

Crise de Desabastecimento de Penicilina

Alexandre Cunha

Coordenador da Comunicação da
Sociedade Brasileira de Infectologia

Agenda

- A droga
- A infecção
- O problema
- As Soluções

A droga

Penicilinas

- Descoberta em 1928
- Uso clínico em 1941

Penicilinas Naturais

- Penicilina G cristalina
- Penicilina G procaína
- Penicilina G benzatina (*Benzetacil*®)

Penicilina G

Formulações:

- Benzatina (IM) – Concentrações por 15-30 dias
 - Meia vida prolongada
 - Indicações:
 - Tratamento: Lues
 - Profilaxia: Febre Reumática e Erisipela de repetição
- Procaína (IM) – Concentrações por 8-12 h
 - Tratamento de recém-nascidos
- Cristalina (EV)
 - Penetração no SNC
 - Indicações:
 - Infecções graves por germes sensíveis, principalmente anaeróbios
 - Neurolues
 - Fasceíte necrotizante

A infecção

Sífilis

- Formas precoces:
 - Sífilis primária
 - Sífilis secundária
 - Sífilis Latente precoce
- Formas tardias:
 - Sífilis Latente Tardia
 - Sífilis terciária
 - Neurosífilis
- Sífilis congênita

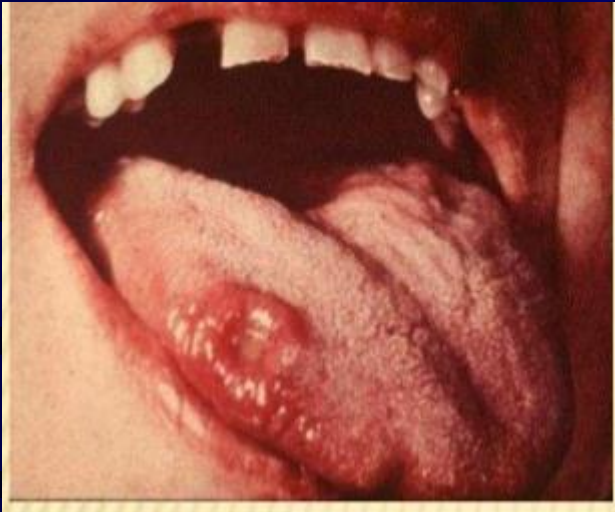


Figure 1



B O L E T I M

E P I D E M I O L Ó G I C O

S Í F I L I S

2015

SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA SÍFILIS NO BRASIL

O Quadro 1 apresenta um resumo da situação epidemiológica da sífilis em gestantes e da sífilis congênita no Brasil, regiões, estados e Distrito Federal.

Quadro 1. Resumo dos casos de sífilis em gestantes e sífilis congênita segundo região, Unidade da Federação. Brasil, 2012 e 2013.

UF/Região	Nascidos vivos 2012		Sífilis em gestantes 2013			Sífilis congênita 2013			Óbitos infantis 2013		
	nº	%	nº	%	taxa ¹	nº	%	taxa ¹	nº	%	taxa ²
Brasil	2905789	100,0	21382	100,0	7,4	13705	100,0	4,7	161	100,0	5,5

Gráfico 2. Taxa de detecção de sífilis em gestantes (por 1.000 nascidos vivos) por região e ano de notificação. Brasil, 2005 a 2013

