

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

Curso de Farmácia



Trabalho de Conclusão de Curso

Avaliação de posicionamentos decisórios da CONITEC
na Incorporação de Novas Tecnologias no Sistema
Único de Saúde

Michele Barboza Da Rosa Oreste

Pelotas, setembro de 2020.

Michele Barboza da Rosa Oreste

**Avaliação de posicionamentos decisórios da CONITEC na Incorporação de
Novas Tecnologias no Sistema Único de Saúde.**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado a Faculdade de Farmácia da
Universidade Federal de Pelotas, como requisito
parcial à obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Claiton Lencina

Pelotas, setembro de 2020.

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

O66a Oreste, Michele Barboza da Rosa

Avaliação de posicionamentos decisórios da CONITEC na incorporação de novas tecnologias no Sistema Único de Saúde / Michele Barboza da Rosa Oreste ; Claiton Lencina, orientador. — Pelotas, 2020.

67 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) — Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, 2020.

1. CONITEC. 2. Incorporação de novas tecnologias no SUS. 3. Judicialização de medicamentos. 4. Medicamentos. 5. Análise crítica. I. Lencina, Claiton, orient. II. Título.

CDD : 615.1

Elaborada por Ubirajara Buddin Cruz CRB: 10/901

Michele Barboza da Rosa Oreste

Avaliação de posicionamentos decisórios da CONITEC na Incorporação de Novas
Tecnologias no Sistema Único de Saúde

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado, como requisito parcial para
obtenção do grau de Bacharel em Farmácia, Universidade Federal de Pelotas.

Data da defesa: 08 de setembro de 2020.

Banca examinadora:

Prof. Dr. Claiton Lencina (Orientador)

Doutor em Ciências Farmacêutica pela Université de Picardie Jules Verne. França.

Prof. Dr. Paulo Maximiliano Corrêa

Doutor em Ciências Farmacêutica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul
(UFRGS)

Farm. Dr^a. Rosiane Mastelari Martins

Doutora em Biotecnologia pela Universidade Federal de Pelotas.

Dedico este trabalho:

- A Deus:

- A meu pai Paulo e minha mãe Angela:

- Ao meu irmão Pablo;

- A meu marido Eliézer.

Por toda a força e apoio oferecido durante este período.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus, por me proporcionar chegar até aqui com saúde, e conseguir concluir mais uma etapa em minha vida.

Aos meus queridos pais e irmão, pelo carinho e amor, além de todo incentivo e apoio durante esta jornada.

Ao meu marido, pelo amor, carinho, ajuda e paciência durante esses dias difíceis, e também por ser a inspiração do meu dia-a-dia para seguir em frente e não desistir dos meus sonhos.

Aos meus sogros, Hermes e Elis, por estarem sempre me apoiando e torcendo por mim.

À minha família, pelo apoio e incentivo.

Ao meu orientador, professor Claiton pelos ensinamentos passados durante o curso e por aceitar me orientar neste trabalho.

Obrigada.

***“O choro dura uma noite
mas a alegria, ela vem pela manhã,
Eu creio”.***

(Salmos 30:5)

Resumo

O Sistema Único de Saúde (SUS) é um sistema público de saúde gratuito para toda população, sendo utilizado para consultas, exames e tratamentos. As tecnologias disponíveis para o tratamento pelo SUS estão nas listas públicas, como por exemplo a lista de Relação Nacional de Medicamentos Essencial (RENAME). Definir as tecnologias que serão disponibilizadas para a atenção à saúde é uma tarefa difícil. Desta forma, em abril de 2011, criou-se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Essa comissão é responsável por auxiliar na tomada de decisões sobre incorporação, exclusão ou alterações dessas tecnologias em saúde no Brasil. A CONITEC é regulamentada por leis, normas e decretos, os quais são utilizados para tomada de decisões. Além disso, são utilizadas evidências científicas, estudos de efetividade, eficácia e segurança, e avaliação econômica no parecer decisivo da comissão. Com base nisto, realizou-se uma análise crítica dos relatórios de incorporação de novos medicamentos no SUS, utilizando os relatórios disponíveis na base de dados da CONITEC. Para o desenvolvimento deste estudo foram coletados dados da plataforma digital da CONITEC, onde retirou-se oito tecnologias mais atuais para análise, sendo elas: Rivastigmina; Souvenaid®; Omalizumabe; Fórmula metabólica isenta de metionina; Ácido fólico em associação com vitamina E; Belimumabe; Cloridrato de xilometazona solução nasal; e Membrana de biocelulose. Observou-se que quatro desses relatórios não apresentavam informações suficientes para a incorporação da tecnologia em questão, além disso, um deles apresentava evidências científicas apenas para um determinado tipo de lesão, e os outros três relatórios estavam bem estruturados. Desta forma, o trabalho mostra-se importante devido a uma visão crítica e de como é uma avaliação da CONITEC para as tecnologias incorporadas. Além disso, foi possível salientar pontos positivos e negativos nos relatórios que foram selecionados para discussão.

Palavras chave: CONITEC, incorporação de novas tecnologias no SUS, judicialização de medicamentos, medicamentos, análise crítica.

Abstract

The Unified Health System (SUS) is a free public health system for the entire population, used for consultations, tests and treatments. The technologies available for treatment by SUS are on the public lists, such as the list of the National List of Essential Medicines (RENAME). Defining the technologies that will be made available for health care is a difficult task. Thus, in April 2011, the National Commission for the Incorporation of Technologies in SUS (CONITEC) was created. This committee is responsible for assisting in making decisions about incorporating, excluding or changing these health technologies in Brazil. CONITEC is regulated by laws, rules and decrees, which are used for decision making. In addition, scientific evidence, studies of effectiveness, efficacy and safety, and economic evaluation are used in the commission's decisive opinion. Based on this, a critical analysis of the reports on the incorporation of new drugs into the SUS was carried out, using the reports available in the CONITEC database. For the development of this study, data were collected from CONITEC's digital platform, where eight most current technologies were removed for analysis, namely: Rivastigmina; Souvenaid®; Omalizumab; Methionine-free metabolic formula; Folic acid in association with vitamin E; Belimumab; Xylometazone hydrochloride nasal solution; and Biocellulose membrane. It was observed that four of these reports did not present enough information for incorporation, in addition, one of them presented scientific evidence only for a certain type of injury, and the other three reports were well structured. However, the work proves to be important due to a critical view and how it is an evaluation of CONITEC for the incorporated technologies. In addition, it was possible to highlight positive and negative points in the reports that were selected for discussion.

Keywords: CONITEC, incorporation of new technologies in the SUS, judicialization of medicines, critical analysis.

Sumário

1. Introdução	10
2. Objetivo.....	15
3. Metodologia.....	16
4. Resultados e Discussão.....	17
4.1. Doença de Alzheimer (DA).....	17
4.1.1. Rivastigmina para DA.....	17
4.1.2. Souvenaid® para DA.....	21
4.2. Asma.....	24
4.2.1. Omalizumabe para asma grave.....	25
4.3. Homocistinúria Clássica (HCU) ou Deficiência de cistationina β-sintase (CBS).....	32
4.3.1. Fórmula Metabólica Isenta de Metionina para homocistinúria clássica (FMIM).....	34
4.4. Defeitos do Tubo Neural (DTN).....	38
4.4.1. Ácido fólico 400mcg em associação a vitamina E 10mg para prevenção dos DNT.....	39
4.5. Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).....	43
4.5.1. Belimumabe para LES.....	44
4.6. Rinossinusite Aguda (RSA).....	48
4.6.1. Cloridrato de xilometazolina 1 mg/mL solução nasal para RSA..	49
4.7. Queimaduras, úlceras venosas e arteriais e lesões por pressão.....	51
4.7.1. Membrana de Biocelulose no tratamento de: lesões cutâneas com perda de pele, úlceras venosas e arteriais, lesões por pressão, queimaduras de segundo grau e áreas doadoras de enxerto.....	53
5. Conclusão.....	58
Referências.....	60

1. Introdução

O Sistema Único de Saúde (SUS) é o sistema público de saúde nacional, que oferece serviços em todos os níveis de atenção à saúde, desde procedimentos simples até aqueles mais complexos. Este sistema garante acesso integral, universal e gratuito para toda população do país (BRASIL, 2020a).

Sabe-se que, atualmente, a maioria da população utiliza o SUS para consultas, exames e tratamentos. Quando diagnosticado algum problema de saúde, o sistema oferece uma lista de tecnologias gratuitas para o tratamento dos pacientes, como por exemplo os medicamentos, que podem ser obtidos diretamente em farmácias distritais e/ou municipais, bem como em hospitais no caso de pacientes internados e em atendimento ambulatorial. Alguns medicamentos são disponibilizados pelo SUS à população e podem ser encontrados na Relação Nacional de Medicamentos Essencial (RENAME) ou em outras listas públicas que são documentos técnico-científico que apresentam várias relações de tecnologias, incluindo medicamento dos componentes básico, estratégico e especializado da assistência farmacêutica (BRASIL, 2020a).

Definir as tecnologias que serão disponibilizadas para atenção à saúde pode ser considerado uma tarefa difícil. Dessa forma, em abril 2011, foi aprovada a Lei nº 12.401, a qual tornou-se uma referência para o SUS, por criar critérios e definir prazos para a incorporação das tecnologias, instaurando a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Essa comissão é responsável por auxiliar o Ministério da Saúde (MS) na tomada de decisões sobre a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde no Brasil, bem como assessorar na constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e da RENAME (BRASIL, 2011a; LIMA, BRITO e ANDRADE, 2019).

Neste mesmo ano, foi estabelecido pelo governo federal o Decreto nº 7.646, que regulamentou a composição, a competências e o funcionamento da CONITEC, definindo assim, o fluxo, os critérios e os prazos para a avaliação e a incorporação das tecnologias no SUS (BRASIL, 2011b).

