdominal leve e dor epigástrica foram observados em 34 pacientes (16 no grupo DG e 13 no grupo DS). O monitoramento dos níveis de ureia e creatinina no sangue não revelou toxicidade renal associada a esses dois aminoglicosídeos. Apenas 2 pacientes apresentaram ototoxicidade no grupo DS, e isso foi considerado relacionado ao recebimento de estreptomicina. A ototoxicidade nos dois casos ocorreu no dia 10 da terapia com sulfato de estreptomicina. Um paciente apresentou zumbido e o outro apresentou zumbido e desequilíbrio. Ambos os pacientes se recuperaram da ototoxicidade dentro de 4 semanas após o término da terapia com sulfato de estreptomicina. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos.

No estudo de Roushan et al.2010⁵⁵, a adesão à doxiciclina foi avaliada durante o tratamento nos dias 10, 20, 45 e 56 e, em geral, a terapia foi bem tolerada nos dois grupos. No grupo tratado com sulfato de gentamicina + doxiciclina, foi observada reação de fotossensibilidade em 11 casos, e leve desconforto abdominal e dor epigástrica em 12 casos; no grupo tratado com sulfato de estreptomicina + doxiciclina, esses efeitos adversos foram observados em 8 e 10 casos, respectivamente. Dois dos 11 casos com reação de fotossensibilidade no grupo tratado com sulfato de gentamicina + doxiciclina tiveram onicólise, que se desenvolveu após 6 semanas de tratamento e foi relacionada à doxiciclina, mas esse agente foi continuado por 8 semanas. A onicólise foi reparada completamente dentro de 3 meses após o término do tratamento. No geral, as taxas de efeitos adversos em ambos os grupos foram semelhantes (28% no grupo 2 e 22% no grupo 1) (RR: 1,3; IC95% 0,74 a 2,15). Após o término do tratamento, o nível médio de creatinina sérica no grupo tratado com sulfato de gentamicina + doxiciclina foi de 0,65+0,2 mg/dL e no grupo tratado com sulfato de estreptomicina + doxiciclina foi de 0,62+0,17 mg/dL. Nenhuma ototoxicidade foi encontrada com nenhum dos aminoglicosídeos.

A metanálise incluindo eventos adversos relatados pelos dois estudos mostrou que não houve diferença no risco de eventos adversos entre as terapias sulfato de gentamicina + doxiciclina vs. sulfato de estreptomicina + doxiciclina (RR: 1,22; IC95%: 0,83 a 1,80), sobretudo considerando-se os subgrupos de eventos relacionados à presença de desconforto abdominal, fotossensibilidade e ototoxicidade (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

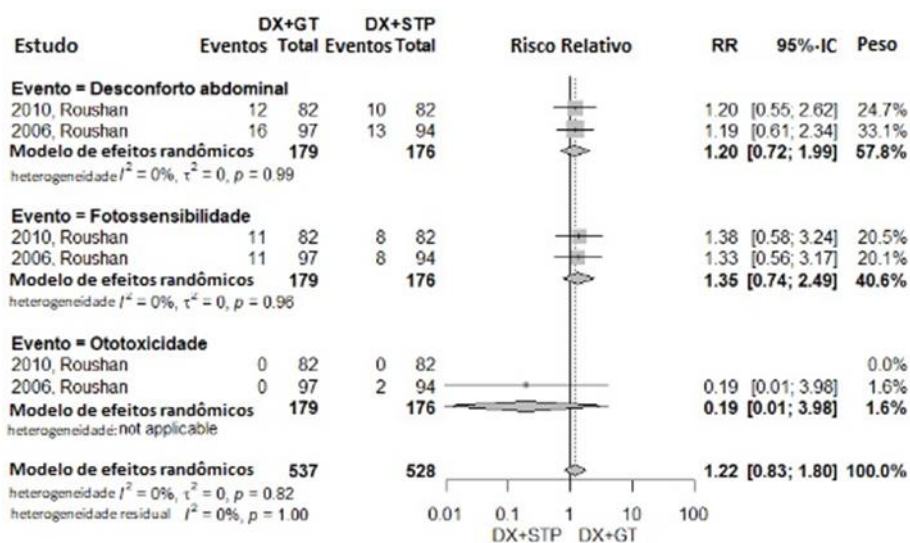


Figura 5. Gráfico de floresta para o risco de eventos adversos da comparação DX + GT vs. DX + STP.

Legenda: DX: Doxiciclina; STP: sulfato de estreptomicina; GT: sulfato de gentamicina; RR: Risco Relativo; IC: Intervalo de Confiança.

Fonte: Elaboração própria.

6.10.3 Balanço efeitos desejáveis e indesejáveis das tecnologias

O uso do sulfato de gentamicina combinado à doxiciclina apresenta perfil de eficácia e segurança similar ao esquema já padronizado no SUS (doxiciclina + sulfato de estreptomicina). Um dos principais objetivos no tratamento da brucelose humana é promover a cura e evitar a recidiva da doença. Neste contexto, o efeito desejável foi comprovado nos estudos, reforçando outros achados sobre o bom desempenho dos aminoglicosídeos no tratamento da brucelose humana⁴². Os efeitos indesejáveis, representados pelos eventos adversos nesta análise, são bem tolerados e não houve relato de efeitos com sequelas para os pacientes. Cabe destacar que embora desfechos de adesão não tenham sido explorados em profundidade nos estudos, o tratamento com medicamentos injetáveis por vezes é apontado como uma barreira para a adesão ao tratamento da brucelose humana⁵⁷. Assim, considerando que o tempo de uso do sulfato de gentamicina é de 7 dias, inferior ao sulfato de estreptomicina, e este medicamento ainda apresenta mais uma via de administração (intravenosa) em alternativa ao uso intramuscular, estas características podem contribuir para melhorar a adesão dos pacientes e profissionais de saúde a este esquema.

Considerando os aspectos apresentados, identifica-se que no tratamento da brucelose humana com o sulfato de gentamicina + doxiciclina, os efeitos desejáveis superam os efeitos indesejáveis.

6.11 Risco de Viés

O risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão foi avaliado utilizando-se a ferramenta RoB 2.0. Os desfechos avaliados foram insucesso terapêutico e eventos adversos, já que nenhum dos estudos relatou resultados para tempo de defervescência. A partir dessa avaliação, os estudos foram classificados como alto risco global de viés e algumas preocupações para os dois desfechos, como mostrado na

Autor, ano	Domínio 1	Domínio 2	Domínio 3	Domínio 4	Domínio 5	Risco de viés
Roushan, 2006 [52]	Baixo	Baixo	Alto	Algumas preocupações	Alto	Alto
Roushan, 2010 [53]	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações

Tabela 5. Avaliação do risco de viés para os desfechos de insucesso da terapia e eventos adversos dos estudos incluídos utilizando-se a ferramenta RoB 2.0.

Autor, ano	Domínio 1	Domínio 2	Domínio 3	Domínio 4	Domínio 5	Risco de viés
Roushan, 2006 [52]	Baixo	Baixo	Alto	Algumas preocupações	Alto	Alto
Roushan, 2010 [53]	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações

Nota: Domínio 1: processo de randomização; Domínio 2: desvios das intervenções pretendidas; Domínio 3: dados ausentes; Domínio 4: medidas do desfecho; Domínio 5: seleção dos resultados relatados.

Fonte: Elaboração própria.

Sobre essa conclusão, cabem os seguintes comentários:

1. Apesar do ECR não ter sido cego, não há evidência de desvio das intervenções pretendidas, nem problemas no processo de randomização, por isso o baixo risco nos domínios 1 e 2.
2. Roushan et al. 2010 realizaram análise por ITT para o desfecho falha terapêutica, o que reduz o risco de viés associado ao domínio 3, enquanto Roushan et al. 2006 realizou análise por protocolo, indicando alto risco de viés. Para o desfecho eventos adversos, as análises de ambos os estudos foram realizadas na população de segurança, sendo majoritariamente descritivas, com o objetivo de fornecer uma compreensão mais clara do perfil de efeitos colaterais, gerenciamento de toxicidade e experiência do paciente com sulfato de gentamicina, o que não é influenciado por este risco de viés.
3. Como os desfechos não foram avaliados de forma cega e podem ter sido influenciados pelo conhecimento da intervenção recebida pelos participantes, o domínio 4 desperta algumas preocupações para ambos os estudos.
4. Para o estudo de Roushan et al. 2010⁵⁶, os desfechos e análises pretendidas foram pré-especificados em protocolo previamente registrado que foi finalizado antes que os dados de resultados não cegos estivessem disponíveis para análises. Desta forma, o domínio 5 foi classificado como baixo risco de viés. Roushan et al. 2006 apresentou indícios de alto risco de viés para este domínio, já que não apresentou informação sobre este registro.

6.12 Qualidade da Evidência

O resumo da avaliação da qualidade da evidência para os desfechos de eficácia e segurança descritos nos estudos incluídos nesta revisão está apresentado na Tabela 6. Resumo da avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE.. A avaliação detalhada encontra-se no Apêndice 2. Em linhas gerais, a qualidade da evidência foi considerada baixa para os desfechos avaliados.

Tabela 6. Resumo da avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE.

Desfecho	DG vs. DS
Falha terapêutica (desfecho combinado falha + recidiva)	⊕⊕○○ Baixa
Eventos adversos	⊕⊕○○ Baixa

Legenda: DG: grupo doxícilina + sulfato de gentamicina; DS: grupo doxícilina + sulfato de estreptomicina.

Fonte: Elaboração própria.

6.13 Considerações e limitações das evidências clínicas

Os estudos identificados nesta revisão fornecem evidências de não inferioridade do sulfato de gentamicina em relação ao sulfato de estreptomicina, ambos associados à doxícilina, no tratamento das manifestações primárias da brucelose humana. Embora apenas dois estudos tenham sido incluídos, trata-se de ECRs reunindo 364 participantes. As principais limitações destes estudos estão relacionadas à falta de cegamento dos avaliadores dos desfechos, o que pode gerar algumas preocupações em relação ao risco de viés. A falta de informação sobre registro do protocolo de um destes estudos também contribuiu para a avaliação de alto risco de viés. Contudo, os estudos se destacam por terem avaliado a falha terapêutica de forma abrangente, incluindo tanto a persistência dos sintomas após descontinuação do tratamento, quanto o reaparecimento dos sintomas e a necessidade de descontinuação da terapia devido a eventos adversos. Outro ponto forte a ser destacado é a adequação dos desenhos de estudos, seja em relação à população alvo, pacientes com manifestações primárias da brucelose humana, seja em relação à pergunta médica relevante, expressa nos desfechos primários.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

A análise das evidências descrita no capítulo anterior apontou que não houve diferença significativa no risco de insucesso da terapia e de eventos adversos entre os esquemas de sulfato de gentamicina + doxiciclina vs. sulfato de estreptomicina + doxiciclina, a partir da evidência disponível até o momento. Mesmo considerando que há equivalência entre os desfechos para as intervenções comparadas e uma análise de custo-minimização poderia ser utilizada, realizou-se uma análise de custo-efetividade possibilitando a elaboração de um modelo completo, englobando pequenas variações dos parâmetros clínicos. Os resultados podem ser expressos como diferença de custos entre as alternativas (aumento, equivalência ou diminuição), juntamente com uma pequena variação na efetividade.

O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde⁵⁸. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report*⁵⁹ conforme apresentado no Quadro 3.