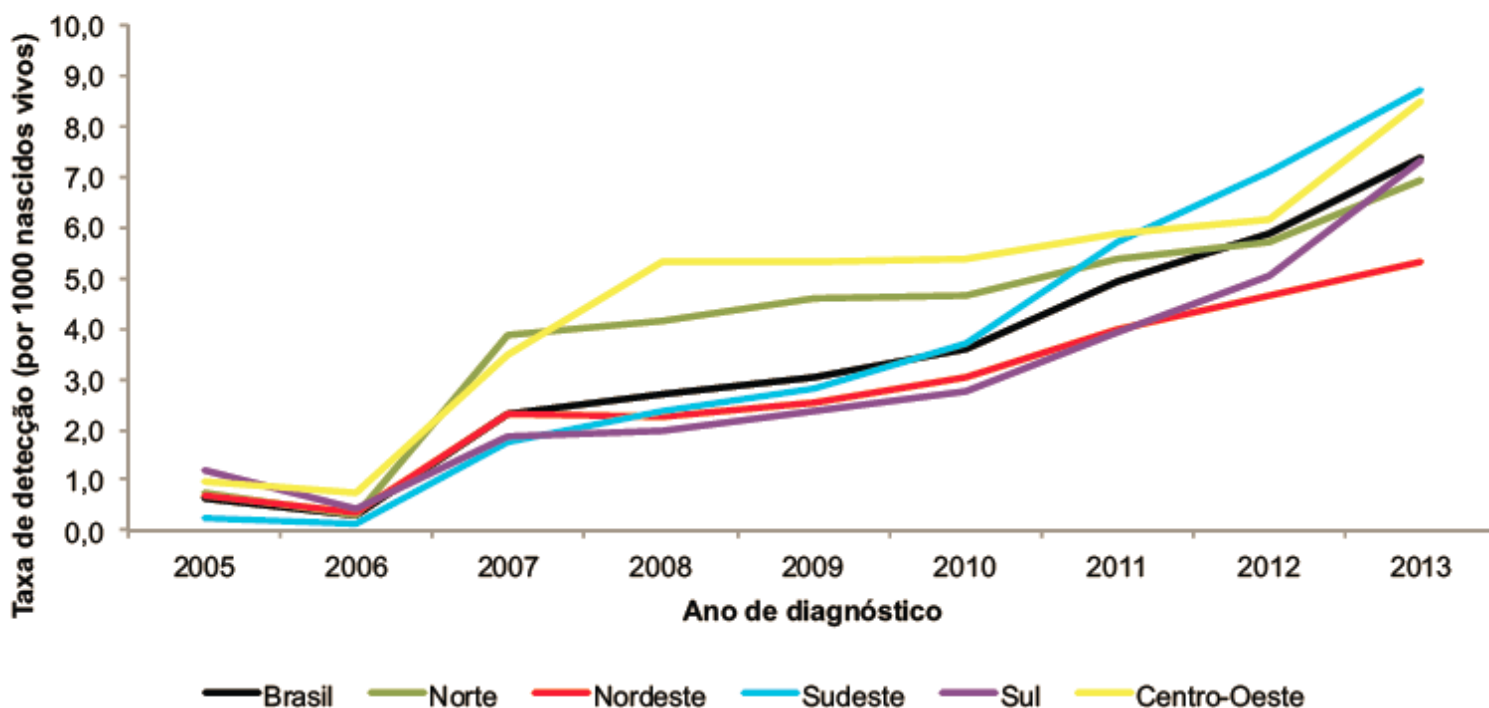


Gráfico 3. Taxa de incidência de sífilis congênita em menores de 1 ano de idade (por 1.000 nascidos vivos) por região de residência e ano de diagnóstico. Brasil, 2004 a 2013⁽¹⁾.