A estrutura organizacional da CONITEC é constituída de duas instâncias: o plenário e a secretaria executiva. O plenário é responsável pela emissão de recomendações sobre inclusão, exclusão ou alterações de tecnologias no SUS, sendo composto por 13 membros, incluindo um representante de cada Secretária do MS

(totalizando 7), e representantes do Conselho Federal de Medicina (CFM), do Conselho Nacional de Saúde (CNS), do Conselho Nacional de Secretarias de Municipais de Saúde (CONASEMS), da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), adicionar conselho nacional das secretarias estaduais de saúde . Além desses membros, também se inclui a participação da sociedade através de consultas públicas (BRASIL,2011b; BRASIL, 2016a; LIMA, BRITO e ANDRADE, 2019). Já a secretaria executiva é representada pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS), que tem como função a gestão administrativa e a coordenação da comissão. A composição da DGITIS está esquematizada na Figura 1 (BRASIL,2011b; BRASIL, 2016a; CAETANO *et al.* 2017).

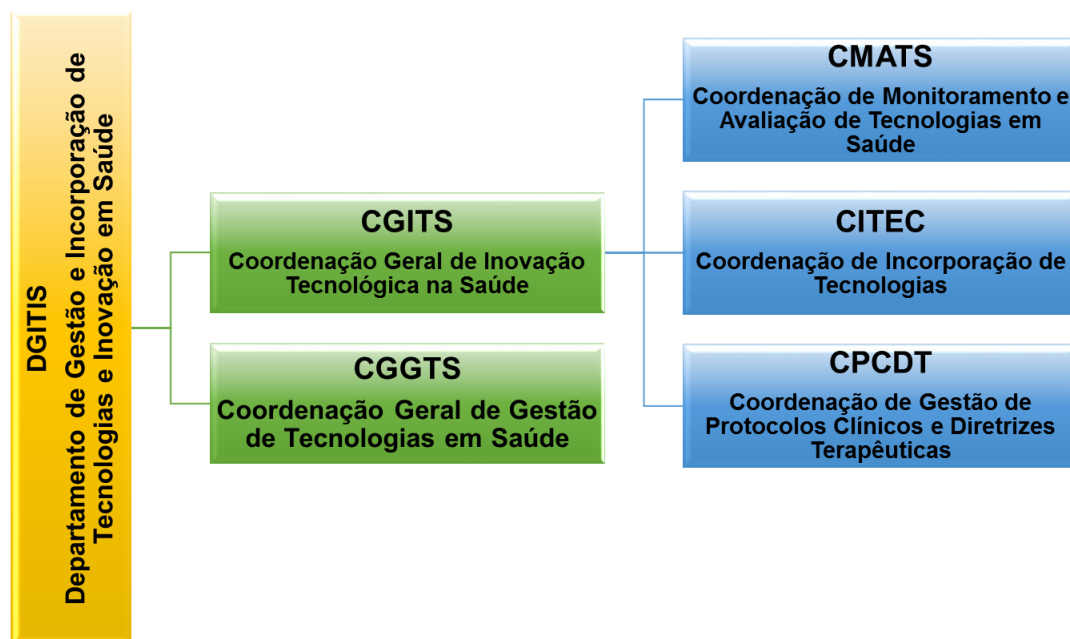


Figura 1 – Fluxograma da estrutura da DGITIS.
Fonte: BRASIL, 2020b.

Quando é necessário solicitar uma incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias no SUS deve-se abrir um processo administrativo na secretaria executiva da CONITEC, seguindo o determinado pelo decreto Nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, Art. 15, § 1º. Após, a documentação será previamente avaliada pelo plenário e, caso não apresente inconformidades, cada processo será registrado, segregado por tipo de recomendação, numerado e redigidos em forma de relatório pelos membros da banca presentes na reunião (BRASIL,2011b). A Figura 2 mostra as etapas de tramitação dos documentos dentro desta comissão.

Para elaborar o relatório, deve-se seguir as considerações contidas no Art. 18 do decreto Nº 7.646 de 2011, que são eles:

- I - as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso;
- II - a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível; e
- III - o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

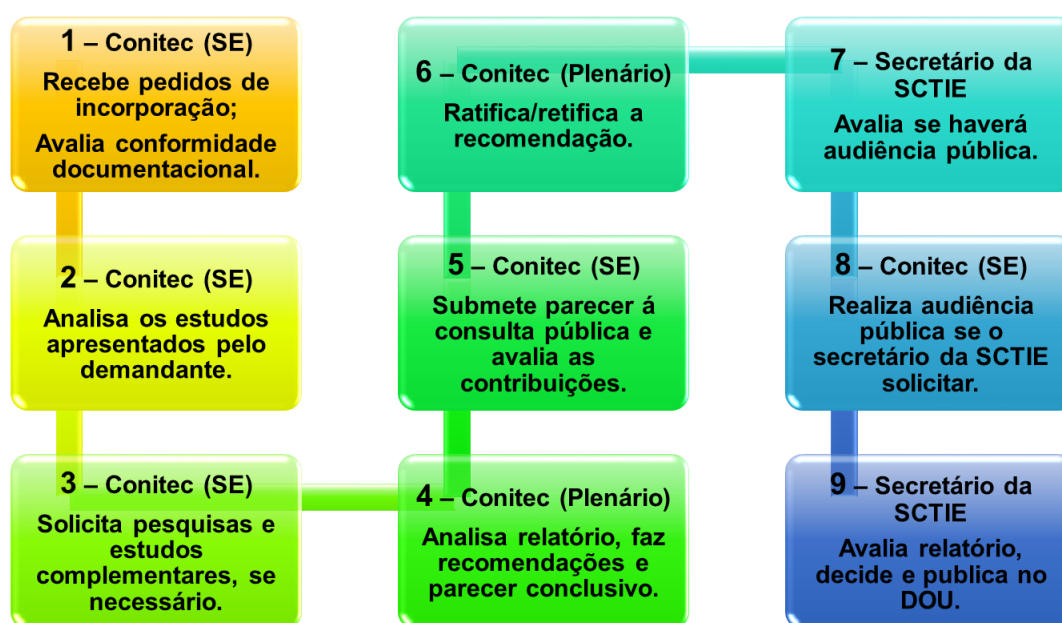


Figura 2 - Fluxograma de tramitação dos documentos de incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias no SUS.
Fonte: BRASIL,2020b.

Após o plenário emitir o parecer conclusivo, a secretaria executiva disponibiliza o relatório por 20 dias para consulta pública, podendo receber contribuições e sugestões sobre a tecnologia em análise durante este período, as quais serão avaliadas para conclusão do relatório. Uma vez finalizado, o relatório será encaminhado pela secretaria executiva da CONITEC para a decisão do secretário de ciência, tecnologia e insumos estratégicos do MS, sendo, posteriormente publicado no diário oficial da união (DOU) e no site da CONITEC. Cabe salientar que todo esse processo administrativo deve tramitar no máximo em 180 dias (BRASIL,2011b).

A solicitação da incorporação ou exclusão de tecnologias pode ser feita por qualquer instituição (empresa fabricante, áreas técnicas do MS, de secretarias

estaduais e municipais de saúde) ou pessoa física. Quando solicitada a incorporação de um medicamento, analisa-se aspectos como eficácia, segurança, efetividade e estudos econômicos. Além disso, avalia-se as evidências científicas através de estudos clínicos para mensurar seus efeitos, pois cada indivíduo pode responder de uma forma diferente ao tratamento para determinada doença (LIMA, BRITO e ANDRADE, 2019). Com relação aos estudos econômicos, são avaliados os valores investidos nos recursos em relação aos resultados obtidos, para que haja um gasto apropriado e de forma racional em medicamentos. Todas as tomadas de decisões devem ser de forma íntegra e imparcial (BRASIL, 2016a).

Com a crescente demanda na incorporação de novas tecnologias, e as dificuldades do SUS de subsidiar as necessidades da população, gera-se um aumento dos processos jurídicos para tecnologias não incorporadas no sistema. Muitas dessas solicitações visam assegurar ao paciente o direito de acesso aos medicamentos necessários ao reestabelecimento de sua saúde, direito este previsto na Constituição Federal, mesmo que estes atinjam altos valores, caso não estejam disponíveis no SUS (CAETANO, *et al.* 2017; SOUZA, De SOUZA e LISBOA, 2018).

Segundo Souza, De Souza e Lisboa (2018), é comum empresas não solicitarem a avaliação dos seus medicamentos a CONITEC, pois sabem que suas tecnologias apresentam evidências ruins, pequenos benefícios e elevados preços. Dessa forma, essas empresas percebem que suas tecnologias não oferecem vantagens em relação a produtos já existentes, levando a uma possível deliberação negativa e, com isso, acabam sendo solicitados através da judicialização de medicamentos. Uma vez solicitada a avaliação da CONITEC, um relatório será gerado, onde constará os estudos científicos e os motivos da negação, podendo assim o juiz consultá-lo. Se a CONITEC decidir pela não incorporação, cabe ao judiciário deferir a sentença final aos pedidos de pacientes (MACHADO, 2018).

Quando ocorre direto a judicialização, a decisão de deferimento aos pedidos é responsabilidade do poder judiciário. Em determinadas situações, ele não detém conhecimento científico necessário para avaliar as questões técnicas dos medicamentos. Uma vez deferido o pedido da nova tecnologia, um novo custo está sendo gerado, tornando conseqüentemente a saúde pública ainda mais precária (MACHADO, 2018).

Algumas vezes, os medicamentos que possuem elevado número de judicialização, são discutidos pelo plenário da CONITEC, pois se está sendo muito

solicitada, acredita-se que a tecnologia deve ser analisada. Cabe salientar que, apesar de levar a discussão dessas tecnologias, a CONITEC não é influenciada em seu trabalho pela judicialização em saúde. A CONITEC é regulamentada por leis, decretos e normas. Seus membros visam segui-las corretamente, como forma de proteção contra qualquer pressão que possam sofrer, inclusive por ações jurídicas. Para tomada de decisões, utilizam evidências científicas, estudos de efetividade, eficácia e segurança, e avaliações econômicas (SOUZA, DE SOUZA e LISBOA, 2018).

2. Objetivo

Este trabalho tem como objetivo principal fazer uma análise crítica de relatórios de incorporação de novas tecnologias no SUS, utilizando os relatórios disponíveis na base de dados da CONITEC.