Quadro 3. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	Especificação
Tipo de estudo	Custo-efetividade
População alvo	Pacientes com diagnóstico de brucelose humana na forma não localizada
Perspectiva da análise	Perspectiva do SUS
Intervenções	Intervenção: sulfato de gentamicina 80mg (40mg/mL ampola 2mL) + doxiciclina 100mg comprimidos Comparador: sulfato de estreptomicina 1g (Pó para solução injetável) + doxiciclina 100mg comprimidos
Horizonte temporal	O modelo considera o horizonte de 6 semanas (tempo de administração das intervenções).
Taxa de desconto	Não foi aplicada uma taxa de desconto (doença de curso agudo).
Medidas da efetividade	Sucesso da terapia (cura)
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos diretos médicos. Foram utilizados valores praticados em contratos vigentes do Ministério da Saúde para os medicamentos do componente Estratégico da Assistência Farmacêutica e valores disponíveis no Banco de Preços em Saúde.
Moeda	Real (R\$). Valores de referência vigentes em setembro de 2023.
Modelo	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise determinística e probabilística com 1000 simulação de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Safety Assessment – PSA</i>).

7.1.1 Métodos

A brucelose humana é uma condição clínica aguda e a medida de efetividade é mensurada pela taxa de cura da doença com dado tratamento. Foi construída uma árvore de decisão composta por dois braços mutuamente exclusivos comparando o tratamento atualmente disponível no SUS (doxiciclina + sulfato de estreptomicina) versus o esquema sulfato de gentamicina + doxiciclina. O desfecho de interesse foi considerado cura clínica em seis semanas após um ciclo de tratamento (Figura 6), inverso da falha terapêutica (ou insucesso), descrito nos estudos primários. Conforme apresentado neste relatório, a partir das probabilidades de insucesso das terapias disponíveis nos dois ECRs encontrados na literatura, foram calculadas as probabilidades desse desfecho ocorrer utilizando sulfato de gentamicina e sulfato de estreptomicina associadas à doxiciclina, obtendo respectivamente as probabilidades complementares de cura para cada esquema no modelo (Quadro 4).

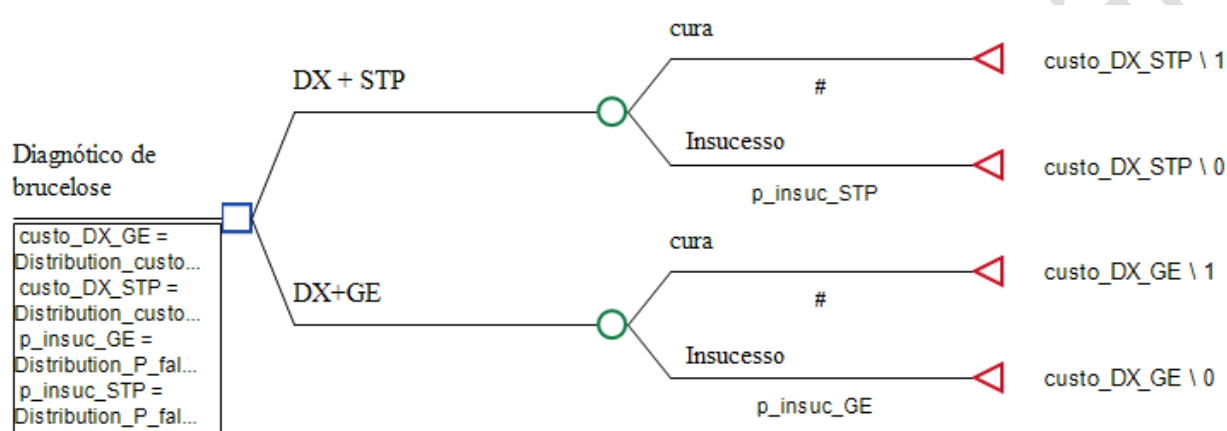


Figura 6. Árvore de decisão utilizada.

Legenda: DP: DX + STP: grupo doxiciclina + sulfato de estreptomicina; DX + GE: grupo doxiciclina + sulfato de gentamicina.

Quadro 4. Probabilidades de falha da terapia no tratamento da brucelose.

Fonte	Intervenção	Eventos de falha e recidiva (total)	Probabilidade de insucesso	Probabilidade de insucesso média	DP	IC95%	Intervalo inferior	Intervalo superior	Média ± IC
Roushan 2006	STP	12 (100)	0,120	0,1149	0,0051	0,0071	0,1078	0,1220	0,0115 (0,1078-0,1220)
Roushan 2010	STP	9 (82)	0,110						
Roushan 2006	GT	8 (100)	0,080	0,0644	0,0156	0,0216	0,0428	0,0860	0,064(0,0428-0,0860)
Roushan 2010	GT	4 (82)	0,049						

DP: Desvio padrão; IC: Intervalo de confiança; GT sulfato de gentamicina; STP: sulfato de estreptomicina.

Os seguintes pressupostos foram assumidos para este modelo: (1) as probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas; (2) os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes (3) não foram consideradas alterações ou reduções da dose dos medicamentos visando ajuste para diferentes populações, um valor padrão foi adotado e (4) não foram imputados no modelo, desfechos relacionados aos eventos adversos dos medicamentos uma vez que não há diferença estatisticamente significativa no perfil de eventos adversos destes antimicrobianos, ambos da

mesma classe terapêutica. Na síntese de evidência elaborada neste relatório (item 6.10.2), apenas dois casos de ototoxicidade transitória foram observadas com o uso de sulfato de estreptomicina, sendo os esquemas propostos considerados bem tolerados no tratamento da brucelose humana.

A mensuração dos custos dos medicamentos utilizou os esquemas posológicos recomendados pela literatura científica. O tratamento com o medicamento sulfato de estreptomicina, comparador disponível no SUS, seguiu o esquema posológico recomendado nos manuais do Ministério da Saúde (sulfato de gentamicina 1g por dia durante 14 dias + doxiciclina 100mg 12/12h por 42 dias). O tratamento com o sulfato de gentamicina considerou a posologia descrita em bula, utilizando como esquema padrão para o tratamento da brucelose a dose recomendada em estudos internacionais^{60,61} e protocolos regionais⁶² em uso no país (sulfato de gentamicina 5mg/kg/dia durante 7 dias + doxiciclina 100mg 12/12h por 42 dias).

O tratamento com ambas as intervenções é realizado em nível ambulatorial (atenção básica), sem a necessidade de internação hospitalar, com a aplicação do medicamento por via intramuscular ou endovenosa. Nesse cenário de uso, o componente mais relevante para o tratamento sob a perspectiva do SUS é o preço de aquisição dos medicamentos, considerando o modelo de financiamento da atenção básica. Destaca-se que o número de atendimentos previstos para o tratamento, bem como custos com materiais para aplicação dos medicamentos, foi considerado equiparável para as intervenções em uso intramuscular. A via de administração endovenosa para o sulfato de gentamicina é também uma opção disponível, compreende um atendimento simples, com a diluição do medicamento em soro fisiológico ou glicosado em infusão lenta, administração também realizada no âmbito da atenção básica.

A estimativa de custos para a aquisição dos medicamentos foi elaborada a partir da consulta de contratos do Departamento de Logística em Saúde da Secretaria Executiva do Ministério da Saúde (DLOG/SE), do Banco de Preços em Saúde (BPS), utilizando os valores médios praticados e valores de compras praticados pelas Secretarias Estaduais do Paraná e Santa Catarina que fazem aquisição destes medicamentos para o programa estratégico de brucelose (Quadro 5).

Para realização da análise de sensibilidade univariada do modelo, as probabilidades referentes à falha terapêutica em 6 semanas foram variadas de acordo com os respectivos intervalos de confiança em nível de 95% (Quadro 4). Já para os preços dos medicamentos, optou-se por utilizar valores praticados nas compras públicas em diferentes localidades, valores encontrados no BPS e valores de comercialização descritos na tabela CMED (PMGV 18%) para o sulfato de estreptomicina para o qual há apenas um fabricante com registro válido no momento (Quadro 6).

Quadro 5. Preço de aquisição dos medicamentos.

Medicamento	Dose diária (duração)	Quantidade média por tratamento	Custo unitário (mínimo-máximo)	Fontes de consulta
-------------	-----------------------	---------------------------------	--------------------------------	--------------------

Doxiciclina 100mg comprimido	200mg (42 dias)	84 comprimidos	R\$ 0,2229 (0,2229-0,4432)	DLOG/MS 2023 (DLOG/MS 2023 – MP/BPS 2023)
Sulfato de estreptomicina 1g pó para solução injetável	1g (14 dias)	14 frascos	R\$ 1,8751 (1,8751 – 5,9052)	DLOG/MS 2022 (DLOG/MS 2022 – CMED2023/PMGV18%)
Sulfato de gentamicina 80mg ampola 2mL (40mg/mL)	5mg/kg (7 dias)	35* ampolas	R\$ 1,5300 (1,4100-2,0096)	Compra SES-PR (Compra SES-SC - BPS 2023)

*Indivíduos com peso entre 65 e 80kg. BPS 2023 (consulta em 02/09/23); CMED 2023 (atualizada em 31/08/23).

Quadro 6. Parâmetros de custos utilizados na análise de custo-efetividade.

Esquemas de tratamento	Custo do tratamento (base)	Custo do tratamento (limite inferior)	Custo do tratamento (limite superior)
Doxiciclina 200mg comprimido (42 dias) + sulfato de estreptomicina 1g pó para solução injetável (14 dias)	R\$ 44,9750	R\$ 44,9750	R\$ 101,3964
Doxiciclina 100mg comprimido (42 dias) + sulfato de gentamicina 80mg ampola 2mL (40mg/mL) (7 dias)	R\$ 72,2736	R\$ 68,0736	R\$ 89,0596

Na análise de sensibilidade probabilística foram realizadas 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (PSA). Os parâmetros descritos nos Quadro 2 e Quadro 4 foram utilizados nesta análise e os resultados foram expressos em gráficos de dispersões.

7.1.2 Resultados

Os resultados da análise de custo-efetividade comparando as duas estratégias de tratamento da brucelose humana estão apresentados na Tabela 7. As razões de custo-efetividade, ou seja, o custo por cura para a associação de doxiciclina com o sulfato de estreptomicina ou para o sulfato de gentamicina foi de, respectivamente, R\$ 50,82 e R\$ 77,21. A razão de custo-efetividade incremental (ICER), que é o valor necessário para que o tratamento com sulfato de gentamicina ofereça uma unidade extra de benefício ganho em relação ao comparador foi de R\$ 535,09.

Tabela 7. Análise de custo-efetividade entre tratamentos para brucelose humana

Estratégia	Custo por Tratamento (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade (cura)	Efetividade incremental (cura)	Razão custo-efetividade (R\$)	Razão custo-efetividade incremental (R\$)
doxiciclina (200mg/dia/42 dias) + sulfato de estreptomicina (1g/dia/14 dias)	44,98	27,29	0,885	0,051	50,82	535,09
doxiciclina (200mg/dia/42 dias) + sulfato de gentamicina (5mg/Kg/dia/7dias)	72,27		0,936		77,21	

Um diagrama de tornado para o ICER está apresentado na Figura 7. Considerando o conjunto de análises de sensibilidade mostradas no diagrama de tornado, a incerteza quanto aos custos do esquema doxiciclina + sulfato de estreptomicina foi o parâmetro com maior impacto no resultado do ICER.