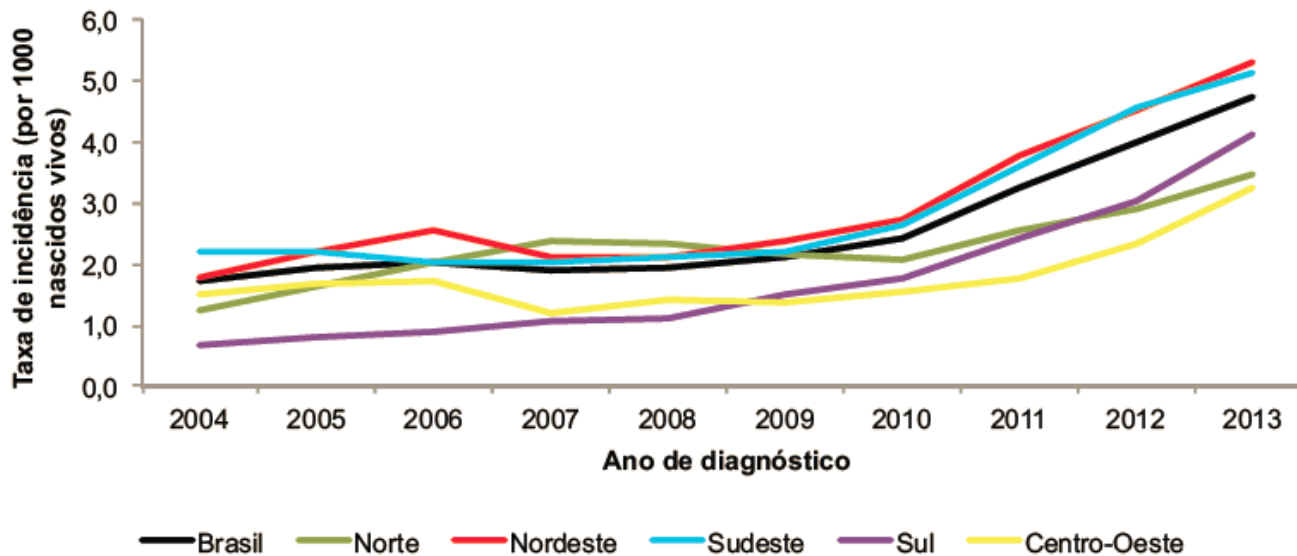
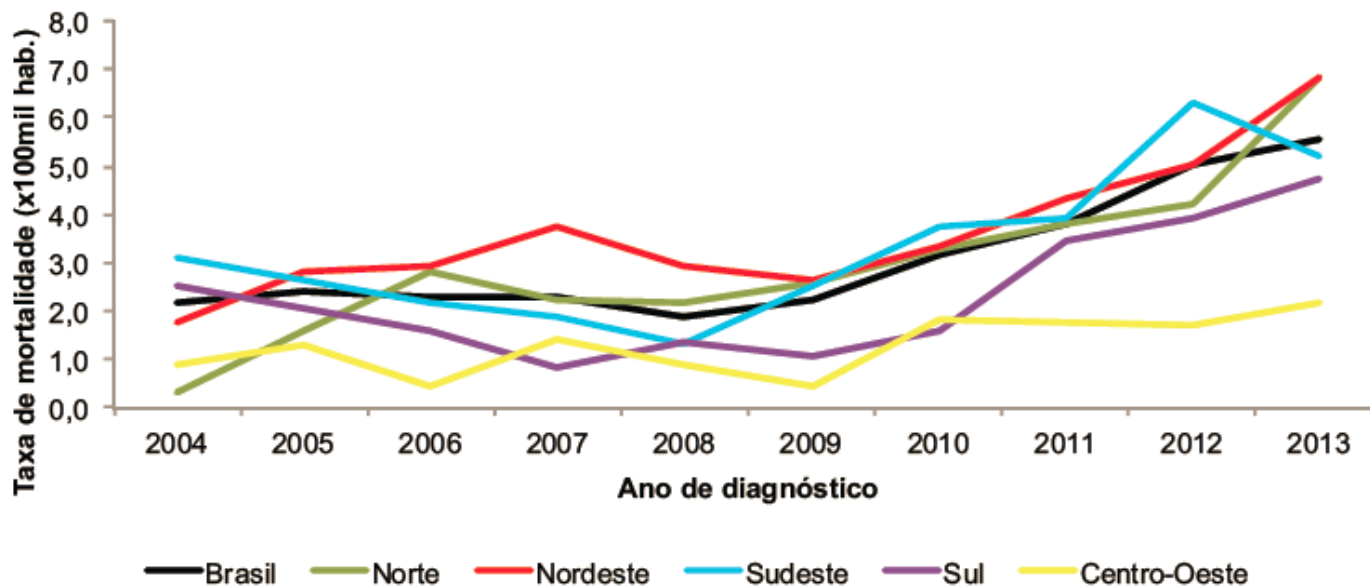


Gráfico 6 - Taxa de mortalidade infantil por sífilis congênita segundo região de residência. Brasil, 2004 a 2013



Congenital and maternal syphilis in the capital of Brazil

Carmen Lucia Muricy^{[1],[2]} and *Vitor Laerte Pinto Júnior*^{[1],[3]}

[1]. Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Núcleo de Medicina Tropical, Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil. [2]. Ministério da Saúde, Brasília, Distrito Federal, Brasil. [3]. Diretoria Regional de Brasília da Fundação Oswaldo Cruz, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

ABSTRACT

Introduction: This study aimed to describe the epidemiology of congenital and maternal syphilis in the Brazilian Federal District in 2010. **Methods:** A retrospective descriptive study was conducted on the basis of the cases recorded in the System of Notifiable Disease Information. **Results:** The study population comprised 133 cases of congenital syphilis; of these, 116 (52.6%) mothers received prenatal care, and 70 (60.4%) were diagnosed with syphilis during pregnancy. Only 1 mother was adequately treated, and 100 (75.2%) of the pregnant women's partners did not undergo treatment for syphilis. **Conclusions:** Although mothers attended prenatal care, not all were diagnosed during pregnancy or received adequate treatment for syphilis, as their partners did not undergo treatment for syphilis.