3. Metodologia

Para o desenvolvimento desse estudo foram coletados dados da plataforma digital da CONITEC, esta contém relatórios conclusivos sobre as tecnologias que visam trazer informações ao MS de novos medicamentos a serem incorporados na lista de medicamentos do SUS.

Os dados contidos nos relatórios foram confrontados com a literatura, através de artigos, trabalhos científicos entre outros. As tecnologias avaliadas foram: Rivastigmina; Souvenaid®; Omalizumabe; Fórmula metabólica isenta de metionina para homocistinúria clássica; Ácido fólico em associação com vitamina E; Belimumabe; Cloridrato de xilometazona solução nasal e Membrana de biocelulose.

O critério para escolha dos medicamentos, baseou-se na data das solicitações, buscando as mais atuais. A partir disso, avaliou-se as informações contidas nos relatório, como por exemplo: informações sobre a doença e a tecnologia, aspectos clínicos e epidemiológico, evidências clínicas e científicas, além do custo-efetividade do medicamento, visando verificar as propostas através dos itens que devem compor as solicitações.

4. Resultados e Discussão

4.1 Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa, associada a idade e é a mais comum dentre as demências. A DA é progressiva, irreversível e pode levar a incapacitação do paciente. Os sintomas clínicos mais comuns são perda de memória recente, dificuldade em resolver problemas, complexidade de atenção e fluência verbal (PEREIRA; *et al.*,2019).

De acordo com o PCDT para DA, uma revisão sistêmica relata que no Brasil a taxa da população com demência varia de 5,1% a 17,5%, sendo DA a causa mais frequente dessas demências (BRASIL, 2017a). Atualmente, para o tratamento da DA estão disponíveis no mercado diversas tecnologias, para origem colinérgica, glutamatérgica e/ou controle parcial de sintomas da doença (DE FALCO, *et al.*, 2016).

4.1.1 Rivastigmina para DA

A rivastigmina é um dos fármacos utilizados na DA de origem colinérgica, neste caso o paciente apresenta baixos níveis de acetilcolina, que é um importante neurotransmissor. Este fármaco age inibindo a enzima acetilcolinesterase (AChE), retardando assim a degradação da acetilcolina, que desta forma fica disponível como substrato para a comunicação entre as células. Atualmente, esse fármaco encontra-se disponível no SUS para o tratamento de pacientes com DA (DE FALCO, *et al.*, 2016).

No relatório nº 224 de setembro de 2016, a CONITEC avaliou a eficácia e a segurança da apresentação transdérmica em relação a via oral da rivastigmina para o tratamento de pacientes com DA. O demandante realizou uma busca sistêmica, onde encontrou evidências científicas sobre a tecnologia em análise. O relatório destaca o estudo *Investigation of transdermal Exelon in Alzheimer's disease* (IDEAL), publicado na revista *Neurology* em 2007. O estudo foi realizado entre 2003 e 2006, o

qual compreendeu um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo e ativo-controlado, durante 24 semanas, além de uma fase de extensão aberta de 28 semanas. O objetivo do estudo IDEAL foi avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do adesivo de rivastigmina em pacientes com DA comparado ao uso oral e ao uso placebo (WINBLAD *et al.*, 2007, BRASIL, 2016b). Segundo Winblad *et al.* (2007), os resultados obtidos no estudo demonstraram que 95,9% dos pacientes, os quais administraram rivastigmina por via transdérmica (patch 10 cm²), obtiveram a dose terapêutica alvo no final do período de manutenção. Já nos pacientes que administraram por via oral cápsulas de rivastigmina 12 mg/dia, apenas 64% obtiveram a dose terapêutica alvo no final do período de manutenção.

Na 24^a semana do estudo, os pacientes apresentaram uma melhora significativa na escala ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale), quando se comparou todos os grupos de tratamentos ao placebo ($p < 0,05$). Foi observado similaridade de eficácia entre o adesivo transdérmico de 10 cm² (9,5mg/24h) e a cápsula de 6 mg (administradas duas vezes ao dia), já o adesivo de 20 cm² foi superior a ambos (WINBLAD *et al.*, 2007, BRASIL, 2016b).

Em relação aos efeitos adversos (EAs) relatados na administração da rivastigmina por via oral, os mais comuns são: náuseas, diarreia, vômitos, perda de peso e vertigem (DE FALCO, *et al.*, 2016). WINBLAD *et al.*, (2007) observaram que com a rivastigmina patch 10 cm² os EAs foram duas vezes menor em relação as cápsulas, exceto para a classificação de "qualquer evento adverso". Logo, o grupo que utilizou a rivastigmina patch 20 cm² apresentou resultados semelhantes as cápsulas. A tolerância cutânea do adesivo foi adequada, e mais de 90% dos pacientes não apresentaram qualquer irritação no local (BRASIL, 2016b).

Países como Inglaterra, Escócia e Austrália recomendaram a incorporação e utilização do adesivo de rivastigmina. Entretanto, o Canadá não recomendou sua incorporação, justificando a relação de custo-efetividade, que não foi favorável em 2008. Além disso, relatam o pequeno desfecho clínico e os EAs do adesivo em relação ao placebo (BRASIL, 2016b). Observando os estudos relatados, essa justificativa não é plausível, pois o estudo com cápsulas também pode apresentar esses efeitos quando comparado ao placebo.

Tratando-se da solicitação da incorporação de uma tecnologia com administração via transdérmica da rivastigmina foi necessária uma avaliação econômica, pois o SUS já disponibilizava para a DA a apresentação oral. Como

exposto anteriormente, os estudos comparativos demonstraram que a forma de adesivo transdérmico pode ser substituída sem alterar o efeito da medicação ou gerar EAs. Além disso, sua utilização pode ser considerada mais fácil, pois é aplicada uma vez ao dia, facilitando assim, a adesão do paciente ao tratamento. Por se tratar de uma doença onde o paciente perde a memória, uma aplicação diária é mais fácil, até mesmo para o cuidador deste paciente (BRASIL, 2016b).

Em janeiro de 2016 foi enviado à CONITEC o relatório nº 206, solicitando a incorporação da rivastigmina adesivo transdérmico, porém a comissão concluiu pela não incorporação, justificando a possibilidade de gerar um considerável impacto orçamentário nos primeiros anos de incorporação. Tentando contornar esse resultado em setembro de 2016, a empresa demandante construiu um novo relatório, detalhando o impacto orçamentário ao SUS, onde considerou a migração de pacientes que utilizam rivastigmina em cápsulas ou qualquer tratamento oral disponível no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), além da migração de paciente que já utilizavam o adesivo via mercado privado (BRASIL, 2016b). Com a nova proposta de preços apresentada pelo demandante, a empresa reduziu o preço do adesivo transdérmico em 2%, equiparando assim os valores do patch 10 cm² com a rivastigmina 3,0 mg (2 cápsulas ao dia), sendo ambos intercambiáveis. Na Tabela 1, pode se observar a proposta de preços igualando os valores do patch com a cápsula, onde relata o custo anual do tratamento com a nova estimativa de preços (BRASIL, 2016b).

Tabela 1 - Custos de tratamento para o adesivo transdérmico de rivastigmina.

Medicamento	Posologia	Custo Anual
Patch 5	1 adesivo/dia	R\$ 1379,7
Patch 10	1 adesivo/dia	R\$ 1569,2
Rivastigmina 1,5 mg	2 cápsulas/dia	R\$ 1379,7
Rivastigmina 3,0 mg	2 cápsulas/dia	R\$ 1569,2

Fonte: Adaptado Brasil, 2016b.

Segundo a empresa, a migração dos pacientes que usam outro medicamento para o patch, só ocorria para facilitar a administração, principalmente em pacientes com problemas de deglutição. Além disso, argumentou-se que os medicamentos galantamina e donezepila são de origem colinérgica, igualmente a rivastigmina, e a

substituição só se justificaria quando ocorre intolerância a essas terapias ou falta desses medicamentos (BRASIL, 2016b).

A nova simulação de preços para as tecnologias apresentadas, concluiu que o impacto orçamentário para o SUS será menor com a incorporação da rivastigmina patch ao final de três anos, o impacto ficaria em torno de R\$11.155.791,28 podendo chegar a R\$42.070.512,09 (BRASIL, 2016b).

Quando o relatório foi levado à consulta pública, a empresa apresentou um novo argumento, mostrando que os medicamentos utilizados por via oral como a rivastigmina, a galantamina e a donezepila são isentos de ICMS (Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços), o que dificulta ainda mais a comparação dos seus valores com o adesivo. Uma nova simulação de orçamento foi realizada, calculando o impacto sem o ICMS, o qual ficaria em torno de R\$10.959.399 podendo chegar a R\$ 41.684.981 no final dos três anos, essa variação equivale a aproximadamente 2% a menos na compra do adesivo (BRASIL, 2016b).

Desse modo, conforme o publicado no relatório, e considerando a isenção do imposto, os membros presentes deliberaram por unanimidade a incorporação da rivastigmina adesivo transdérmico para o tratamento da DA.

Conforme o exposto, podemos observar que não há uma uniformidade nos relatórios, isso pode ser observado comparando o relatório n^o 206 e 224. Não seria necessário que a CONITEC, fosse mais exigente nos parâmetros presentes nos relatórios? Quando se trata do impacto orçamentário, não seria interessante apresentar os valores já calculando os impostos? Pois essa variação pode ser de suma importância na hora da decisão, como pode ser observa neste estudo.

Ademais, os estudos científicos foram bem apresentados e demonstraram a equivalência na eficácia e segurança, podendo assim, ocorrer a migração para o adesivo transdérmico. Além disso, os resultados mostraram que os efeitos adversos do adesivo são menores, com isso, a adesão ao tratamento torna-se mais efetiva. É possível salientar que, além de ser fácil aplicação e não causar intolerância, pode colaborar no tratamento daqueles pacientes com problemas de deglutição. Quando se refere a pacientes com DA, a perda de memória é a principal consequência da doença, então com a aplicação de uma vez ao dia favorece o tratamento, e não interfere nas suas atividades diárias.