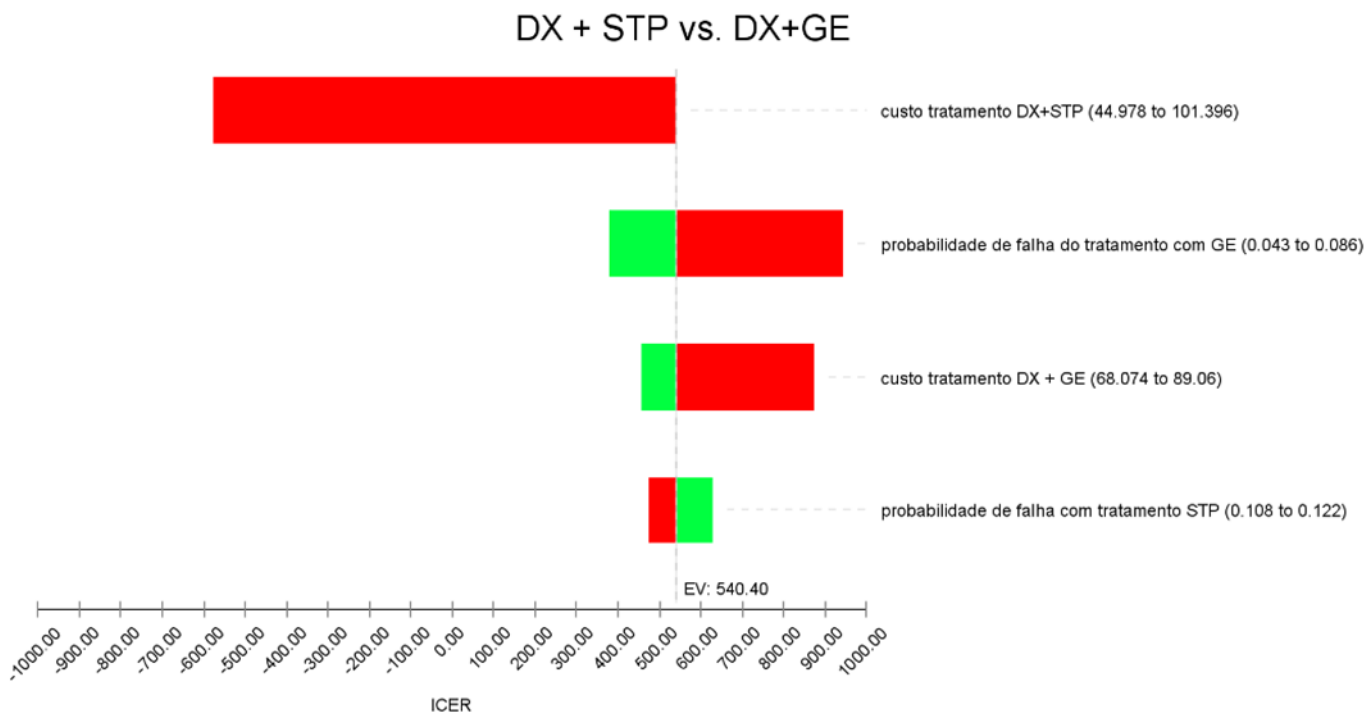


Figura 7. Diagrama de tornado.

Legenda: DX: doxiciclina; GE: sulfato de gentamicina STP: sulfato de estreptomicina, ICER: Razão de custo efetividade incremental.

Os resultados de uma análise de sensibilidade probabilística com 1.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem estão apresentados na

. Para as probabilidades de falha do tratamento foram utilizadas distribuições beta com média do cenário base e desvio-padrão calculado em nível de 95% de confiança (Quadro 2). Para as variáveis de custo foram utilizadas distribuições gama tendo como média o valor do cenário base e variações de preços praticados (Quadro 5).

A análise probabilística corrobora com os resultados iniciais, mostrando que o sulfato de gentamicina apresenta um incremento de custo do tratamento. Em relação ao incremento de efetividade, embora superior o benefício clínico, é considerado semelhante ao sulfato de estreptomicina, conforme apresentado abaixo.

DX+GE vs. DX+STP

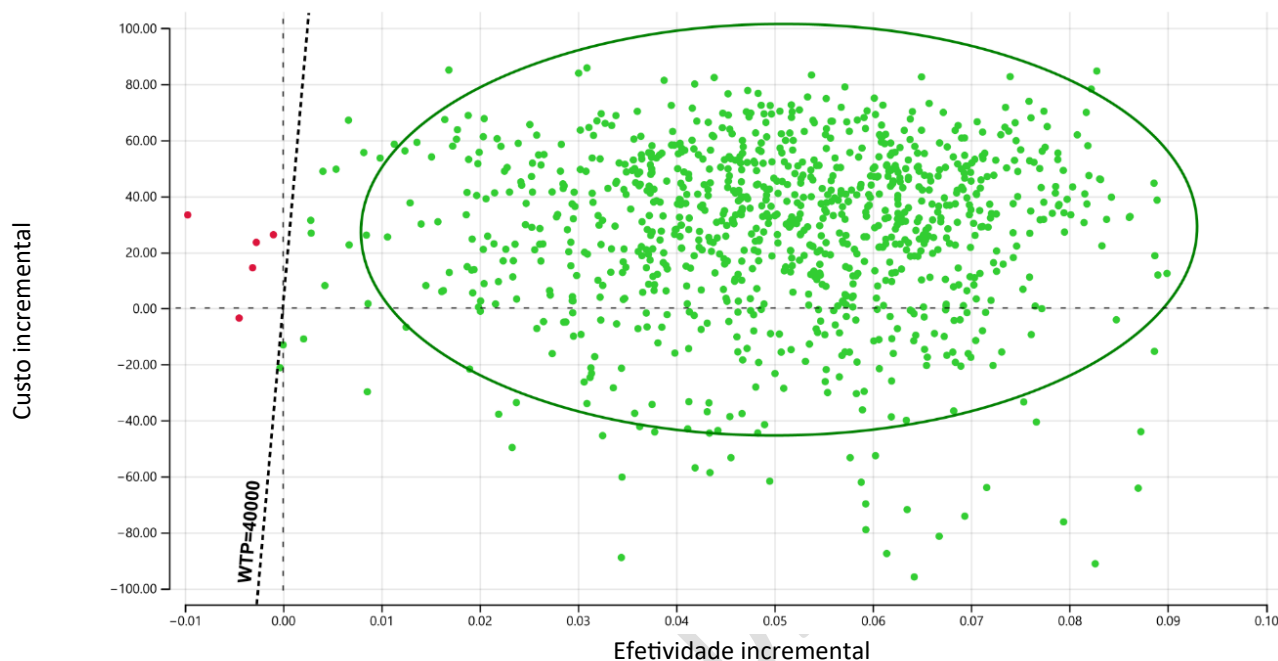


Figura 8. Diagrama de dispersão da análise de sensibilidade probabilística.
Legenda: WTP: disponibilidade a pagar em reais.

7.1.3 Limitações

As limitações dessa análise estão relacionadas aos pressupostos assumidos e ao modelo proposto que não agrega situações concomitantes, tratamentos adjuvantes e complicações da doença.

7.2 Impacto orçamentário

A análise do impacto orçamentário (AIO) da incorporação do sulfato de gentamicina associado à doxiciclina ao arsenal de medicamentos já disponibilizados no SUS para o tratamento de pacientes com brucelose humana foi calculado, apesar das limitações relacionadas à estimativa do número de casos de brucelose humana, uma doença subdiagnosticada e não incluída na lista nacional de doenças de notificação compulsória.

7.2.1 Perspectiva da análise

Na AIO, adotou-se a perspectiva do SUS como fonte pagadora dos serviços em saúde.

7.2.2 Horizonte temporal

A análise assumiu um horizonte temporal de cinco anos, sem adotar taxa de desconto, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde ⁶³.

7.2.3 Cenário e comparadores

O modelo proposto estima o impacto orçamentário a partir da comparação dos custos envolvidos em um cenário de referência (sem o novo tratamento incorporado) e cenários alternativos (com o novo tratamento incorporado). O cenário de referência considera os medicamentos disponibilizados pelo Componente Estratégico de Assistência Farmacêutica (CESAF) no programa estratégico da brucelose gerenciado pelo MS como primeira escolha: (doxiciclina + sulfato de estreptomicina) e tratamento alternativo (doxiciclina + rifampicina). Os cenários alternativos apresentam a inclusão do esquema doxiciclina + sulfato de gentamicina como alternativa adicional de primeira escolha para o tratamento da doença explorando a variação da difusão e divisão de mercado (*Market share*) entre as tecnologias, propondo um cenário conservador e outro mais agressivo.

Em segunda análise, dada a incerteza da incidência da doença no país e a ausência de dados consistentes sobre o número de casos, dois cenários alternativos exploraram a variação da população elegível ao tratamento a partir da variação das taxas de incidência da doença. Assim os cenários com perfil de alta e baixa incidência contribuem para a análise de sensibilidade dessa variável, fator determinante para o cálculo do custo do tratamento (Tabela 8).

Tabela 8. Proposta de cenário para AIO.

Cenário	Projeção populacional	Market-share
Referência	Valor médio ajustado	Referência (atual)
A - Conservador	Valor médio ajustado	Conservador
B - Agressivo	Valor médio ajustado	Agressivo
C - Baixa incidência	Valor baixa incidência ajustado	Conservador
D - Alta incidência	Valor alta incidência ajustado	Conservador

7.2.4 Divisão de mercado (Market-Share)

Inicialmente, a estratégia para definir o *market-share* foi estabelecida a partir da análise de dados de consumo dos esquemas terapêuticos. Foi realizada uma consulta ao Programa do Ministério da Saúde e à Secretaria Estadual de Saúde do Paraná, estado que já utiliza o sulfato de gentamicina no tratamento da brucelose humana. Apenas o estado do Paraná forneceu o histórico de consumo para o tratamento da brucelose, dado que estava agregado ao consumo dos medicamentos por outras condições clínicas no Ministério da Saúde (Tabela 9). Neste estado, embora a doxiciclina + sulfato de gentamicina seja a primeira escolha de tratamento e doxiciclina + rifampicina a escolha alternativa, o percentual médio de uso nos últimos anos da primeira escolha foi de 30% dos tratamentos. Assim como já relatado na literatura, embora haja evidências que o esquema oral com a rifampicina apresente maiores taxas de falha terapêutica e recaída⁴², a necessidade de administração parenteral de aminoglicosídeos pode ser um fator complicador, principalmente nas regiões que necessitam de infraestrutura e profissionais de saúde capacitados. Essa justificativa

mantém o esquema oral doxicilina + rifampicina em grande percentual de uso, conforme apontaram estudos realizados com pacientes e profissionais de saúde^{64,65}.

Tabela 9. Dispensações de Medicamentos no Programa de Brucelose na Secretaria de Saúde do Paraná.

Ano	rifampicina 300 mg cápsulas	Nº aproximado de tratamentos	Percentual	Gentamicina 40 mg/mL – ampolas	Nº aproximado de tratamentos	Percentual
2019	1020	12	75%	156	4	25%
2020	430	5	83%	28	1	17%
2021	430	5	42%	251	7	58%
2022	1068	13	81%	91	3	19%
Percentual médio		70%			30%	

Desta forma, o cálculo da divisão de mercado foi realizado a partir dos dados de demanda aferida no estado do Paraná estabelecendo-se o mesmo percentual identificado na média dos últimos 4 anos. Em um cenário conservador, estabeleceu-se a migração progressiva de um esquema para outro com uma taxa de difusão inicial de 10% da nova tecnologia e uma taxa de difusão incremental de 5%, permanecendo como opções os dois esquemas e a redução de 20% do uso do esquema alternativo ao final dos 5 anos (Tabela 10).