Table 1

Treatment of syphilis: US, UK and European recommendations

Stage	US CDC-recommended regimens [11]	UK recommended regimens [10]	European recommended regimens [12]	US alternative regimens [11]	UK alternative regimens [10]	European alternative regimens [12]
Early syphilis (primary, secondary, early latent of <1-2 years' duration)	Benzathine penicillin G 2.4 million units IM single dose	Benzathine penicillin G 2.4 million units IM single dose or Procaine penicillin G 600 000 units IM q24h for 10 days	Benzathine penicillin G 2.4 million units IM single dose	Doxycycline 100 mg or PO q12h for 14 days Ceftriaxone 1-2 g IM q24h for 10 days	Doxycycline 100 mg or PO q12h for 14 days Erythromycin 500 mg or PO q6h for 14 days Ceftriaxone 500 mg IM or daily for 10 days Amoxicillin 500 mg PO q6h plus Probenecid 500 mg or po q6h for 14 days	Procaine penicillin 600 000 units IM or daily for 10-14 days Doxycycline 200 mg or daily orally for 14 days Ceftriaxone 500 mg-1 g IM or IV daily for 10 days Azithromycin 2 g orally single dose
Late syphilis (latent syphilis of >1-2 years' duration, cardiovascular, gummatous syphilis)	Benzathine penicillin G 2.4 million units IM weekly for 3 weeks	Benzathine penicillin G 2.4 million units IM or weekly for 3 weeks Procaine penicillin 600 000 units IM q24h for 17 days	Benzathine penicillin G 2.4 million units IM weekly for 3 dose	Doxycycline 100 mg PO q12h for 28 days	Doxycycline 100 mg or po q12h for 28 days Amoxicillin 2 g PO q8h plus probenecid 500 mg or po q6h for 28 days	Procaine penicillin 600 000 units IM or daily during 17-21 days Doxycycline 200 mg PO daily during 21-28 days
Neurosyphilis	Aqueous crystalline penicillin G 3-4 million units IV q4h for 10-14 days	Procaine penicillin 1.8-2.4 million units IM q24h plus probenecid 500 mg or po q6h for 17 days Benzyl penicillin 3-4 million units IV q4h for 17 days	Benzyl penicillin 3-4 million units IV q4h for 10-14 days	Ceftriaxone 2 g IM or IV q24h for 10-14 days	Doxycycline 200 mg po q12h for 28 days Amoxicillin 2 g PO q8h plus probenecid 500 mg or PO q6h for 28 days Ceftriaxone 2 g IM or IV q24h for 10-14 days	Ceftriaxone 1-2 g or IV daily during 10-14 days Procaine penicillin 1.2-2.4 million units IM daily and Probenecid 500 mg po q6h for 10-14days

Diretrizes para o Controle da

Sífilis Congênita

Tabela 1- Resumo dos esquemas terapêuticos para sífilis em não gestantes ou não nutrízes e controle de cura.

Estadiamento	Esquema Terapêutico	Intervalo entre as séries	Opções terapêuticas na impossibilidade de uso da Penicilina:	Controle de cura (sorologia)
Sífilis primária	Penicilina G Benzatina 1 série* Dose total: 2.400.000 UI IM	Dose única	doxiciclina 100 mg 12/12h (VO), 15 dias, ou tetraciclina 500 mg, 6/6h (VO), ou eritromicina 500 mg, 6/6h (VO)	Exame sorológico não-treponêmico trimestral
Sífilis secundária ou latente com menos de 1 ano de evolução	Penicilina G Benzatina 2 séries Dose total: 4.800.000 UI IM	1 semana	doxiciclina 100 mg 12/12h (VO), 15 dias, ou tetraciclina 500 mg, 6/6h (VO), ou eritromicina 500 mg, 6/6h (VO)	Exame sorológico não-treponêmico trimestral
Sífilis terciária ou com mais de um ano de evolução ou com duração ignorada	Penicilina G Benzatina 3 séries Dose total: 7.200.000 UI IM	1 semana	doxiciclina 100 mg 12/12h (VO), 30 dias, ou tetraciclina 500 mg, 6/6h (VO), ou eritromicina 500 mg, 6/6h (VO)	Exame sorológico não-treponêmico trimestral
Neurossífilis	Penicilina G Cristalina aquosa 18 a 24 milhões de UI por dia. 10 a 14 dias	4/4 h diariamente por 10 dias	Penicilina procaína 2,4 milhões UI (IM) diariamente associada à probenecida 500 mg (VO) quatro vezes por dia, ambas de 10 a 14 dias	Exame de líquido de 6/6 meses até normalização

*1 série de penicilina benzatina = 1 ampola de 1.200.000 UI aplicada em cada glúteo.