4.1.2 Souvenaid® para DA

O souvenaid é uma suplementação alimentar de nutrição enteral e oral, constituído de macro e micronutrientes, tais como: uridina monofosfato, ácido docosahexaenóico (DHA), ácido eicosapentaenóico (EPA), colina, fosfolipídios, ácido fólico, selênio e vitaminas B₁₂, B₆, C e E. Segundo o demandante, o mecanismo de ação baseia-se na neutralização das perdas sinápticas, estimulando a formação das membranas dos neurônios, e conseqüentemente, reduzindo o processo patológico neuronal (BRASIL, 2014).

No relatório nº 118 de julho de 2014, a CONITEC avaliou as evidências científicas, apresentadas pelo demandante, sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da Souvenaid® a fim de sua incorporação no SUS.

Para comprovar suas evidências clínicas, o demandante realizou um ensaio clínico multicêntrico europeu, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, durante 12 semanas de suplementação. Para este estudo participam 225 pacientes, os quais foram diagnosticados com uma provável DA leve. Após esse período inicial, todos os pacientes que não iniciaram terapia farmacológica, permaneceram no estudo por mais 12 semanas. Cada paciente administrava 125 mL diariamente desse suplemento. O objetivo principal foi avaliar alterações na Escala de Memória de Wechsler (*Wechsler Memory Scale Revised* – WMS-r) e na subescala cognitiva da Escala da Doença de Alzheimer e Doenças Associadas (*Alzheimer's Disease and Associated Disorders* - ADAS-cog) em 12 semanas. Além disso, também foram avaliados a segurança, tolerabilidade e adesão, comportamento, habilidades funcionais, qualidade de vida, parâmetros bioquímicos, e performance cognitiva após 12 e 24 semanas de suplementação (BRASIL, 2014).

Os resultados deste estudo mostraram que 40% dos pacientes apresentaram melhora na WMS-r, após as primeiras 12 semanas de administração. Além disso, melhora na recordação tardia e imediata foram observadas após esse mesmo período. Pacientes que estenderam o tratamento até 24 semanas apresentaram melhora apenas na recordação verbal tardia do WMS-r. Demais parâmetros inicialmente citados e que também foram avaliados, não apresentaram alterações evidentes, como EAs graves. (BRASIL, 2014).

Em um segundo estudo realizado pelo demandante, 259 pacientes com idade superior a 50 anos e DA na fase leve foram submetidos à suplementação durante 24 semanas. Os ensaios utilizados foram multinacionais, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo. O objetivo principal foi avaliar o domínio de memória do indicador NTB (*Neuropsychological Test Battery* – Bateria de Testes Neuropsicológicos), além disso, avaliaram as alterações no eletroencefalograma, com a finalidade de correlacionar mudanças na conectividade funcional com mudanças na atividade sináptica. Essas avaliações foram realizadas na semana 12 e 24. Segundo os autores, não houve diferença significativa nos pacientes que administraram o suplemento durante as 24 semanas. Entre tanto, o demandante afirma que houve uma diferença na trajetória de evolução da doença ao longo deste período de tratamento. Com relação aos EAs, mais da metade dos pacientes apresentaram alguns eventos, mas não foram relatados no estudo descrito pelo demandante (BRASIL, 2014).

Os dois estudos citados anteriormente, não foram publicados em revistas científicas, até a data de submissão da solicitação de incorporação desta tecnologia para à CONITEC. Entretanto, Scheltens *et al.* (2012) publicaram um estudo semelhante, que relata a administração de Souvenaid® em 527 pacientes com provável DA em fase leve, durante 24 semanas. O estudo foi randomizado, duplo-cego e controlado com uma suplementação contendo basicamente as mesmas quantidades de macro e microcomponentes, exceto para uridina monofosfato, DHA, EPA, colina, fosfolipídios, ácido fólico, selênio e vitaminas B12, B6, C e E. Os resultados deste estudo, também mostraram que não houveram melhoras significativas no quadro clínico dos pacientes testados (BRASIL, 2014).

Em países como Reino Unido, Canadá, Escócia, e Austrália ainda não há relatos de recomendação de incorporação deste suplemento alimentar no tratamento da DA (BRASIL, 2014).

O demandante estima o custo-efetividade considerando o tratamento de 1000 pacientes com DA. Para isso, assumiram um cenário hipotético do quanto essa tecnologia é efetiva para o tratamento da doença. Assim, quanto maior a porcentagem de efetividade menor será o valor gasto no tratamento. Desta forma, o demandante afirma que após 24 meses de tratamento é possível alcançar uma efetividade de 15%, que resultaria em R\$ 642.673,00/QALY (anos de vida ajustados pela qualidade). Da mesma forma, para tratamentos de 48 e 72 meses estipula-se 33 e 50% de efetividade, o que corresponde a um custo de 399.075,00/QALY e 296.953,00/QALY,

respectivamente (BRASIL, 2014). Como tratam-se de projeções não embasadas cientificamente, tanto a efetividade quanto o custo do tratamento são questionáveis para uma possível implementação dessa tecnologia ao SUS.

Para o cálculo do impacto orçamentário, consideraram a população brasileira e a incidência de DA por faixa etária, com cobertura do SUS em 80%. O caso base apresentou impacto orçamentário em 5 anos de R\$ 14.902.414,00, adicionalmente aos custos estimados atuais da DA (BRASIL, 2014). Devido ao alto grau de incerteza apresentado nos cálculos, e se tratando de uma doença com elevado índice de progressão, será válido para o SUS esse investimento? Uma vez que os pacientes podem necessitar de outras tecnologias em seus tratamentos.

Segundo a CONITEC, os relatos apresentados para a implementação desta tecnologia no SUS apresentam baixas ou inexistentes evidências de eficácia, e uma questionável relevância clínica, sem benefícios significativos no desenvolvimento da doença. Além disso, destacam que o período de estudo, de 24 semanas, é muito curto para se avaliar a melhora do paciente (BRASIL, 2014).

Além do exposto, quando a tecnologia foi levada à consulta pública, a ANVISA informou que o Souvenaid® não apresenta indicação e propriedades aprovada para uso, o que contraria a legislação em vigor. Porém, na documentação necessária para submissão de propostas, um dos documentos exigidos é a bula ou instruções de uso aprovados pela ANVISA. Diante disto, os membros da CONITEC deliberaram por unanimidade, a não recomendar a incorporação do Souvenaid® para melhora de memória em pacientes com doença de Alzheimer em fase leve (BRASIL, 2014).

Até o presente momento não há uma nova solicitação de incorporação, o que sugere que o demandante não teve interesse em demonstrar novos estudos relevantes desta suplementação nutricional, os quais poderiam levar a uma nova avaliação.

Conforme exposto, podemos observar que alguns importantes pontos não foram bem destacados por parte do demandante em sua solicitação, os quais são fundamentais para avaliação positiva da CONITEC. Dentre esses pontos que são requeridos, destaca-se a eficácia, segurança, estudos científicos entre outros, que são informações as quais deixaram a desejar na solicitação imposta pelo demandante para a incorporação do Souvenaid®, principalmente com relação aos estudos clínicos, que apresentaram um elevado grau de incerteza. Diante disso, fica a dúvida se o demandante avaliou o PCDT da doença antes de fazer sua solicitação? Uma vez que,

apresentando um embasamento científico convincente e dentro dos parâmetros exigidos nas documentações, tornaria mais fácil a avaliação da Conitec. Desta forma, na situação em questão, o foco da indústria parecia ser a incorporação do produto a lista pública a qualquer preço, sem considerar os benefícios reais ao paciente.

Sabe-se que a suplementação de vitaminas pode ser necessária, porém o uso delas num elevado período não poderá desenvolver outros problemas? Para que esse suplemento venha a ser utilizado continuamente por pacientes com DA, novos estudos devem ser feitos comprovando sua eficácia, seus benefícios e ausência de EAs. Pois, por se tratar de uma doença complexa, e que não tem cura até o momento, quaisquer tecnologias que auxiliem a qualidade de vida são importantes, desde que, não gerem novos problemas a saúde do paciente.

4.2 Asma

A asma é um distúrbio inflamatório crônico, que acomete as vias aéreas causando obstrução do fluxo aéreo. A desobstrução das vias aéreas pode ocorrer espontaneamente ou com tratamento. Por apresentar essas características, acaba causando alterações fisiológicas no paciente asmático, tendo assim, que se adaptar com essas alterações no seu organismo (OLIVEIRA e NASCIMENTO, 2018). A doença quando não controlada pode interferir nas atividades diárias do paciente ou então até mesmo levar a morte (PAWANKAR *et al.* 2011). A asma é um grande problema de saúde pública, pois acomete crianças e adultos de todas as idades (PAWANKAR *et al.* 2011). É caracterizada por históricos de sintomas respiratórios, como sibilos, falta de ar, opressão torácica e tosse, acompanhados de variável limitação do fluxo expiratório, que variam em intensidade e frequência (BRASIL, 2016c).

A asma pode ser classificada fenotipicamente, sendo os mais comuns: asma alérgica, asma não alérgica, asma de início tardio (idade adulta), asma com limitação persistente do fluxo aéreo e asma com obesidade (GINA, 2019). Além disso, citam outra classificação, quanto à sua gravidade, ou seja, está relacionada com a quantidade e com os medicamentos utilizados para atingir o controle. Podendo ser dividida em: leve quando controlada com o uso de baixas doses de corticoide inalatório

ou antagonistas de leucotrieno; moderada quando se associa o corticoide inalatório ao broncodilatador de ação prolongada (LABA); e grave quando se utiliza altas doses de corticoide inalatório e LABA associada ao tratamento adjuvante ou que não atinjam controle mediante o tratamento (OLIVEIRA e NASCIMENTO, 2018).

As causas da asma ainda não estão completamente elucidadas, sendo a combinação dos fatores genéticos e a exposição ambiental, um fator de risco para seu desenvolvimento (BRASIL, 2019a).

4.2.1 Omalizumabe para asma grave

O Omalizumabe (Xolair®) é um anticorpo monoclonal humanizado derivado de DNA, o qual liga-se seletivamente a imunoglobulina E (IgE) circulante no plasma. Seu mecanismo de ação consiste em sua ligação nos receptores de IgE de alta afinidade, reduzindo a quantidade de IgE livre, consequentemente prevenindo o desencadeamento da cascata alérgica (BRASIL,2019a). A via de administração é subcutânea, a dose e a posologia, são definidas pelo nível sérico basal de IgE (BRASIL, 2019a).