Tabela 10. Market-share proposto para o cenário conservador utilizado na AIO.

Medicamentos	Referência (atual)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
doxicilina+rifampicina	70%	70%	65%	60%	55%	50%
doxicilina +estreptomicina	30%	25%	20%	20%	20%	20%
doxicilina +gentamicina	-	5%	15%	20%	25%	30%

Em um cenário mais agressivo, assumiu-se uma taxa de difusão inicial de 20% da nova tecnologia e uma taxa de difusão incremental de 5% a 10% ao ano para o novo medicamento em detrimento da apresentação de sulfato de estreptomicina (Tabela 11).

Tabela 11. Market-share proposto para o cenário agressivo utilizado na AIO

Medicamentos	Referência (atual)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
doxicilina + rifampicina	70%	70%	65%	60%	50%	40%
doxicilina +sulfato de estreptomicina	30%	10%	10%	10%	10%	10%
doxicilina + sulfato de gentamicina	-	20%	25%	30%	40%	50%

Cabe ressaltar que a proposta de incorporação do sulfato de gentamicina compreende a inclusão de mais de uma tecnologia ao arsenal terapêutico para a brucelose humana. Dessa forma, ainda é esperado o consumo da apresentação de sulfato de estreptomicina ao final de cinco anos.

7.2.5 População elegível

O cálculo da população elegível considerou as estimativas de projeção da população total divulgadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para os próximos 5 anos. Na sequência, utilizou-se a abordagem epidemiológica utilizando dados da literatura para o cálculo da incidência da doença. Em função da subnotificação da brucelose em todo o mundo, a incidência da doença varia amplamente entre e dentro dos países, demonstrando que os dados agregados nos níveis nacional ou regional podem não captar as complexidades da dinâmica da doença, e consequentemente, populações ou áreas de risco podem ser omitidas⁶⁶. Uma revisão sistemática identificou estudos que reportaram incidência e a carga global da doença, mostrando grande variabilidade em países de uma mesma região⁶⁷. Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) baseadas em dados indiretos de várias endemias em países da Ásia e da bacia do Mediterrâneo, para cada caso humano reportado oficialmente, outros 25-50 casos permanecem não relatados⁶⁶. A Organização Panamericana de Saúde (OPAS) relata que a incidência, que serve de referência, nos países desenvolvidos é de 0,01/100.000 habitantes, enquanto nos países com maior incidência chega-se a 200 casos por 100.000 habitantes. Segundo a OPAS estima-se que a verdadeira incidência em humanos possa ser entre 10 e 25 vezes maior do que a relatada oficialmente⁶⁸.

No Brasil, casos de brucelose humana não são objeto de notificação compulsória, exceto em alguns estados, sendo reportados espontaneamente no SINAN do Ministério da Saúde. Um estudo nacional baseado em casos notificados no SINAN entre 2014-2018 estimou a incidência da doença em 0,11 casos por 100.000 habitantes⁶⁹. Essa observação da incidência de brucelose na população brasileira foi considerada na análise realizada nesse relatório, que adotou recomendação de cálculo da incidência de casos preconizada pela OPAS, estimada em 10 a 25 vezes o número de casos oficialmente reportados⁶⁹. O cenário base adotou o valor médio de 1,92 casos por 100.000 habitantes, os valores mínimo e máximo foram utilizados para compor uma análise adicional de cenários considerando diferentes estimativas da população elegível para o tratamento (Tabela 12).

Tabela 12. Estimativas de incidência da brucelose humana e cenários propostos

Casos x 100.000 hab. (SINAN)	Fator multiplicador	Casos x 100.000 hab. (ajustado)	Valor médio ajustado
0,11 (BOURDETTE & SANO, 2023 ⁹)	10 vezes (OPAS, 2015) ⁶¹	1,1 (baixa incidência)	1,92 casos x 100.000 hab.
0,11 (BOURDETTE & SANO, 2023 ⁹)	25 vezes (OPAS, 2015) ⁶¹	2,75 (alta incidência)	

Na sequência, considerou-se no cálculo da população elegível para receber o tratamento, o percentual de pacientes tratados no SUS, utilizando o valor de 71,5% que corresponde à parcela da população que depende exclusivamente do SUS e não possui acesso a planos de saúde privados (Tabela 13)⁷⁰. Cabe destacar que não foram incluídos nessa análise, os pacientes com as formas recidivadas ou complicadas da doença como neurobrucelose, espondilodiscite e endocardite, que podem exigir esquemas específicos e cursos mais prolongados de tratamento. Nenhuma limitação por idade foi aplicada ao cálculo, considerando que não há restrição de indicação do medicamento para faixas etárias específicas; assim, a população total foi considerada no cálculo.

Tabela 13. População elegível estimada para o tratamento da brucelose humana no SUS.

Ano	2023	2024	2025	2026	2027	2028
-----	------	------	------	------	------	------

População brasileira (Projeção IBGE)	216.284.269	217.684.462	219.029.093	220.316.530	221.545.234	222.713.669
Projeção de pacientes diagnosticados com brucelose (caso base) *	2969	2988	3007	3025	3041	3057
Projeção de pacientes diagnosticados com brucelose (baixa prevalência) *	1784	1796	1807	1818	1828	1837
Projeção de pacientes diagnosticados com brucelose (alta prevalência) *	4461	4490	4517	4544	4569	4593

*Estimativa de 71,5% dos pacientes tratados no SUS.

7.2.6 Custos de tratamento

Os custos dos medicamentos foram os mesmos adotados na análise de custo-efetividade. Os valores para a aquisição da rifampicina foram extraídos dos contratos do DLOG/MS e do BPS. Nesta análise, foram considerados apenas os custos de aquisição dos medicamentos (Tabela 14).

Tabela 14. Parâmetros de custo utilizados na AIO para o tratamento da brucelose humana.

Medicamento	Valor por tratamento (dose média)	Valor mínimo utilizado na análise de sensibilidade	Valor máximo utilizado na análise de sensibilidade
doxiciclina (200mg/dia/42 dias) + sulfato de estreptomicina (1g/dia/14 dias)	R\$ 44,98	R\$ 44,98	R\$ 101,40
doxiciclina (200mg/dia/42 dias) + sulfato de gentamicina (5mg/Kg/dia/7dias)	R\$ 72,27	R\$ 68,07	R\$ 89,06
doxiciclina (200mg/dia/42 dias) + rifampicina (600mg/dia/42 dias)	R\$ 57,88	R\$ 57,88	R\$ 265,89

Fonte: Contratos DLOG/2022 e 2023; Banco de preços em Saúde 2023; CMED 2023.

7.2.7 Análise de sensibilidade univariada

Uma análise de sensibilidade univariada foi realizada no cenário de referência utilizando os valores mínimo e máximo para prevalência, *market-share* do sulfato de gentamicina, percentual de cobertura no SUS e custo dos medicamentos conforme descrito na Tabela 15.

Tabela 15. Parâmetros da proposta de cenário para AIO.

Parâmetros	Mínimo	Máximo
Incidência	0,0000110	0,0000275
Cobertura SUS	60,0%	80,0%
Market share	30,00%	50,00%
Custo esquema STP	R\$ 44,98	R\$ 101,40
Custo esquema GE	R\$ 68,07	R\$ 89,06
Custo esquema RF	R\$ 57,88	R\$ 265,89

7.2.8 Resultados

Na Tabela 16 são apresentadas as estimativas do impacto orçamentário. Observa-se que a incorporação do sulfato de gentamicina no SUS tem como resultado um incremento de custo na maioria dos cenários, ou seja, um impacto econômico positivo. No entanto, em um cenário de baixa prevalência, o qual se assemelha ao número de notificações registradas atualmente, um impacto econômico negativo é observado gerando uma economia de recursos. Considerando-se o número estimado de casos da doença em um horizonte temporal de 5 anos, o gasto incremental para a compra deste medicamento no período varia de R\$ 314 mil a R\$ 454 mil nos diversos cenários propostos.

Tabela 16. Proposta de cenário para AIO

Período	Referência	Conservador (A)	Agressivo (B)	Baixa incidência (C)	Alta incidência (D)
2024	R\$ 161.401,99	R\$ 165.479,62	R\$ 177.712,52	R\$ 94.806,03	R\$ 237.015,08
2025	R\$ 162.398,96	R\$ 172.768,02	R\$ 180.973,66	R\$ 98.981,68	R\$ 247.454,20
2026	R\$ 163.353,53	R\$ 175.959,67	R\$ 184.213,55	R\$ 100.810,23	R\$ 252.025,57
2027	R\$ 164.264,55	R\$ 179.129,26	R\$ 189.617,44	R\$ 102.626,14	R\$ 256.565,35
2028	R\$ 165.130,89	R\$ 182.273,81	R\$ 195.017,10	R\$ 104.427,70	R\$ 278.305,42
Total	R\$ 816.549,93	R\$ 875.610,38	R\$ 927.534,28	R\$ 501.651,78	R\$ 1.271.365,62
Impacto Incremental (5 anos)	-	R\$ 59.060,46	R\$ 110.984,35	-R\$ 314.898,14	R\$ 454.815,70

A análise de sensibilidade univariada apontou que os parâmetros epidemiológicos (incidência da doença) e populacionais (cobertura no SUS), respectivamente são os que mais impactam nos valores da AIO (Figura 9).

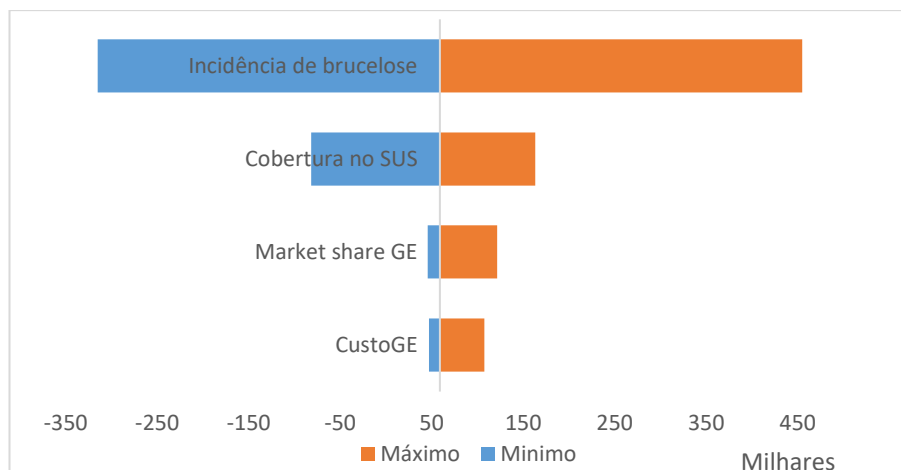


Figura 9. Diagrama de tornado mostrando resultados para análise de sensibilidade da AIO.

7.3 Limitações

As limitações desta análise são inerentes a este tipo de estudo, que assume pressupostos imprecisos, em especial, aqueles utilizados para estimar a população elegível para receber tratamento. O número de casos de brucelose humana levou em consideração projeções ajustadas por um dado teórico produzido por países da Ásia e região do mediterrâneo. Após o ajuste de casos a partir de um dado do SINAN, a população elegível em um horizonte temporal de 5 anos foi estimada por projeção linear. Sabe-se que o valor de incidência utilizado no cenário de “baixa incidência” reflete a taxa média de notificação dos últimos anos, dessa forma o número de casos estimados em todos os cenários está superestimado, no intuito de compensar as limitações de notificação dessa doença.