Gestantes ou nutrizes comprovadamente alérgicas à penicilina, após teste de sensibilidade à penicilina, devem ser dessensibilizadas e posteriormente tratadas com penicilina. Na impossibilidade, deverão ser tratadas com eritromicina (estearato) 500 mg, por via oral, de 6 em 6 horas durante 15 dias, para a sífilis recente, ou durante 30 dias, para a sífilis tardia; entretanto, essa gestante não será considerada adequadamente tratada para fins de transmissão fetal, sendo obrigatória a investigação e o tratamento adequado da criança logo após seu nascimento.

Tratamento inadequado para sífilis materna:

- é todo tratamento realizado com qualquer medicamento que não seja a penicilina; ou
- tratamento incompleto, mesmo tendo sido feito com penicilina; ou
- tratamento inadequado para a fase clínica da doença; ou
- instituição de tratamento dentro do prazo dos 30 dias anteriores ao parto; ou
- ausência de documentação de tratamento anterior; ou
- ausência de queda dos títulos (sorologia não-treponêmica) após tratamento adequado; ou
- parceiro não tratado ou tratado inadequadamente ou quando não se tem a informação disponível sobre o seu tratamento.

O problema



Sociedade Brasileira de Infectologia

Filiada à Associação Médica Brasileira



OF/SEC/SBI-009-2015

Exmo. Dr. Carlos Vital Tavares Corrêa Lima.
Presidente do Conselho Federal de Medicina - CFM.

São Paulo, 20 de abril de 2015.



Sociedade Brasileira de Infectologia

Filiada à Associação Médica Brasileira



OF/SEC/SBI-013-2015

Exmo. Dr. Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques.
Diretor do Departamento de Doenças Transmissíveis do Ministério da Saúde

São Paulo, 20 de abril de 2015.



Sociedade Brasileira de Infectologia

Filiada à Associação Médica Brasileira



EXCELENTÍSSIMO SENHOR DOUTOR PROCURADOR DO MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL –
PROCURADORIA FEDERAL DOS DIREITOS DO CIDADÃO



Sociedade Brasileira de Infectologia

Filiada à Associação Médica Brasileira



OF/SEC/SBI-010-2015

Exmo. Sr. Dr. Arthur Chioro.
Ministro da Saúde da República Federativa do Brasil.

São Paulo, 20 de abril de 2015.



Sociedade Brasileira de Infectologia

Filiada à Associação Médica Brasileira



OF/SEC/SBI-011-2015

Exma. Dra. Sônia Brito.
Secretária Substituta de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

São Paulo, 20 de abril de 2015.



Sociedade Brasileira de Infectologia

Filiada à Associação Médica Brasileira



OF/SEC/SBI-012-2015

Exmo. Dr. Luiz Odorico Monteiro de Andrade.
Deputado Federal pelo Ceará (Partido dos Trabalhadores).
Câmara Federal.

São Paulo, 20 de abril de 2015.



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
COORDENAÇÃO GERAL DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E MEDICAMENTOS ESTRATÉGICOS
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, 8º Andar
CEP: 70.058-900 - Brasília - DF

NOTA TÉCNICA CONJUNTA Nº 02 /2015
DAF/SCTIE/MS e DDAHV/SVS/MS

ASSUNTO: Abastecimento de Penicilina Benzatina 1.200.000 UI no país.
Tratamento da sífilis em grávidas e outras condições de saúde.

1. O Ministério da Saúde recebeu solicitações das Secretária de Saúde de estados e municípios referentes a indisponibilidade no mercado do medicamento Penicilina Benzatina 1.200.000 UI.
2. A Secretária de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde desde então tem trabalhado no sentido de identificar os fatores que dificultam o processo produtivo das três empresas detentoras de registro do produto e em produção do referido medicamento. As empresas EUROFARMA, FURP e TEUTO possuem registro válido mas no entanto enfrentavam problemas de ordem regulatória/sanitária que dificultavam a plena atividade produtiva, particularmente quanto ao fornecedor do IFA e renovação de seus registros sanitários.