Segundo o demandante, solicitações relacionadas com essa tecnologia foram enviados a CONITEC em dois momentos, em 2012 e 2015, para a mesma indicação, porém a incorporação foi negada. Sendo assim, uma nova busca de evidências foi realizada e uma nova solicitação encaminhada (BRASIL, 2019a).

No relatório N°499 de dezembro de 2019, a CONITEC avaliou as evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do omalizumabe (Xolair®), para o tratamento de asma alérgica grave não controlada, buscando avaliar sua incorporação no SUS. O demandante em sua solicitação descreveu como realizou buscas em bases de dados científicos, para demonstrar as evidências científicas encontradas até o momento. Sendo assim, o demandante selecionou 45 referências, que incluem estudos que mostram a eficácia utilizando o omalizumabe em comparação a terapia padrão isolada. Ao adotar critérios de elegibilidade a secretaria executiva da CONITEC excluiu alguns estudos selecionados pelo demandante, resultando em apenas 17 estudos, das quais três são revisões sistemáticas, um ensaio clínico e os demais observacionais. As principais

características desses 17 estudos que foram apontadas pelo demandante, estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Características de estudos científicos sobre uso de omalizumabe

Estudo	População	Comparação	Terapia Padrão	Segui-mento	Principais Avaliações
NORMAN <i>et al.</i> , 2013	24 estudos incluídos (ECR e observacionais)	Omalizumabe vs. Placebo (terapia padrão) e Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	NA	NA	Exacerbação, uso de medicamento, qualidade de vida, FEV1, dentre outros
ALHOSSA N <i>et al.</i> , 2017	25 estudos observacionais	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	NA	NA	GETE, FEV1, AQLQ, ACT, uso de medicamentos, exacerbação, hospitalização
RODRIGO ; NEFFEN, 2015	3 estudos de população pediátrica e adolescentes	Omalizumabe vs. Placebo (terapia padrão)	NA	NA	Exacerbação, hospitalização, sintomas da asma, segurança
GRIMALDI - BENSOU A <i>et al.</i> , 2013	Asma grave persistente e não controlada com CI + LABA (pacientes com 18 anos ou mais)	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	CI + LABA	NA	Hospitalização e visitas a emergência
LAFEUILL E <i>et al.</i> , 2012	Asma alérgica não controlada com pelo	Pré-omalizumabe	CI + LABA	NA	Hospitalização e visitas

	menos 12 semanas (período <i>baseline</i>) de CI + LABA	vs. Pós- omalizumabe			a emergência
MOLIMAR D <i>et al.</i> , 2010	Pacientes com asma alérgica grave que receberam omalizumabe	Omalizumabe	NA	NA	Manutenção do uso de CO, exacerbações e hospitalização
DESCHIL DRE <i>et al.</i> , 2013	Pacientes menores de 18 anos com asma alérgica grave tratados com omalizumabe	Pré- omalizumabe vs. Pós- omalizumabe	NA	12 meses	Controle da asma, exacerbações, função pulmonar e segurança.
LI. <i>et al.</i> , 2016	Asma moderada a grave persistente e não controladaa com CI + LABA (pacientes entre 18 e 75 anos)	Omalizumabe vs. Placebo	CI + LABA	24 semanas	Primário: mudança no PEF da manhã. Secundário: FEV ₁ 1% predito; ACT; uso de medicament o de resgaste e escores de sintomas de asma; AQLQ; GETE; e segurança
CASALE; MARTIN 2009	Pacientes com 12 anos ou mais com asma alérgica e que eram	Pré- omalizumabe vs. Pós- omalizumabe	NA	48 semanas	Taxa de exacerbação, hospitalização, função

	candidatos a terapia com o omalizumabe				pulmonar e segurança.
PILON <i>et al.</i> , 2018	Asma alérgica de moderada a grave em tratamento com média a alta dose de CI com LABA ou agonista do receptor de leucotrieno, teofilina ou zileutona	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	NA	12 meses	Controle da asma (ACT), FEV1 predito e uso de CO.
HUMBERT <i>et al.</i> , 2018	Pacientes com 6 anos ou mais com asma alérgica grave não controlada tratados com omalizumabe.	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	CI + LABA	12 meses	GETE, exacerbação,
GIBSON <i>et al.</i> , 2016	Pacientes com asma alérgica grave em uso do omalizumabe <i>naïve</i> .	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	NA	6 meses	ACQ-5 e AQLQ
NIVEN <i>et al.</i> , 2016	Pacientes com asma alérgica grave (≥ 16 anos) em uso do omalizumabe.	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	NA	12 meses	Uso de CO, exacerbação, função pulmonar
SPOSATO <i>et al.</i> , 2017	Pacientes com asma alérgica não controlada mesmo com o uso de altas doses de CI + LABA, em uso	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	CI + LABA	12 meses	FEV1, exacerbações, ACT

	de omalizumabe.				
NOVELLI <i>et al.</i> , 2015	Pacientes em uso do omalizumabe,	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	NA	32 meses	Função pulmonar, AQLQ e controle da asma
ANCOCHE A <i>et al.</i> , 2014	Pacientes com asma alérgica grave (≥ 12 anos) que receberam pelo menos uma dose de omalizumabe,	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	NA	5 meses	FEV ₁ , AQLQ, ACQ e GETE
YORGAN CIOĞLU <i>et al.</i> , 2018	Asma alérgica grave e não controlada com CI + LABA	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	CI + LABA	5 anos	Redução de exacerbação, hospitalização e uso de esteroides orais; melhora do FEV ₁ e do escore ACT

ACT: *Asthma Control Test*; AQLQ: *Asthma Quality-of-Life Questionnaire*, CI: corticoide inalatório; CS: exacerbação clinicamente significativa; FEV₁: volume expiratório forçado; LABA: beta-2 agonista de longa duração; GETE: *Global Evaluation of Treatment Effectiveness*; NA: não se aplica.

Fonte: Brasil, 2019a.

De acordo com os resultados apresentados por esses estudos, a eficácia do omalizumabe foi avaliada com bases em diferentes evidências. Sendo assim, para a função pulmonar o uso dessa imunoterapia apresentou uma melhora no volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV₁), que é um dos melhores parâmetros espirométricos para avaliar a função pulmonar, em comparação com o placebo durante o mesmo tempo de tratamento. Com relação à exacerbação, os estudos apontam que seu uso reduz a quantidade de episódios de exacerbações de maneira global. Além disso, esse medicamento apresentou resultados satisfatórios para os seguintes testes: ensaio de controle de asma (do inglês *Asthma Control Test* – ACT),

avaliação global de eficácia do tratamento (do inglês *Global Evaluation of Treatment Effectiveness* – GETE), questionário de qualidade de vida de asmático (do inglês *Asthma Quality-of-Life Questionnaire* – AQLQ) e questionário de controle de asmáticos (do inglês *Asthma Control Questionnaire* – ACQ) (BRASIL, 2019a).

Com relação ao número de hospitalização, de um modo geral observou-se uma redução significativa após a utilização deste tratamento. Além disso, consultas emergenciais e laboratoriais também apresentaram uma queda. O tratamento de pacientes com omalizumabe levaram a uma redução no uso de outros medicamentos, como por exemplo, os corticoides inalatórios e orais (BRASIL, 2019a).

Os EAs variaram entre os estudos, porém foram relatadas reações de hipersensibilidade na pele e no local da injeção, além de infecção no trato respiratório, exacerbação da asma, nasofaringite e artralgia. Alguns pacientes também apresentaram EAs considerados leves, como, rinite/conjuntivite, reação no local da aplicação, fadiga (BRASIL, 2019a).

Agências de avaliações de tecnologias em saúde em outros países, fazem a recomendação de omalizumabe. No Reino Unido, utiliza-se para asma grave, juntamente com o tratamento padrão. No Canadá, utiliza-se para asma moderada e grave, e que apresente teste positivo para algum alergênico ou respostas negativas dos tratamentos disponíveis. Na Austrália, utiliza-se para asma alérgica grave. Na Escócia, recomendou-se o uso do omalizumabe, porém com restrições a pacientes com falha no uso de esteroides sistêmicos crônicos (BRASIL, 2019a).

O demandante apresentou uma relação custo-efetividade do omalizumabe adicionado à terapia padrão e comparada à terapia padrão isolada. Para fazer essa análise hipotética, utilizaram o modelo econômico de Markov, com adaptações do EXPERIENCE (estudo observacional pós-marketing e multicêntrico (14 países), que acompanhou por dois anos pacientes tratados com omalizumabe). Além disso, utilizaram o estudo INNOVATE (ensaio clínico randomizado controlado com avaliação de segurança e eficácia do omalizumabe), em casos de exacerbação pela asma. Como a dose e a posologia de aplicação são definidas pelo peso corporal (kg) e o nível sérico basal de imunoglobulina E (IgE, UI/mL) medido antes do início do tratamento, os dados para o cálculo do custo, baseou-se nos estudos do EXPERIENCE, onde observaram que as doses poderiam variar de 75 a 600 mg de omalizumabe por administração. Como resultado da análise, o demandante encontrou

uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 39.161,00 por QALY (BRASIL, 2019a).

De acordo com a CONITEC, os cálculos estimados pelo demandante não são adequados, pois houve dificuldade de reproduzi-los. Como resultado da avaliação do impacto orçamentário, estimou-se um investimento anual de aproximadamente R\$ 71 milhões no primeiro ano e aproximadamente R\$ 481 milhões em cinco anos. Segundo a CONITEC, a análise apresentada pelo demandante não foi robusta, devido às limitações no cálculo de estimativa no número de pacientes (BRASIL, 2019a).

Nas recomendações preliminares, a CONITEC optou pela não incorporação da tecnologia, pois justificou que os estudos eram de baixa qualidade, que as evidências científicas eram fracas e que havia relatos de EAs consideráveis. Seguindo o fluxograma da tramitação dos documentos na CONITEC, a matéria foi disponibilizada para consulta pública (BRASIL, 2019a).