Com base em um estado brasileiro, a proporção de uso de dois esquemas de tratamento foram a base para propor as taxas de *market-share* para a nova tecnologia. Não foi possível obter o percentual de uso dos esquemas dispensados pelo MS, com representação nacional, por isso assumiu-se como cenário base, os dados do estado do Paraná, único estado que dispunha de informações e já possui recomendações publicadas de uso do esquema com o sulfato de gentamicina, para embasar as taxas de *market-share* entre os esquemas em uso.

A demanda e utilização do medicamento ao longo dos próximos anos também deve sofrer variações, considerando que o estabelecimento de protocolos clínicos de abrangência nacional tende a organizar os fluxos de atenção e ampliar o acesso. A projeção de utilização do esquema terapêutico oral como uma opção ainda muito utilizada (cerca de 50%) parece pertinente pela preferência por tratamentos não injetáveis e que permitam o uso domiciliar, o que é especialmente relevante para uma doença de tratamento prolongado e de ocorrência ligada ao meio rural. Por outro lado, caso o percentual de uso do esquema oral regreda bastante (20%) dando espaço ao esquema com o sulfato de gentamicina (70%) (cenário E - alta difusão), o impacto orçamentário poderá chegar a R\$139 mil, valor ainda muito inferior ao cenário de alta prevalência proposto nessa AIO.

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados de Ensaios Clínicos da ANVISA, ClinicalTrials.gov, EudraCT e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para tratamento de pacientes com diagnóstico de brucelose humana na forma não localizada. A busca foi realizada em 15 de fevereiro de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) ANVISA Ensaios Clínicos: A23 - brucelose. Filtros: fase 3 e 4; Situação do Estudo: autorizado, finalizado e iniciado⁷¹.
- (2) ClinicalTrials.gov: Condition/disease: brucellosis; Mediterranean fever; Bruce; Brucelloses. Filtros: not yet recruiting, recruiting, enrolling by invitation, active, not recruiting, complete e phase: 3, 4⁷².
- (3) EudraCT: Brucella infection OR brucellosis. Filtros: completed, ongoing, restarted, phase (3 e 4)⁷³.
- (4) Cortellis: Current Development Status (Indication (Brucella infection) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status)⁷⁴.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram em cinco anos ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos cinco anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram identificadas tecnologias potenciais para a indicação deste relatório.

9. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Foram realizadas buscas por estudos de avaliação de tecnologia compreendendo a recomendação do sulfato de gentamicina por agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), nas seguintes organizações: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE - Inglaterra), *Scottish Medicines Consortium* (SMC - Escócia), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC/PBS - Austrália), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH - Canadá) e *Haute Autorité de Santé* (HAS – França).

Até o momento, a incorporação do sulfato de gentamicina para o tratamento da brucelose humana ainda não foi avaliada por estas agências. Ressalta-se que nenhuma outra tecnologia parece ter sido incorporada por estas agências para o tratamento desta condição de saúde.

Cabe ressaltar que o sulfato de gentamicina é um medicamento amplamente utilizado no âmbito hospitalar e ambulatorial e consolidado para o tratamento de diversas condições infecciosas. Dessa forma, seu uso no tratamento da brucelose já pode estar disseminado em outros países, sem necessariamente essa indicação ter sido objeto de análise de incorporação por agências de ATS, considerando as várias lacunas da produção científica dificultam a elaboração de pareceres e análises de ATS.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A incorporação do sulfato de gentamicina associado à doxiciclina no SUS representa a inclusão de mais uma alternativa terapêutica para o tratamento da brucelose humana. Destaca-se que as revisões sistemáticas mais recentes avaliando a eficácia dos tratamentos para brucelose humana sugerem superioridade de esquemas combinados com aminoglicosídeos (sulfato de estreptomicina e gentamicina) em relação a outras combinações^{42,75}. A síntese de evidências reuniu apenas dois estudos publicados, apontando ausência de diferença significativa no risco de insucesso dos tratamentos, desfecho de interesse para comparar o efeito terapêutico do sulfato de gentamicina e sulfato de estreptomicina combinados à doxiciclina. A análise do perfil de segurança das intervenções sugere que sejam medicamentos bem tolerados, não sendo identificadas diferenças significativas entre os dois aminoglicosídeos. Cabe ressaltar que o tempo de tratamento da brucelose preconizado com sulfato de gentamicina é menor (7 dias a menos) comparado ao recomendado para sulfato de estreptomicina⁴⁷. Considerando os efeitos ototóxicos e nefrotóxicos no uso dos aminoglicosídeos⁷⁶, associados a diversos fatores inclusive a duração do tratamento, a redução do número de dias em uso desses antimicrobianos é um aspecto importante a ser considerado, principalmente em algumas populações e pacientes com comorbidades.

A análise econômica aponta um incremento de custos com a incorporação do sulfato de gentamicina, no entanto, o valor incremental pode ser considerado baixo e requer cautela na interpretação. Limiares de custo-efetividade têm sido utilizados para balizar decisões em avaliações de tecnologias em saúde, no entanto, estes limiares se constituíram em avaliações de tecnologias para tratamento de pacientes com condições clínicas crônicas. A brucelose é uma doença aguda e a efetividade não é medida em termos de anos de vida, mas de casos de cura. Para esse parâmetro, há escassez de relatos sobre limiares de custo-efetividade. A análise de impacto orçamentário traz observações úteis para a tomada de decisão, identificando que em um cenário conservador, o impacto incremental é de 59 mil reais para cinco anos, podendo em um cenário de baixa incidência, representar uma economia de recursos para o programa (redução de 314 mil reais em 5 anos).

Outro aspecto a ser salientado é a necessidade de se reduzir a dependência comercial para medicamentos estratégicos. Atualmente, apenas um fabricante possui registro ativo do sulfato de estreptomicina na ANVISA, esse medicamento faz parte do programa estratégico da tuberculose sendo também utilizado no tratamento da brucelose humana. A ampliação do arsenal terapêutico, incluindo mais um medicamento da classe dos aminoglicosídeos, pode

otimizar o acesso ao tratamento em diversas regiões, especialmente nas zonas rurais, áreas de maior incidência da doença. O sulfato de gentamicina é utilizado no ambiente ambulatorial e hospitalar para o tratamento de outras infecções e apresenta registros válidos sendo amplamente comercializado no país. Além disso, o sulfato de gentamicina oferece também a via de administração endovenosa que pode ser uma alternativa mais cômoda em comparação à via intramuscular para alguns usuários, característica que pode contribuir para melhorar a adesão dos pacientes e profissionais de saúde a este esquema.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta a Chamada Pública nº 10/2024 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, durante o período de 09/02/2024 a 18/02/2024. Entretanto, não houve inscrições.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 127ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 07 de março de 2024, recomendaram, por unanimidade, disponibilizar a matéria em consulta pública com parecer preliminar favorável à incorporação ao SUS de sulfato de gentamicina combinado a doxiciclina para o tratamento da brucelose humana.

O Comitê considerou para esta recomendação que a possibilidade de mais um medicamento para o tratamento da brucelose humana amplia o arsenal terapêutico e preenche lacunas para o manejo da doença que dispõe atualmente de um antimicrobiano da classe dos aminoglicosídeos, representando vantagens inerentes para este programa estratégico. A implementação da tecnologia foi um ponto destacado para discussão no contexto do PCDT em elaboração, assim como a notificação compulsória dos casos, tema a ser discutido em breve pela área técnica do Ministério da Saúde, no contexto do programa da brucelose humana.

13. REFERÊNCIAS

1. Pappas, G., Akritidis, N., Bosilkovski, M. & Tsianos, E. Brucellosis. *New England Journal of Medicine* **352**, 2325–2336 (2005).
2. Mile Bosilkovski, M., Morven S Edwards, M. & Stephen B Calderwood, M. Brucellosis: Epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and diagnosis. *UpToDate* (2022).
3. Laine, C. G., Scott, H. M. & Arenas-Gamboa, A. M. Human brucellosis: Widespread information deficiency hinders an understanding of global disease frequency. *PLoS Negl Trop Dis* **16**, e0010404 (2022).
4. Dean, A. S., Crump, L., Greter, H., Schelling, E. & Zinsstag, J. Global Burden of Human Brucellosis: A Systematic Review of Disease Frequency. *PLoS Negl Trop Dis* **6**, e1865 (2012).
5. Lemos, T. S. *et al.* Outbreak of human brucellosis in Southern Brazil and historical review of data from 2009 to 2018. *PLoS Negl Trop Dis* **12**, e0006770 (2018).
6. Bernardi, F. *et al.* Epidemiological characterization of reported cases of brucellosis in cattle in the western region of the state of Santa Catarina, Brazil. *Ciência Rural* **50**, (2020).
7. Soares, C. de P. O. C. *et al.* Prevalence of *Brucella* spp in humans. *Rev Lat Am Enfermagem* **23**, 919–926 (2015).
8. Angel, M. O., Ristow, P., Ko, A. I. & Di-Lorenzo, C. Serological trail of *Brucella* infection in an urban slum population in Brazil. *The Journal of Infection in Developing Countries* **6**, 675–679 (2012).
9. Bourdette, M. D. S. & Sano, E. Características Epidemiológicas da Brucelose Humana no Brasil no período 2014-2018. *Revista Cereus* **15**, 27–40 (2023).
10. Pereira Santos, H. *et al.* Brucelose bovina e humana diagnosticada em matadouro municipal de São Luís - MA, Brasil. *Ciência Veterinária nos Trópicos* **10**, 86–94 (2007).
11. Ramos, T. R. R. *et al.* Epidemiological aspects of an infection by *Brucella abortus* in risk occupational groups in the microregion of Araguaína, Tocantins. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* **12**, 133–138 (2008).
12. Pereira, C. R. *et al.* Accidental exposure to *Brucella abortus* vaccines and occupational brucellosis among veterinarians in Minas Gerais state, Brazil. *Transbound Emerg Dis* **68**, 1363–1376 (2021).
13. Tuon, F. F., Cequinel, J. C., Da Silva Nogueira, K. & Becker, G. N. *Brucella* laboratory exposures in Brazil: Rare or unnoticed? *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **103**, 2528–2529 (2020).
14. Rodrigues, A. L. C., Silva, S. K. L. da, Pinto, B. L. A., Silva, J. B. da & Tupinambas, U. Outbreak of laboratory-acquired *Brucella abortus* in Brazil: a case report. *Rev Soc Bras Med Trop* **46**, 791–794 (2013).
15. Ministério da Saúde, B. Vigilância epidemiológica das doenças de transmissão hídrica e alimentar: manual de treinamento. *Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis*. 196 (2021).
16. GERÊNCIA DE VIGILÂNCIA DE ZONÓSES, ACIDENTES POR ANIMAIS PEÇONHENTOS E DOENÇAS TRANSMITIDAS POR VETORES (GEZOO) - DIVE. <https://dive.sc.gov.br/index.php/gerencia-de-vigilancia-de-zoonoses-acidentes-por-animais-peconhentos-e-doencas-transmitidas-por-vetores-gezoo>.
17. PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO E VIGILÂNCIA EM SAÚDE PARA BRUCELOSE HUMANA NO ESTADO DO PARANÁ 2ª EDIÇÃO.
18. Saúde, M. DA. VIGILÂNCIA, PREVENÇÃO E CONTROLE DE ZONÓSES NORMAS TÉCNICAS E OPERACIONAIS V E N D A P R O I B I D A.
19. Olsen, S. C. & Palmer, M. V. Advancement of Knowledge of *Brucella* Over the Past 50 Years. *Vet Pathol* **51**, 1076–1089 (2014).
20. Tuon, F. F., Gondolfo, R. B. & Cerchiari, N. Human-to-human transmission of *Brucella* - a systematic review. *Tropical Medicine & International Health* **22**, 539–546 (2017).
21. Pappas, G., Papadimitriou, P., Akritidis, N., Christou, L. & Tsianos, E. V. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infectious Diseases* vol. 6 91–99 Preprint at [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70382-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70382-6) (2006).
22. Young, E. J. Brucellosis: current epidemiology, diagnosis, and management. *Curr Clin Top Infect Dis* **15**, 115–128 (1995).
23. Bukhari, E. E. Pediatric brucellosis. *Saudi Med J* **39**, 336–341 (2018).
24. Shaalan, M. Al *et al.* Brucellosis in children: clinical observations in 115 cases. *International Journal of Infectious Diseases* **6**, 182–186 (2002).