3. Após vários contatos em reuniões com os produtores, SCTIE, SVS e Anvisa, os problemas foram tratados com prioridades pela agencia regulatória e sendo superados.

4. São as seguintes as informações atualizadas dos laboratórios:

a) EUROFARMA

Após produzir lotes que não passaram no CQ da empresa, novos lotes foram produzidos e aprovados, os quais estarão liberados para comercialização já no início de maio com retorno da regularização do abastecimento conforme seu volume histórico de produção. Possui fornecedor de matéria prima (IFA) com contrato assinado para 3 anos de fornecimento e capacidade de produzir 1,4 milhão de ampolas de penicilina por mês

b) TEUTO

A capacidade de produção da TEUTO de Penicilina Benzatina 1.200.000 e 600.000 UI é de 2.200.000 ampolas/mês das duas apresentações. Em Março liberou 500 mil ampolas, 90% para entes públicos e no momento finalizando a produção de 600 mil ampolas para faturamento ainda em abril. Em maio tem a expectativa de normalização, com uma produção de 2.2 milhões de ampolas até 25 de maio.

c) FURP

A FURP informou que sua produção está voltada e tem atendido toda a demanda do estado de São Paulo. Informa que terá produzido 2 milhões de unidades em julho disponibilizando para o conjunto do país.

Possíveis soluções

Emergencial

Dispensação de Penicilina G benzatina, Penicilina G procaína e Penicilina G cristalina para sífilis no Estado de São Paulo

1. Esta Nota Técnica objetiva apresentar a priorização do uso da penicilina G benzatina, penicilina G procaína e penicilina G cristalina para sífilis, na Rede Estadual de Saúde de São Paulo, em situações de desabastecimento destes insumos.
2. É de conhecimento geral a falta de penicilina em nível nacional e a Secretaria de Estado da Saúde (SES) tem também encontrado dificuldades na sua aquisição.
3. Para gestantes com sífilis priorizar a utilização da penicilina G benzatina, por ser a única droga que atravessa a barreira transplacentária e evita a sífilis congênita.
4. Para o manejo clínico dos demais casos de sífilis, em homens e mulheres não gestantes, poderá ser utilizado Doxiciclina 100mg VO, 12/12 horas, por 15 dias para sífilis recente (até 1 ano de duração) e 30 dias para sífilis tardia (mais de 1 ano de duração). Observação: Os pacientes devem ser seguidos em intervalos mais curtos (a cada 60 dias) e avaliados quanto à necessidade de retratamento devido à possibilidade de falha terapêutica.
5. Para os casos de Neurosífilis em pacientes adultos utilizar: Ceftriaxona 2g, Intravenosa (IV), 1x/dia, durante 10 a 14 dias.
6. Priorizar a penicilina G cristalina para tratamento de recém-nascidos com sífilis congênita que apresentam alteração no líquido (VDRL reagente e/ou alterações na celularidade e/ou no perfil bioquímico líquido) ou se não foi possível colher o líquido, e para casos priorizados pela avaliação clínica (p.e. sepses, pneumonia alba, prematuridade, baixo peso ao nascer etc). Para os recém-nascidos sem alteração líquórica, o tratamento deverá ser realizado com penicilina G procaína (50.000 UI/Kg, a cada 24 horas, dose única, via intramuscular, durante 10 dias), lembrando que a criança não deverá perder qualquer dose durante o tratamento.
7. Pacientes com infecções outras em que a penicilina G benzatina esteja indicada, deve ser avaliada a possibilidade de utilização de droga substituta.
8. Solicitamos que os Departamentos Regionais de Saúde (DRS) do estado de São Paulo divulguem esta Nota Técnica a todas as Unidades de Saúde de sua abrangência.

Temporárias

- Tentar compra excepcional no mercado internacional do produto pronto para uso.
- Centralizar o estoque de penicilina disponível, para distribuição aos estados, por critérios epidemiológicos e demanda real de sífilis.

Definitiva

- Utilizar os laboratórios farmacêuticos públicos para a produção de antibióticos de uso em doenças prevalentes e negligenciadas, para as quais sempre haverá demanda no âmbito do SUS e para as quais há poucas opções terapêuticas