Na consulta pública foram apresentados vários relatos os quais ressaltaram os efeitos benéficos do omalizumabe em pacientes com asma grave, evidenciando que seu uso diminui a ida dos pacientes as Unidades Básicas de Saúde (UBS), a hospitalização e o uso de medicações, como antibióticos e corticoide oral, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Também houve contribuições que concordaram com o parecer preliminar da CONITEC, pois descreveram alguns EAs relacionados com o uso da imunoterapia, porém, a maioria dos contribuintes avaliaram como positivo o uso do omalizumabe. As contribuições foram avaliadas, e o plenário considerou que houve argumentos suficientes para a alteração do resultado preliminar. Sendo por unanimidade, os membros da CONITEC optaram por recomendar a incorporação do omalizumabe para o tratamento de asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a um beta-2 agonista de longa ação, no Sistema Único de Saúde (BRASIL, 2019a).

Segundo a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) (2020), em setembro de 2019 foi enviado um parecer contrário à recomendação da CONITEC. Neste parecer, a SBPT apresentou dados com base científica, indicando a redução das exacerbações, melhora do controle da asma e da qualidade de vida. Além disso, salientam que os pacientes que fizerem o uso do omalizumabe, podem evitar o uso de corticoesteroides sistêmicos e exposto aos seus EAs, que incluem osteoporose, catarata e glaucoma, obesidade, hipertensão e diabetes. Acredita-se que essas contribuições positivas a respeito da tecnologia, tenham sido importantes para a

tomada de decisão pela incorporação, visto que essa sociedade conta com o parecer de especialistas na área. Isso é de suma importância do ponto de vista clínico, pois possuem o conhecimento do perfil dos pacientes asmático e, desta forma, podem avaliar se o paciente se enquadra nos critérios de uso do omalizumabe.

Neste relatório, a CONITEC foi bem criteriosa avaliando os dados científicos, buscando a comprovação da qualidade dos artigos apresentados pelo demandante, mas ainda assim classificou-os como de baixa qualidade. Um relatório onde apresenta vários estudos publicados na forma de artigos científicos em revistas renomadas internacionalmente aliados a um relatório científico da SBPT, deveriam ser suficientes para a comprovação da qualidade das referências e endosso dos resultados o que teria contribuído sobremaneira para a decisão no primeiro relatório da Comissão.

Compreende-se que o custo desta imunoterapia possui um impacto orçamentário aos cofres públicos. Porém, é importante fazer a reflexão de que pacientes com asma tem uma baixa qualidade de vida, o que acaba atrapalhando o seu dia-a-dia, seu desenvolvimento no trabalho, no estudo e na convivência com a própria família. Não seria interessante fazer um levantamento dos dados de pacientes asmáticos que utilizam as UBS no Brasil? E até mesmo ampliar a utilização para pacientes com asma grave em geral? Desta forma, poderia se calcular melhor os custos com a implementação dessa tecnologia, e disponibiliza-la para um número maior de paciente, uma vez que ela demonstrou ser eficiente e traz uma melhora na qualidade de vida do paciente.

4.3 Homocistinúria clássica (HCU) ou Deficiência de cistationina β -sintase (CBS)

Homocistinúria clássica é uma doença genética rara, de herança autossômica recessiva, causada pela deficiência da enzima cistationina β -sintase, que converte a homocisteína em cistationina (MARCÃO *et al.*, 2016). Com isso, ocorre acúmulo de homocisteína, metionina e seus derivados, levando a uma consequente deficiência de cistationina e de cisteína, que são os produtos do metabolismo da homocisteína e metionina. Esses aminoácidos são responsáveis pela estabilização das estruturas

terciárias de proteínas, síntese de glutatona e produção de taurina em nosso organismo (MARCÃO *et al.*, 2016; LEITE *et al.*, 2018; BRASIL, 2019b).

Essa doença é multissistêmica, caracterizada pelo acúmulo de metionina e homocisteína no plasma, além de homocistina na urina. Além disso, apresenta curso lento e progressivo, no qual os recém-nascidos são normais. Entretanto, as primeiras manifestações surgem nos lactentes com manifestações clínicas inespecíficas, como por exemplo, déficit de crescimento e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Sem diagnóstico e tratamento precoce, o paciente apresenta um quadro clínico de anomalias graves, originando perturbações nos sistemas ocular, ósseo, nervoso central e vascular (LEITE *et al.*, 2018; BRASIL, 2019b).

A HCU pode ser classificada em três tipos:

- Responsiva à piridoxina (vitamina B6) – pacientes que em uso de vitamina B6 têm seus níveis plasmáticos de homocisteína reduzidos abaixo de 50 µmol/L.
- Não-responsiva à piridoxina – indivíduos que os níveis plasmáticos de homocisteína se mantêm acima de 80% dos níveis *baseline*, após teste de responsividade à vitamina B6
- Resposta intermediária à piridoxina – pacientes que em uso de vitamina B6 têm seus níveis plasmáticos de homocisteína reduzidos, mas não de forma substancial, não atingindo o alvo-terapêutico. Os níveis plasmáticos de homocisteína se mantêm abaixo de 80% dos níveis *baseline* após teste de responsividade a vitamina B6.

Para determinação do grau de responsividade à piridoxina, utiliza-se o teste de suplementação a partir de diferentes protocolos que são descritos na literatura (BRASIL, 2019). Se descoberta precocemente, o tratamento baseia-se em dieta restrita em metionina e suplementação com betaína, vitamina B12 (cobalamina) e ácido fólico (MARCÃO *et al.*, 2016).

4.3.1 Fórmula metabólica isenta de metionina para homocistinúria clássica (FMIM)

Uma das estratégias de tratar a HCU, nas formas não-responsivas ou parcialmente responsivas, é a restrição de alimentos ricos em metionina, porém com aminoácidos essenciais para funcionamento do corpo humano. O uso de dieta hipoproteica, pode ser efetivo no início, porém a longo prazo, pode levar a catabolismo proteico e desnutrição proteica (BRASIL, 2019b).

A metionina é um aminoácido essencial, encontrado frequentemente em proteínas de origem animal. Sua metabolização ocorre no fígado, formando intermediários que originam a homocisteína, a qual é um aminoácido tóxico, que é removido por degradação irreversível ou reconvertida à metionina. A degradação irreversível utiliza a enzima CBS, a qual é deficitária em pacientes com HCU. Desta forma, nos pacientes que não fazem tratamento, ocorre um acúmulo de homocisteína e metionina, pois o excesso de homocisteína desloca a reação no sentido da formação de metionina (BRASIL, 2019b).

No relatório nº 448, de abril de 2019, a CONITEC avaliou a evidência científica disponível sobre a eficácia e segurança da fórmula metabólica isenta de metionina para tratamento da HCU para incorporação no SUS. Segundo o demandante, a fórmula em questão era isenta de registro na ANVISA, pois a RDC nº 27 de 2010, que dispõe sobre as categorias de alimentos e embalagens isentando de registro as fórmulas que não contêm metionina. Existe no mercado nacional três apresentações comerciais e a quantidade de fórmula a ser administrada, varia com o peso do paciente e sua dieta (BRASIL, 2019b).

Para a solicitação de incorporação, o demandante realizou uma pesquisa de evidências científicas, a fim de mostrar a eficácia deste tratamento. Para isso, levaram em consideração apenas estudos realizados em humanos. Além disso, alguns critérios de relevância foram levados em consideração para inclusão de estudos que tratam de avaliação de níveis séricos de homocisteína, densidade mineral óssea, segurança, eventos tromboembólicos, estado nutricional, subluxação de cristalino, deficiência intelectual, escoliose, sobrevida, qualidade de vida alterações neuropsiquiátricas, convulsões e eventos adversos (BRASIL, 2019b).

Após essa avaliação prévia, foram incluídos apenas três estudos descritos na literatura. As características observadas nos três estudos estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 - Características dos estudos científicos sobre uso fórmula metabólica isenta de metionina para homocistinúria clássica

Estudo	Período de seguimento	Características dos pacientes	Riscos de viés e limitações
PURCELL <i>et al.</i> ,2017	Data do diagnóstico até 18 anos	50% sexo masculino Média de idade ao diagnóstico= 5,09 anos (amplitude= 1,33-11,79)	Alto risco. Dados coletados retrospectivamente, escassez de variáveis de bases para identificar outros fatores de confusão/modificadores de efeito, baixo poder estatístico, n dos grupos diferem significativamente
LIM E LEE ,2013	3,4 anos	3 diagnósticos neonatais e 2 aos 7 anos 40% sexo masculino	Alto risco. Estudo descritivo, não comparativo, baixo poder estatístico, sem grupo controle, relato seletivo de desfecho.
YAP E NAUGHTEN,1998	Casos diagnosticados no período de 25 anos	12 sexo feminino e 13 sexo masculino, sem dados sobre média/mediana de idade	Alto risco. Estudo descritivo, não comparativo baixo poder estatístico, escassez de variáveis de base para ajudar na interpretação dos achados.

Fonte: Brasil, 2019b.

Como resultado dos estudos, todos os pacientes apresentaram concentração plasmática de homocisteína após tratamento, inferiores ao valor de referência, que é <100–120 mmol/L. Com relação a densidade mineral óssea, apenas um dos estudos

realizou esta avaliação, que apresentou valores normais de densidade óssea para os pacientes avaliados, quando comparados com a população local. A segurança foi avaliada com base nos níveis plasmáticos de metionina, os quais apresentaram concentrações consideradas não tóxicas para todos os pacientes avaliados (BRASIL, 2019b).

Eventos tromboembólicos foram avaliados em dois dos estudos, sendo observado em apenas um paciente com 11 anos de idade que fazia o uso da fórmula. Para o estado nutricional, os pacientes que aderiram o tratamento não apresentaram diferença significativa entre índice de massa corporal (IMC) ou taxa de crescimento, entre os pacientes com diagnóstico tardio ou precoce quando controlado. Apenas um dos estudos apresentou resultados para subluxação de cristalino, que mostram que pacientes diagnosticados com HCU no período neonatal e com boa adesão ao tratamento são capazes de prevenir esse quadro clínico. Já os pacientes com diagnóstico tardio ou com má adesão ao tratamento são propensos a diagnosticar subluxação de cristalino. Resultados semelhantes, também foram observados para avaliação da deficiência intelectual, ou seja, pacientes com diagnóstico em período neonatal e boa adesão ao tratamento não apresentaram esse tipo de deficiência (BRASIL, 2019b).