25. Bosilkovski, M. *et al.* Osteoarticular Involvement in Childhood Brucellosis. *Pediatric Infectious Disease Journal* **32**, 815–819 (2013).
26. Hashemi, S. H. *et al.* Osteoarticular complications of brucellosis in Hamedan, an endemic area in the west of Iran. *International Journal of Infectious Diseases* **11**, 496–500 (2007).
27. Bosilkovski, M., Krteva, L., Dimzova, M. & Kondova, I. Brucellosis in 418 patients from the Balkan Peninsula: exposure-related differences in clinical manifestations, laboratory test results, and therapy outcome. *International Journal of Infectious Diseases* **11**, 342–347 (2007).
28. Araj, G. F. Update on laboratory diagnosis of human brucellosis. *Int J Antimicrob Agents* **36**, S12–S17 (2010).
29. Doganay, M. & Aygen, B. Human brucellosis: an overview. *International Journal of Infectious Diseases* **7**, 173–182 (2003).
30. Inan, A. *et al.* Brucellosis in pregnancy: results of multicenter ID-IRI study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* **38**, 1261–1268 (2019).
31. Bosilkovski, M., Siskova, D., Spasovska, K., Vidinic, I. & Dimzova, M. The influence of illness duration before diagnosis on clinical characteristics and outcome in human brucellosis. *Trop Doct* **49**, 177–181 (2019).
32. Bodur, H. *et al.* Neurobrucellosis in an Endemic Area of Brucellosis. *Scand J Infect Dis* **35**, 94–97 (2003).
33. Yagupsky, P., Morata, P. & Colmenero, J. D. Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis. *Clin Microbiol Rev* **33**, (2019).
34. Di Bonaventura, G., Angeletti, S., Ianni, A., Petitti, T. & Gherardi, G. Microbiological Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis: An Overview. *Pathogens* **10**, 1623 (2021).
35. Bannatyne, R. M., Jackson, M. C. & Memish, Z. Rapid diagnosis of Brucella bacteremia by using the BACTEC 9240 system. *J Clin Microbiol* **35**, 2673–2674 (1997).
36. Memish, Z., Mah, M. W., Mahmoud, S. A., Shaalan, M. A. & Khan, M. Y. Brucella Bacteraemia: Clinical and Laboratory Observations in 160 Patients. *Journal of Infection* **40**, 59–63 (2000).
37. CDC. Brucellosis Reference Guide: Exposures, Testing and Prevention. 40 (2017).
38. Becker, G. N. & Tuon, F. F. Comparative study of IS711 and bcsp31-based polymerase chain reaction (PCR) for the diagnosis of human brucellosis in whole blood and serum samples. *J Microbiol Methods* **183**, 106182 (2021).
39. Kattar, M. M. *et al.* Development and evaluation of real-time polymerase chain reaction assays on whole blood and paraffin-embedded tissues for rapid diagnosis of human brucellosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* **59**, 23–32 (2007).
40. Yousefi-Nooraie, R., Mortaz-Hejri, S., Mehrani, M. & Sadeghipour, P. Antibiotics for treating human brucellosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2012) doi:10.1002/14651858.CD007179.pub2.
41. Skalsky, K. *et al.* Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* **336**, 701–704 (2008).
42. Solís García del Pozo, J. & Solera, J. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials in the treatment of human brucellosis. *PLoS One* **7**, e32090 (2012).
43. Lawinsky, M. L. de J., Ohara, P. M., Elkhoury, M. da R., Faria, N. do C. & Cavalcante, K. R. L. J. Estado da arte da brucelose em humanos. *Rev Panamazonica Saude* **1**, 75–84 (2010).
44. El-Amin, E. O. *et al.* Brucellosis in children of Dhofar Region, Oman. *Saudi Med J* **22**, 610–615 (2001).
45. Bosilkovski, M., Arapović, J. & Keramat, F. Human brucellosis in pregnancy—An overview. *Bosn J Basic Med Sci* **20**, 415 (2020).
46. Conitec — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.
47. ANVISA. Bula sulfato de gentamicina. Santisa Laboratório Farmacêutico S.A. *Bulário Anvisa* <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=SULFATO DE GENTAMICINA> (2021).
48. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351240244201640/?substancia=8509&numeroRegistro=101860034&situacaoRegistro=V>.
49. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). Disponível em: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>. Acessado em janeiro de 2024. (2024).
50. Mendeley. Mendeley Reference Manager. <https://www.mendeley.com/reference-manager/library/all-references> (2023).

51. Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z. & Elmagarmid, A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* **5**, 210 (2016).
52. Higgins, J. P. T. *et al.* The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* **343**, d5928–d5928 (2011).
53. Atkins, D. *et al.* Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: Critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res* **4**, 38 (2004).
54. Page, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* n71 (2021) doi:10.1136/bmj.n71.
55. Roushan, M. R. H. *et al.* Efficacy of gentamicin plus doxycycline versus streptomycin plus doxycycline in the treatment of brucellosis in humans. *Clinical infectious diseases* **42**, 1075–1080 (2006).
56. Roushan, M. R. H. *et al.* Comparison of the efficacy of gentamicin for 5 days plus doxycycline for 8 weeks versus streptomycin for 2 weeks plus doxycycline for 45 days in the treatment of human brucellosis: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother* **65**, 1028–1035 (2010).
57. Pappas, G., Siozopoulou, V., Akritidis, N. & Falagas, M. E. Doxycycline–rifampicin: Physicians’ inferior choice in brucellosis or how convenience reigns over science. *Journal of Infection* **54**, 459–462 (2007).
58. Ministério da Saúde, B. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. . *Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia*. 2a (2014).
59. Husereau, D. *et al.* Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BMC Med* **20**, 23 (2022).
60. Roushan, M. R. H. *et al.* Comparison of the efficacy of gentamicin for 5 days plus doxycycline for 8 weeks versus streptomycin for 2 weeks plus doxycycline for 45 days in the treatment of human brucellosis: a randomized clinical trial. *Journal of antimicrobial chemotherapy* **65**, 1028–1035 (2010).
61. Roushan, M. R. H., Mohraz, M., Hajiahmadi, M., Ramzani, A. & Valayati, A. A. Efficacy of gentamicin plus doxycycline versus streptomycin plus doxycycline in the treatment of brucellosis in humans. *Clinical infectious diseases* **42**, 1075–1080 (2006).
62. Tuon, F. F. *et al.* Guidelines for the management of human brucellosis in the State of Paraná, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* vol. 50 Preprint at (2017).
63. Ministério da Saúde Brasil. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. . *Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e, Tecnologia*. 76p (2012).
64. Pappas, G. *et al.* Health literacy in the field of infectious diseases: The paradigm of brucellosis. *Journal of Infection* **54**, 40–45 (2007).
65. Pappas, G., Siozopoulou, V., Akritidis, N. & Falagas, M. E. Doxycycline-rifampicin: Physicians’ inferior choice in brucellosis or how convenience reigns over science. *Journal of Infection* **54**, 459–462 (2007).
66. Organization, W. H. The control of neglected zoonotic diseases: from advocacy to action: report of the fourth international meeting held at WHO Headquarters, Geneva, Switzerland, 19-20 November 2014. (2015).
67. Dean, A. S., Crump, L., Greter, H., Schelling, E. & Zinsstag, J. Global burden of human brucellosis: a systematic review of disease frequency. *PLoS Negl Trop Dis* **6**, e1865 (2012).
68. OPAS. Brucelosis. (2023).
69. Bourdette, M. D. S. & Sano, E. Características Epidemiológicas da Brucelose Humana no Brasil no período 2014-2018. *Revista Cereus* **15**, 27–40 (2023).
70. Pesquisa Nacional de Saúde : 2019 : Informações sobre domicílios, acesso e utilização dos serviços de saúde / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento, [Ministério da Saúde]. 78 (2020).
71. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Página Inicial da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/>. (2024).
72. Clinical Trials. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 15 de fevereiro de 2024. Disponível em: clinicaltrials.gov. *Clinical Trials* (2024).
73. European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT). EudraCT. Acessado em 15 de fevereiro de 2024. Disponível em: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>. (2024).
74. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug R. [Internet]. Cortellis. Acessado em 15 de fevereiro de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>. 2024.

75. Yousefi-Nooraie, R., Mortaz-Hejri, S., Mehrani, M. & Sadeghipour, P. Antibiotics for treating human brucellosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2012) doi:10.1002/14651858.CD007179.pub2.
76. Le, T. A. *et al.* Aminoglycoside-Related Nephrotoxicity and Ototoxicity in Clinical Practice: A Review of Pathophysiological Mechanism and Treatment Options. *Adv Ther* **40**, 1357–1365 (2023).

Relatório preliminar

APÊNDICE 1. ESTRATÉGIAS DE BUSCA DETALHADAS POR BASE DE DADOS

Estratégia para cada base de dados	Hits
MEDLINE (via PubMed): #1 AND #2 AND #3	1496 (1472+24*)
<p>População: #1 (Brucellosis[MeSH Terms]) OR (Brucellosis) OR (Brucelloses) OR (Malta Fever) OR (Fever, Malta) OR (Gibraltar Fever) OR (Fever, Gibraltar) OR (Rock Fever) OR (Fever, Rock) OR (Cyprus Fever) OR (Fever, Cyprus) OR (Brucella Infection) OR (Brucella Infections) OR (Infection, Brucella) OR (Undulant Fever) OR (Fever, Undulant) OR (Brucella abortus) OR (Brucella canis) OR (Brucella melitensis) OR (Brucella ovis) OR (Brucella suis)</p>	
<p>Intervenção: #2 (tetracycline[MeSH Terms]) OR (doxycycline[MeSH Terms]) OR (gentamicin[MeSH Terms]) OR (ciprofloxacin[MeSH Terms]) OR (levofloxacin[MeSH Terms]) OR (ofloxacin[MeSH Terms]) OR (therapeutics[MeSH Terms]) OR (Tetracycline) OR (Tetrabid) OR (4-Epitetracycline) OR (4 Epitetracycline) OR (Topicycline) OR (Achromycin V) OR (Hostacyclin) OR (Tetracycline Hydrochloride) OR (Tetracycline Monohydrochloride) OR (Sustamycin) OR (Achromycin) OR (doxycycline) OR (Doxycycline Monohydrate) OR (Vibramycin) OR (Atridox) OR (Doxycycline Phosphate (1:1)) OR (BMY-28689) OR (BMY 28689) OR (BU-3839T) OR (BU 3839T) OR (BU3839T) OR (Doryx) OR (Doxycycline Calcium Salt (1:2)) OR (Doxycycline Hyclate) OR (Doxycycline Hemiethanolate) OR (Doxycycline Monohydrochloride, 6-epimer) OR (Doxycycline Monohydrochloride, 6 epimer) OR (Doxycycline Monohydrochloride, Dihydrate) OR (Doxycycline Calcium) OR (2-Naphthacene-carboxamide, 4-(dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-, (4S(4alpha,4aalpaa,5alpha,5aalpaa,6alpha,12aalpaa))-) OR (Alpha-6-Deoxyoxytetracycline) OR (Alpha 6 Deoxyoxytetracycline) OR (Doxycycline-Chinoin) OR (Doxycycline Chinoin) OR (Hydrامycin) OR (Oracea) OR (Periostat) OR (Vibra-Tabs) OR (Vibra Tabs) OR (Vibramycin Novum) OR (Vibravenos) OR (minocycline) OR (Minox 50) OR (Aknemin) OR (Aknin-Mino) OR (Aknin Mino) OR (Aknosan) OR (Mynocine) OR (Apo-Minocycline) OR (Apo Minocycline) OR (Arestin) OR (Blemix) OR (Cyclomin) OR (Cyclops) OR (Dentomycin) OR (Dynacin) OR (Icht-Oral) OR (Icht Oral) OR (Klinomycin) OR (Lederderm) OR (Mestacine) OR (Minakne) OR (Mino-Wolff) OR (Mino Wolff) OR (Minocin) OR (Minocin MR) OR (Minocilr) OR (Minocycline Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Minocycline) OR (Minocycline Monohydrochloride) OR (Monohydrochloride, Minocycline) OR (Minocycline, (4R-(4 alpha,4a beta,5a beta,12a beta))-Isomer) OR (Minolis) OR (Minomycin) OR (Minoplus) OR (Minotab) OR (Akamin) OR (Akne-Puren) OR (Akne Puren) OR (gentamicins) OR (Gentamycins) OR (Garamycin) OR (Gentacycol) OR (Gentamicin Sulfate) OR (Sulfate (Gentamicin)) OR (Gentamicin Sulfate (USP)) OR (Gentavet) OR (Genticin) OR (G-Myticin) OR (G Myticin) OR (GMyticin) OR (Gentamicin) OR (Gentamycin) OR (streptomycin) OR (Streptomycine Panpharma) OR (Streptomycin Grünenthal) OR (Estreptomicina CEPA) OR (Strepto-Hefa) OR (Strepto Hefa) OR (Estreptomicina Clariana) OR (Estreptomicina Normon) OR (Strepto-Fatol) OR (Strepto Fatol) OR (Streptomycin Sulfate) OR (Streptomycin Sulfate (2:3) Salt) OR (Streptomycin Sulphate) OR (rifampicin) OR (Benemycin) OR (Rifampicin) OR (Rimactan) OR (Tubocin) OR (Rifadin) OR (Rimactane) OR (ciprofloxacin) OR (Ciprofloxacin Hydrochloride Anhydrous) OR (Anhydrous, Ciprofloxacin Hydrochloride) OR (Hydrochloride Anhydrous, Ciprofloxacin) OR (Cipro) OR (Ciprofloxacin Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Ciprofloxacin) OR (Ciprofloxacin Monohydrochloride Monohydrate) OR (Monohydrate, Ciprofloxacin Monohydrochloride) OR (Monohydrochloride Monohydrate, Ciprofloxacin) OR (Bay-09867) OR (Bay 09867) OR (Bay09867) OR (Ciprinol) OR (levofloxacin) OR (Ofloxacin, (S)-Isomer) OR (Levofloxacin Anhydrous) OR (Anhydrous, Levofloxacin) OR (Quixin) OR (Levaquin) OR (ofloxacin) OR (Ofloxacin) OR (Tarivid) OR (ORF-28489) OR (ORF 28489) OR (ORF28489) OR (DR-3355) OR (DR 3355) OR (DR3355) OR (Hoe-280) OR (Hoe 280) OR (Hoe280) OR (Ofloxacin Hydrochloride) OR (Ru-43280) OR (Ru 43280) OR (Ru43280) OR (DL-8280) OR (DL 8280) OR (DL8280) OR (aminoglycosides) OR (macrolides) OR (macrolide) OR (Therapeutics) OR (Therapeutic) OR (Therapy) OR (Therapies) OR (Treatment) OR (Treatments) OR (Anti-Bacterial Agents) OR (Agents, Anti-Bacterial) OR (Anti Bacterial Agents) OR (Antibacterial Agents) OR (Agents, Antibacterial) OR (Antibacterial Agent) OR (Agent, Antibacterial) OR (Anti-Bacterial Compounds) OR (Anti Bacterial Compounds) OR (Compounds, Anti-Bacterial) OR (Anti-Bacterial Agent) OR (Agent, Anti-Bacterial) OR (Anti Bacterial Agent) OR (Anti-Bacterial Compound) OR (Anti Bacterial Compound) OR (Compound, Anti-Bacterial) OR (Bacteriocidal Agents) OR (Agents, Bacteriocidal) OR (Bacteriocidal Agent) OR (Agent, Bacteriocidal) OR (Bactericide) OR (Bacteriocides) OR (Antibiotics) OR (Antibiotic)</p>	
<p>Desenho do estudo: #3 (((("clinical"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "random*"[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading]) AND "humans"[MeSH Terms]) NOT "animals"[MeSH Terms:noexp])</p>	

EMBASE: #1 AND #2 AND #3 AND [humans]/lim AND [embase]/lim	1822 (1727+95*)
População: #1 'brucellosis' OR 'brucella infection' OR 'brucella melitensis infection' OR 'malta fever' OR 'mediterranean fever (brucellosis)' OR 'brucellosis' OR 'infection by brucella' OR 'infection by brucella melitensis' OR 'infection due to brucella' OR 'infection due to brucella melitensis' OR 'melitococcosis' OR 'undulant fever' OR 'brucella' OR 'brucella abortus' OR 'brucella abortus' OR 'bacterium abortus' OR 'brucella abortus bang bacteria' OR 'brucella abortus sensitivity' OR 'brucella melitensis' OR 'brucella canis' OR 'brucella canis' OR 'brucella canidis' OR 'brucella ovis' OR 'brucella ovis' OR 'brucella suis' OR 'brucella melitensis biovar suis' OR 'brucella melitensisbv. suis' OR 'brucella suis' Intervenção: #2 'Therapy'/syn OR 'doxycycline'/syn OR 'doxycycline' OR 'gentamicin'/syn OR 'gentamicin' OR 'rifampicin'/syn OR 'rifampicin' OR 'streptomycin'/syn OR 'streptomycin' OR 'ciprofloxacin'/syn OR 'ciprofloxacin' OR 'macrolide'/syn OR 'macrolide' OR 'aminoglycoside'/syn OR 'aminoglycoside' OR 'quinolone'/syn OR 'quinolone' Desenho do estudo: #3 ('randomized controlled trial'/exp OR 'clinical trial'/exp OR 'comparative study'/exp OR 'controlled study'/de OR 'evaluation study'/de OR 'human experiment'/exp OR random*:ab,ti OR control*:ab,ti OR 'intervention study':ab,ti OR 'experimental study':ab,ti OR trial:ab,ti OR trials:ab,ti OR compar*:ab,ti OR repeat*:ab,ti OR crossover:ab,ti OR 'double blind':ab,ti OR evaluat*:ab,ti OR 'before and after':ab,ti OR 'interrupted time series':ab,ti) NOT ('animal'/exp NOT 'human'/exp)	
CENTRAL (Cochrane Library): (#1 OR #2) AND #3	86 (84+2*)
População: #1 MeSH descriptor: [Brucellosis] explode all trees População: #2 'brucellosis' OR 'brucella infection' OR 'brucella melitensis infection' OR 'malta fever' OR 'mediterranean fever (brucellosis)' OR 'brucellosis' OR 'infection by brucella' OR 'infection by brucella melitensis' OR 'infection due to brucella' OR 'infection due to brucella melitensis' OR 'melitococcosis' OR 'undulant fever' OR 'brucella' OR 'brucella abortus' OR 'brucella abortus' OR 'bacterium abortus' OR 'brucella abortus bang bacteria' OR 'brucella abortus sensitivity' OR 'brucella melitensis' OR 'brucella canis' OR 'brucella canis' OR 'brucella canidis' OR 'brucella ovis' OR 'brucella ovis' OR 'brucella suis' OR 'brucella melitensis biovar suis' OR 'brucella melitensisbv. suis' OR 'brucella suis'"brucellosis' OR 'brucella infection' OR 'brucella melitensis infection' OR 'malta fever' OR 'mediterranean fever (brucellosis)' OR 'brucellosis' OR 'infection by brucella' OR 'infection by brucella melitensis' OR 'infection due to brucella' OR 'infection due to brucella melitensis' OR 'melitococcosis' OR 'undulant fever' OR 'brucella' OR 'brucella abortus' OR 'brucella abortus' OR 'bacterium abortus' OR 'brucella abortus bang bacteria' OR 'brucella abortus sensitivity' OR 'brucella melitensis' OR 'brucella canis' OR 'brucella canis' OR 'brucella canidis' OR 'brucella ovis' OR 'brucella ovis' OR 'brucella suis' OR 'brucella melitensis biovar suis' OR 'brucella melitensisbv. suis' OR 'brucella suis'):ti,ab,kw Intervenção: #3 (Doxycycline OR Minocycline OR Rifampin OR Streptomycin OR Gentamicins OR Trimethoprim OR Sulfamethoxazole OR Quinolones OR Erythromycin OR Azithromycin OR Clarithromycin OR Macrolides OR Levofloxacin OR Ofloxacin OR Ciprofloxacin OR Chloramphenicol OR Tigecycline):ti,ab,kw	
BVS: #1 AND #2 AND #3 AND #4	4 (4+0*)
#1 População: ((mh:(brucelose)) OR (brucelose) OR (mh:(brucellosis)) OR (brucellosis) OR (mh:(brucelosis)) OR (brucelosis) OR (febre ondulante) OR (febre de malta) OR (infecçãopor brucella) OR (mh:(brucella)) OR (brucella) OR (mh:(brucella abortus)) OR (brucella abortus) OR (bacterium abortus) OR (mh:(brucella canis)) OR (brucella canis) OR (mh:(brucella melitensis)) OR (brucella melitensis) OR (micrococcus melitensis) OR (mh:(brucella ovis)) OR (brucella ovis) OR (mh:(brucella suis)) OR (brucella suis)) #2 Intervenção:	