Para estimar os prováveis gastos ao MS, a secretaria executiva da CONITEC elaborou um modelo de impacto orçamentário, calculado para um período de 5 anos (2019 até 2023). No Brasil até o momento ainda não existe dados publicados sobre a epidemiologia da HCU. Para o cálculo da população elegível para o tratamento com FMIM, utilizaram dados de bancos internacionais e assumiram a incidência de 1 caso de HCU a cada 250.000 nascidos vivos no Brasil. Além disso, levaram em consideração a taxa de pacientes responsíveis a piridoxina e a taxa de mortalidade. Sendo assim, considerando a população elegível de pacientes para o tratamento, os valores ficaram próximos de 500 pacientes para todos os anos projetados. Porém, quando consultaram especialistas, avaliaram esses valores e consideraram superestimados, pois a HCU não é incluída na triagem neonatal pública e existe uma elevada taxa de subdiagnóstico da doença. Com isso, informaram que em 2016 havia 80 pacientes diagnosticados com HCU no Brasil. Desta forma, utilizaram esses dois cenários para os cálculos do impacto orçamentário. Para o cálculo da quantidade de produto necessário para cada paciente levou-se em consideração o peso corporal, onde assumiram como um peso médio de 60 Kg para pacientes. Duas das três

fórmulas comercialmente disponível no mercado, foram escolhidas para os cálculos do modelo de orçamento, pois elas apresentam quantidades diferentes de proteínas em sua formulação. Além disso, ambas fórmulas podem ser utilizada por pacientes acima de um ano de idade (BRASIL, 2019).

Dois cenários foram apresentados, onde foram avaliados apenas os gastos com as fórmulas, o primeiro cenário contemplou para os cálculos a população elegível das bases de dados internacionais nascidos, e no segundo os pacientes diagnosticados no Brasil. No primeiro cenário, o impacto das fórmulas seria de aproximadamente R\$ 43 milhões e R\$ 36,6 milhões em 2019, e após cinco anos de incorporação seria de aproximadamente R\$ 188 milhões e R\$ 221 milhões. No segundo cenário, o impacto das fórmulas seriam de aproximadamente R\$ R\$ 7,5 e R\$ 6,5 milhões em 2019, e após cinco anos de incorporação seria de aproximadamente R\$ 38,9 milhões e R\$ 33,1 milhões. A principal dificuldade nos cálculos é a falta de dados publicados no país (BRASIL, 2019b).

Nas recomendações preliminares, em julho de 2018, a CONITEC recomendou a não incorporação da fórmula metabólica isenta de metionina para homocistinúria clássica. Justificaram fatores com a dificuldade no diagnóstico, fracas evidências disponíveis, e ausência de dados clinicamente relevantes. Sendo assim, relataram que ainda há incertezas em relação a real eficácia no retardo da progressão da doença (BRASIL, 2019b). No relatório foram apresentados estudos com resultados clínicos, porém não incluíram todos os desfechos da doença, por se tratar de uma doença rara e de difícil diagnóstico. Entretanto, não deve-se considerar as poucas evidências científicas como resultados relevantes, pois outros países também apresentam poucos casos da HCU, o que também leva a uma limitação até mesmo de dados internacionais.

Nas considerações finais do relatório, são apresentados vários relatos dos problemas dessa doença e evidências que uma dieta com metionina é prejudicial a esses pacientes. Dessa forma, a incorporação dessa tecnologia não seria uma boa alternativa, já que a redução desse aminoácido pode prevenir as complicações da HCU em pacientes não responsivos à piridoxina? Sabe-se que a incorporação dessa tecnologia gerará um aumento nos gastos do orçamento do SUS, porém, será que não irá reduzir os gastos com outras complicações da doença? Além disso, a qualidade de vida desses pacientes pode melhorar, uma vez que, complicações da doença poderão ser reduzidas.

Mesmo com o exposto no relatório, a CONITEC levou a matéria à consulta pública, que resultou na adição de evidências clínicas, todas baseadas em argumentação técnico-científicas, sendo contrários a decisão da CONITEC. Além disso, citaram que há diretrizes internacionais para o tratamento da doença, as quais indicam o uso da fórmula. Salientaram também que pacientes não responsivos a piridoxina, devem fazer uma dieta com restrição de proteínas. Os níveis que devem ser ingeridos são menores que o mínimo recomendado para o desenvolvimento e manter o crescimento. No geral, as contribuições da consulta pública foram ao encontro do que estava descrito no relatório, onde citam as características positivas da implementação da fórmula pelo SUS (BRASIL, 2019b).

Sendo assim, em abril de 2019 os membros da CONITEC deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação no SUS da fórmula metabólica isenta de metionina para homocistinúria clássica, conforme PCDT. Além disso, sugere-se a avaliação da inclusão da Triagem Neonatal Expandida (por “tandem”) no SUS para o diagnóstico precoce da HCU e de outras doenças metabólicas (BRASIL, 2019b).

Com base no exposto é difícil não questionar algumas considerações. Primeiramente, os participantes da consulta pública utilizaram das mesmas informações os quais estavam descritas no relatório, que antes a CONITEC julgava serem escassas. Segundo, mesmo se tratando de uma doença rara, as participações na consulta pública apresentaram um número considerável de contribuições. Conseqüentemente, a CONITEC mudou sua postura e resolveu pela incorporação da fórmula.

4.4 Defeitos do tubo neural (DTN)

Defeitos do tubo neural são malformações que ocorrem na fase inicial do desenvolvimento do feto, ocorre entre a terceira e quinta semana gestacional, envolvendo as estruturas primárias que dará origem ao cérebro e a medula espinhal. Anencefalia e espinha bífida são os casos mais frequentes, que decorrem pela falha no fechamento do tubo neural. Nos casos de anencefalia, não há fechamento da extremidade superior do tubo, resultando na ausência parcial ou total de crânio e cérebro. O que geralmente causam natimortos, abortos ou nascidos vivos que morrem

logo após o parto. Já na espinha bífida, não ocorre o fechamento da parte inferior, podendo afetar todo comprimento ou uma pequena área do tubo neural, resultando em danos medulares significativos. Em casos de espinha bífida, pode ocorrer a sobrevivência após o nascimento, porém ocorrerá comprometimento neurológico. Além disso, pode ocorrer em menor proporção a encefalocele, quando o cérebro e as meninges herniam-se através de um defeito na calota craniana, estes casos também podem ser letais, dependendo da lesão (FUJIMORI, *et al.*, 2013; SANTOS e PEREIRA, 2007).

As causas dos defeitos de fechamento do tubo neural não são completamente conhecidas, mas trata-se de uma herança multifatorial decorrente da interação de fatores genéticos e ambientais. Evidências indicam que particularmente a deficiência de ácido fólico, durante o período gestacional podem causar malformações. Além disso, outros fatores podem levar a estas anomalias, como por exemplo: diabetes mellitus, uso de ácido valpróico durante a gestação, obesidade materna, hipertermia (PACHECO *et al.*, 2009). O ácido fólico participa das reações metabólicas indispensáveis na síntese do DNA e RNA. Sendo que sua deficiência na gestação pode causar alterações na síntese de DNA e alterações cromossômicas que prejudicam o crescimento normal na fase reprodutiva. Portanto, a suplementação medicamentosa com ácido fólico no período periconcepcional tem sido recomendada desde a década de 90 (FUJIMORI, *et al.*, 2013).

4.4.1 Ácido fólico 400 mcg em associação a vitamina E 10 mg para prevenção de DTN

O DTN-FOL® fabricado pelo Biolab Sanus Farmacêutica Ltda, é composto por ácido fólico 400 mcg em associação a acetato de dextroalfatocoferol (vitamina E) 10 mg, na forma de cápsulas. Essa tecnologia apresenta registro aprovado na ANVISA, sua indicação é para prevenção de distúrbios do tubo neural relacionados à deficiência de ácido fólico, em mulheres que estejam em idade fértil, especialmente as que desejam engravidar. O tratamento deve iniciar com três meses de antecedência a fecundação e ser prolongado pelo menos até o terceiro mês de gestação (BRASIL, 2018a).

No relatório nº 377, de agosto de 2018 a CONITEC analisou as evidências científicas sobre eficácia e segurança, além de outros aspectos, relacionados à associação entre ácido fólico na concentração de 400 mcg e acetato de dextroalfatocoferol (vitamina E) 10 mg (DTN-FOL®) para prevenção de DTN associados à deficiência de ácido fólico em mulheres que estejam em idade fértil ou que desejam engravidar. O referido relatório visou subsidiar uma recomendação sobre sua incorporação ao SUS (BRASIL,2018a).

Para a solicitação de incorporação, o demandante apresentou as evidências científicas na forma de parecer técnico científico. As evidências foram embasadas em estudos publicados na forma de artigos científicos e disponíveis em base de dados na internet. Com base nos seus critérios de seleção, o demandante encontrou 24 artigos que relatam o uso de ácido fólico para prevenção de DTN em mulheres em idade fértil. Entretanto, no relatório foram descritos de forma detalhada apenas três estudos, que tratavam de revisões sistemáticas de avaliação dos efeitos da utilização de ácido fólico de forma isolada ou em associação em outros compostos (VISWANATHAN *et al.*, 2017; DE-REGIL *et al.*, 2015; WILSON *et al.*,2015).

De forma geral, todas essas revisões relatam estudos que mostram a eficiência do uso de suplementação com ácido fólico, em comparação com outras suplementações, para diminuir o número de casos com DNT. Entretanto, alguns estudos recentes, relatam que não há uma associação entre a suplementação com ácido fólico e benefícios em relação a nascimentos com DTN. Segundo Viswanathan *et al.*, (2017), isso pode estar relacionado com a dificuldades de conduzir estudos com força estatística adequada.