<p>((therapeutics OR therapeutic OR therapy OR therapies OR treatment OR treatments OR (anti-bacterial agents) OR (agents, anti-bacterial) OR (anti bacterial agents) OR (antibacterial agents) OR (agents, antibacterial) OR (antibacterial agent) OR (agent, antibacterial) OR (anti-bacterial compounds) OR (anti bacterial compounds) OR (compounds, anti-bacterial) OR (anti-bacterial agent) OR (agent, anti-bacterial) OR (anti bacterial agent) OR (anti-bacterial compound) OR (anti bacterial compound) OR (compound, anti-bacterial) OR (bacteriocidal agents) OR (agents, bacteriocidal) OR (bacteriocidal agent) OR (agent, bacteriocidal) OR (bacteriocide) OR (bacteriocides) OR (anti-mycobacterial agents) OR (agents, anti-mycobacterial) OR (anti mycobacterial agents) OR (anti-mycobacterial agent) OR (agent, anti-mycobacterial) OR (anti mycobacterial agent) OR (antimycobacterial agent) OR (agent, antimycobacterial) OR (antimycobacterial agents) OR (agents, antimycobacterial) OR (antibiotics) OR (antibiotic)))</p>	
<p>#3 Desenho do estudo: (((mh:("Randomized Controlled Trials as Topic" OR "Controlled Clinical Trials as Topic" OR "Random Allocation" OR "Double-Blind Method" OR "Single-Blind Method" OR "Placebos" OR "Multicenter Studies as Topic" OR "Cross-Over Studies" OR "Pragmatic Clinical Trials as Topic") OR pt:("Randomized Controlled Trial" OR "Controlled Clinical Trial" OR "Multicenter Studies" OR "Pragmatic Clinical Trial") OR ti:(random* OR aleatori* OR placebo*) OR (ti:(clinical trial" OR "ensaioclinico" OR "ensaioclinico") AND tw:(control* OR random* OR aleatori* OR placebo*)) OR (ti:(cross-Over" OR multicenter OR multicentric*) AND ti:(study OR studies OR estud*)) OR ab:(randomi* OR aleatori* OR placebo*) OR (ab:(clinical trial" OR "ensaioclinico" OR "ensaioclinico") AND tw:(control* OR random* OR aleatori* OR placebo*)) OR (ab:(cross-Over" OR multicenter OR multicentric*) AND ab:(study OR studies OR estud*)) OR (tw:(simple* OR singl* OR duplo* OR doble* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND tw:(cego OR ciego OR blind OR mask OR dumm*))) AND NOT ((mh:"animals" AND NOT mh:"humans") OR mh:"Retrospective Studies"))</p>	
<p>#4 Bases disponíveis após retirar MEDLINE no filtro da BVS: (db:("LILACS" OR "ARGMSAL" OR "BINACIS"))</p>	
<p>TOTAL</p>	<p>3408 (3.287+21*)</p>

*Busca realizada em 06/01/23 e atualizada em 28/09/23

APÊNDICE 2. ESTUDOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA COMPLETA

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Acocella, 1989	Comparison of three different regimens in the treatment of acute brucellosis: a multicenter multinational study.	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)
Agalar, 1999	Ciprofloxacin and rifampicin versus doxycycline and rifampicin in the treatment of brucellosis	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)
Ahmadvand, 2021	The Effectiveness of Vitamin A on the Symptoms of Brucellosis	Desfecho ausente
Akova, 1993	Quinolones in treatment of human brucellosis: comparative trial of ofloxacin-rifampin versus doxycycline-rifampin	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)
Al Anazi, 2012	The effect of levamisole combined with standard treatment vs. standard treatment on the functions of polymorphonuclear cells and monocytes in patients with brucellosis	Desfecho ausente
Alavi, 2007	Comparison of two chemotherapy regimen: doxycycline-rifampicin and doxycycline cotrimoxazol in the brucellosis patients Ahvaz, Iran, 2004-2006	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)
Alikhani, 2007	A new therapeutic management in acute uncomplicated brucellosis: Comparison between three month-ofloxacin and doxycycline-based regimens	Utilização de outro idioma (Persa)
Alp, 2006	Doxycycline plus streptomycin versus ciprofloxacin plus rifampicin in spinal brucellosis	Desenho de estudo e população inadequada (manifestação secundária da brucelose)
Aminov, 2020	Improvement of treatment protocols of pain syndrome in patients with chronic brucellosis	Desfecho ausente
Ariza, 1985	Comparative trial of rifampin-doxycycline versus tetracycline-streptomycin in the therapy of human brucellosis.	Desfecho ausente (dados agregados para mais de uma intervenção)
Ariza, 1985	Comparative trial of co-trimoxazole versus tetracycline-streptomycin in treating human brucellosis	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)
Ariza, 1992	Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycycline plus streptomycin. A randomized, double-blind study.	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)
Barba, 1968	Controlled research on the activity of a new antibiotic-antiphlogistic drug association in the treatment of typhoid and brucellosis.	Utilização de outro idioma (Italiano)
Bertrand, 1979	The treatment of brucellosis using rifampicine (author's transl).	Utilização de outro idioma (Francês)
Buzon, 1982	Treatment of brucellosis with rifampicin+tetracycline vs TMP/SMZ. A prospective and randomized study	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)

Cisneros, 1990	Multicenter prospective study of treatment of <i>Brucella melitensis</i> brucellosis with doxycycline for 6 weeks plus streptomycin for 2 weeks.	Desenho de estudo (ausência de grupo comparador)
Colmenero, 1989	Comparative trial of doxycycline plus streptomycin versus doxycycline plus rifampin for the therapy of human brucellosis	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)
Colmenero, 1994	Possible implications of doxycycline-rifampin interaction for treatment of brucellosis	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)
Didgar, 2012	Comparison between efficacy of ciprofloxacin-doxycycline and rifampin-doxycycline regimens in treatment of brucellosis	Utilização de outro idioma (Persa)
Duasenova, 2002	Ciprofloxacin in the treatment of patients with brucellosis.	Utilização de outro idioma (Russo)
Ersoy, 2005	Comparison of three different combination therapies in the treatment of human brucellosis.	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)
Feiz, 1973	A comparative study of therapeutic agents used for treatment of acute brucellosis.	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)
Fiaccadori, 1972	Comparative study of the use of tetracycline in low dosage in the treatment of brucellosis	Utilização de outro idioma (Italiano)
Hasanain, 2016	A randomized, comparative study of dual therapy (doxycycline-rifampin) versus triple therapy (doxycycline-rifampin-levofloxacin) for treating acute/subacute brucellosis	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)
Hashemi, 2011	Comparison of doxycycline-streptomycin, Doxycyclinerifampin and ofloxacin-rifampin in the treatment of human brucellosis	Dado duplicado (participantes repetidos)
Hashemi, 2012	Comparison of doxycycline-streptomycin, doxycycline-rifampin, and ofloxacin-rifampin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)
Irmak, 2003	The effect of levamisole combined with the classical treatment in chronic brucellosis.	Desfecho ausente
Kalo, 1996	Ciprofloxacin plus doxycycline versus rifampicin plus doxycycline in the treatment of acute brucellosis	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)
Karabay, 2004	Ofloxacin plus rifampicin versus doxycycline plus rifampicin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial ISRCTN11871179.	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)
Karami, 2020	Effect of 8-week and 12-week triple therapy (doxycycline, rifampicin, and gentamicin) on brucellosis: A comparative study	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)
Keramat, 2009	A comparative trial of three therapeutic regimens: ciprofloxacin-rifampin, ciprofloxacin-doxycycline and doxycycline-rifampin in the treatment of brucellosis	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)
Lang, 1990	Failure of prolonged treatment with ciprofloxacin in acute infections due to <i>Brucella melitensis</i>	Série pequena (menos de 10 pacientes)
Lang, 1992	Failure of ceftriaxone in the treatment of acute brucellosis.	Série pequena (menos de 10 pacientes)

Lyapina, 2015	Inflammatory diseases of scrotal organs in patients with brucellosis: Improvement of therapy.	Desfecho ausente
Majzoobi, 2018	Effect of hydroxychloroquine on treatment and recurrence of acute brucellosis: a single-blind, randomized clinical trial	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)
Majzoobi, 2022	Combination of doxycycline, streptomycin and hydroxychloroquine for short-course treatment of brucellosis: a single-blind randomized clinical trial	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)
McDevitt, 1970	Ampicillin in the treatment of brucellosis. A controlled therapeutic trial.	Desfecho ausente
Montejo, 1993	Open, randomized therapeutic trial of six antimicrobial regimens in the treatment of human brucellosis	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)
Mukovozova, 1986	Comparative effectiveness of levamisole and vaccine in the complex treatment of patients with brucellosis.	Utilização de outro idioma (Russo)
Mukovozova, 1986	Effectiveness of levamisole in the complex treatment of patients with active forms of brucellosis.	Utilização de outro idioma (Russo)
Mukovozova, 1987	Efficacy of various methods of therapy of chronic brucellosis.	Utilização de outro idioma (Russo)
Mukovozova, 1988	Effect of levamisole on the cellular and humoral immunity indices in patients with chronic brucellosis.	Utilização de outro idioma (Russo)
Ranjbar, 2007	Comparison between doxycycline-rifampin-amikacin and doxycycline-rifampin regimens in the treatment of brucellosis	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)
Rodriguez, 1985	Assessment of two different regimens in the management of brucellosis: rifampicin - doxycycline vs. streptomycin - doxycycline. Preliminary results	Dado duplicado (participantes repetidos)
Rodriguez, 1987	Comparative study of two regimens in the treatment of brucellosis	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)
Roushan, 2004	Comparison of the efficacy of two months of treatment with co-trimoxazole plus doxycycline vs. co-trimoxazole plus rifampin in brucellosis.	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)
Roushan, 2009	Optimal duration of gentamicin containing regimen for the treatment of uncomplicated brucellosis	Dado duplicado (participantes repetidos)
Salehi, 2023	Comparing efficacy and safety of high-dose and standard-dose rifampicin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)
Saltoglu, 2002	Efficacy of rifampicin plus doxycycline versus rifampicin plus quinolone in the treatment of brucellosis.	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)
Sarmadian, 2009	Comparison Between Efficacy of Ciprofloxacin Doxycycline and Rifampin - Doxycycline Regimens in Treatment and Relapse of Brucellosis	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)
Sofian, 2014	Comparison of two durations of triple-drug therapy in patients with uncomplicated brucellosis: A randomized controlled trial.	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)
Solera, 1991	Multicentric study comparing rifampin and doxycycline with streptomycin and doxycycline in human brucellosis	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)

Solera, 1995	Doxycycline-rifampin versus doxycycline-streptomycin in treatment of human brucellosis due to <i>Brucella melitensis</i>	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)
Solera, 2001	Azithromycin and gentamicin therapy for the treatment of humans with brucellosis.	Desenho de estudo (ausência de grupo comparador)
Solera, 2004	A randomized, double-blind study to assess the optimal duration of doxycycline treatment for human brucellosis	Não avalia a intervenção de interesse (sulfato de gentamicina)
Vrioni, 2014	Administration of a triple versus a standard double antimicrobial regimen for human brucellosis more efficiently eliminates bacterial DNA load.	Desenho de estudo inadequado e ausência de desfecho de interesse

Relatório preliminar

APÊNDICE 3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO SISTEMA GRADE

Avaliação da qualidade da evidência.

DX+STP comparado a DX+GT para Brucelose Humana									
Qualidade da evidência							Sumário de Resultados		
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)
							Com DX+STP	Com DX+GT	
Insucesso									
364 (2 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	21/182 (11,5%)	12/182 (5,0%)	RR 0,58 (0,29 a 1,14)
Eventos adversos									
164 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	18/82 (21,9%)	23/82 (28,0%)	1,28 (0,75 a 2,18)

IC: intervalo de confiança; HR: hazard ratio; OR: odds ratio; NR: não relatado.

Explicações:

^a Alto risco de viés identificado pela ferramenta RoB 2.0 para os dois ECRs que avaliaram esta comparação de forma direta.

^b Imprecisão devido intervalo de confiança amplo.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136