Na revisão de De-Regil *et al.* (2015), além da avaliação do DTN, também foram avaliados a relação da suplementação de ácido fólico com outros defeitos congênitos. Desta forma, os autores observaram que o nascimento de bebês com lábio leporino, fenda de palato, anomalias cardíacas congênitas e outros defeitos congênitos não possuem relação com o uso de ácido fólico. Entretanto, embora não significativamente estatístico, foram observados efeitos benéficos do ácido fólico em relação a diminuição de abortos espontâneos.

Segundo Wilson *et al.* (2015), o objetivo da revisão foi recomendar o uso de ácido fólico com associação de vitaminas e outros micronutrientes, partindo-se da premissa que essa combinação gera efeitos benéficos na prevenção dos defeitos congênitos. Recomenda-se para as mulheres que apresentam baixo risco de gravidez

com efeitos congênitos, a dose de 400 mcg diárias de ácido fólico em associação a outros micronutrientes e vitaminas além de dieta rica em ácido fólico, num período de pelo menos 2 a 3 meses antes da concepção, durante a gravidez e até 6 semanas após o parto. Para mulheres consideradas com risco moderado e alto, recomendam-se doses de 1 e 5 mg, respectivamente, até as doze primeiras semanas de gestação e depois a critério médico.

No intuito de atualizar a busca que foi realizada pelo demandante, a secretaria executiva da CONITEC realizou uma nova busca de estudos, a qual resultou em 46 artigos científicos. Não foram identificados estudos envolvendo o uso de ácido fólico associado à vitamina E de forma isolada na incidência de DTN. Além disso, também não foram encontrados estudos que demonstrassem a eficiência apenas da vitamina E em relação a DTN, bem como a outros desfechos relevantes ao embrião. Já com relação apenas ao uso de ácido fólico, foram encontrados vários estudos que demonstram o seu efeito positivo na diminuição da DTN (BRASIL, 2018a).

A fim de avaliar as recomendações internacionais do uso de ácido fólico em período periconcepcional, foram analisados 35 protocolos provenientes de 20 países europeus. Todos os protocolos salientam os efeitos benéficos da suplementação de ácido fólico, porém, cada autor indica uma dosagem diferente para ingestão diária, ficando a maioria em 400 mcg. Já mulheres com risco alto de gravidez e com defeitos do tubo neural, a recomendação é de suplementação até 5 mg. Além disso, destacam que nenhum país há recomendações sobre suplementação ou fortificação de alimentos com vitamina E (BRASIL, 2018a).

Segundo o demandante uma análise de custo foi realizada, partindo da premissa que não há diferença entre a eficácia e segurança de ácido fólico isolado ou em associação com vitamina E. Além disso, é necessário salientar que nenhum país no mundo indica essa associação. Desta forma, não há motivos para que se recomende como política pública a incorporação dessa tecnologia, sendo que o SUS já oferece ácido fólico isolado. Além disso, nenhum resultado descreve benefício adicional do uso de vitamina E para prevenção do DTN.

O demandante apresentou uma análise do impacto orçamentário com horizonte temporal de três anos, projetando o acréscimo gradual da DTN-fof® em substituição do ácido fólico. A projeção foi calculada usando informações de mulheres que faziam acompanhamento no SUS em 2015, e projetada até 2020 levando em consideração o crescimento populacional. Nos cálculos, levaram também em consideração a

posologia e o tempo de utilização do ácido fólico isolado. Pelo cálculo do demandante a incorporação geraria uma economia de R\$ 1.174.944 no primeiro ano e de R\$ 5.411.509 nos três primeiros anos de incorporação. No entanto, o valor calculado pelo demandante, não está de acordo com o que o SUS paga pelo ácido fólico isolado. Considerando os valores corretos e refazendo os cálculos, tem-se um aumento de gasto de R\$ 6.928.122,00 no primeiro ano e um gasto acumulado incremental nos três anos de R\$ 68.254.800,30 (BRASIL, 2018a).

Nas considerações finais, foram apresentados mais uma vez os efeitos benéficos do uso do ácido fólico isolado, e destacou-se que não há estudos que comprovem a efetividade da vitamina E isolada ou associada para a DTN. Sendo assim, em maio de 2018 os membros da CONITEC, decidiram inicialmente por unanimidade, não incorporar a associação entre ácido fólico (400 mcg) e vitamina E (10 mg) (DTN-FOL®), entendendo que, apesar de ser forte a recomendação da utilização adequada de ácido fólico periconcepcional para a prevenção de defeitos do tubo neural, não há evidências dessa associação (BRASIL, 2018a).

Seguindo o protocolo de incorporação de tecnologias, a CONITEC enviou a matéria para consulta pública. Receberam contribuições técnico científicas, sobre experiência e opinião e, em todas as contribuições, houve manifestação totalmente contrária ao parecer inicial da CONITEC. O demandante enviou novas contribuições científicas, onde relatam que a deficiência de vitamina E é rara em adultos saudáveis, porém pode ocorrer em nascimento pré-termo ou com baixo peso e nas deficiências de absorção de lipídeos. Durante a gestação a transferência de vitamina E para o feto é pequena, e a dose recomendada para mulheres é a mesma, para não grávidas e grávidas. Além disso, os estudos demonstram que não há evidência convincente de que a suplementação com vitamina E em combinação com outros suplementos resulte em benefícios ou aumento de risco para outros desfechos importantes na gravidez (BRASIL, 2018a). Desta forma, não se justifica então a substituição do ácido fólico já disponibilizado pelo sugerido pelo demandante. Além disso, o demandante sugeriu uma diminuição do valor do DTN-FOL®, o que ficaria R\$ 1,60 reais mais barato que o ácido fólico líquido já incorporado (BRASIL, 2018a).

A CONITEC avaliou as novas contribuições, e entendeu que não houve fatos novos e suficientes para alterar a conduta atual do ministério da saúde, entendendo que a associação não é obrigatória, apesar de ser segura e eficaz, não traria benefícios adicionais. Sendo assim, em agosto de 2018 os representantes da

CONITEC, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a não incorporação ao SUS da associação entre ácido fólico (400 mcg) e acetato de dextroalfatocoferol (vitamina E) 10 mg para prevenção de defeitos do tubo neural relacionados à deficiência de ácido fólico em mulheres em idade fértil (BRASIL, 2018a).

Com base no exposto, observa-se que o parecer foi assertivo, pois se a tecnologia já disponível pelo MS tem eficácia e segurança comprovada, não há necessidade de incorporação de uma nova. Percebeu-se, que a CONITEC buscou informações científicas para sua tomada de decisão, não deixando levar-se só pelo que o demandante apresentou. Além disso, cabe salientar que o demandante em seu pedido pela incorporação do DTN-FOL® não trouxe num primeiro momento a importância da associação de ácido fólico com vitamina E, somente quando levada a matéria a consulta pública, foi descrito algo referente a isso, porém nada relacionado diretamente aos benefícios da associação. Pode-se observar também que, apesar de o demandante oferecer o produto mais barato que o disponível atualmente pelo SUS, a CONITEC não optou pela substituição, o que representa mais um ponto positivo a ser destacado, não por duvidar da qualidade da tecnologia, mas porque essa mudança poderia gerar um questionamento dos pacientes e/ou médicos. Desta forma, o SUS teria que oferecer as duas tecnologias, aumentando assim os gastos públicos da saúde. Diante do exposto, o interesse da indústria farmacêutica em colocar seu produto disponível no SUS seria uma forma de garantir um lucro com esse medicamento.

4.5 Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)

O Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma doença inflamatória crônica autoimune, multissistêmica, caracterizada por diversos auto-anticorpos. Sua evolução apresenta manifestações clínicas polimórficas, com períodos de remissão e exacerbação. Além de, apresentar etiologia desconhecida, o seu desenvolvimento parece estar ligado a uma predisposição genética, fatores ambientais, fatores emocionais e ao uso de alguns medicamentos (SATO *et al.*, 2002).

A doença pode ocorrer em todas as raças e em todo o mundo, porém a incidência é mais frequentemente em mulheres do que em homens, com prevalência

variando de 7 a 164 casos para cada 100.000 pessoas (SATO *et al.*, 2002; BRASIL, 2018b). No Brasil, estima-se uma incidência de LES em torno de 8,7 casos para cada 100.000 pessoas por ano. As manifestações clínicas do LES são várias, podendo se manifestar em qualquer órgão e sistema, isolada ou simultaneamente, em qualquer fase da doença. Por apresentar aspectos clínicos variados o diagnóstico inicial pode ser difícil, uma vez que nenhuma alteração clínica ou laboratorial isolada é o suficiente para o diagnóstico de LES, apesar de algumas dessas alterações serem sugestivas da doença (FREIRE *et al.*, 2011). A doença pode apresentar sintomas constitucionais como febre, fadiga, dores nas articulações, manchas na pele, além de, artrite, serosite, nefrite, vasculite, miosite, manifestações mucocutâneas, hemocitopenias imunológicas, diversos quadros neuropsiquiátricos, hiperatividade reticuloendotelial e pneumonite (BRASIL, 2018b).

Além disso, costuma-se estabelecer o diagnóstico de LES utilizando os critérios de classificação propostos pelo *American College of Rheumatology* (ACR), que tem como objetivo uniformizar a definição de LES para estudos científicos. Os critérios são onze: eritema malar, lesão discoide, fotossensibilidade, úlceras orais/ nasais, artrite, serosite, comprometimento renal, alterações neurológicas, alterações hematológicas, alterações imunológicas e anticorpos antinucleares (SATO *et al.*, 2002). Ao longo da evolução da LES, ocorrem períodos de exacerbação e atividades da doença, as quais geram danos cumulativos nos pacientes, aumentando assim a mortalidade. O uso de corticoides de forma contínua também contribui com os danos acumulados e conseqüentemente acréscimo na mortalidade (BRASIL, 2018b).

O tratamento é individualizado, pois depende do órgão ou sistema que está sendo atingido pela doença, além da gravidade. Os antimaláricos e os glicocorticóides são os medicamentos mais utilizados para a LES, independente do sistema ou órgão afetado (SATO *et al.*, 2002).

4.5.1 Belimumabe para LES

O Belimumabe é um medicamento fabricado pela empresa GlaxoSmithKline®, com nome comercial de Benlysta® (BRASIL, 2018b). Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado utilizado para o tratamento de LES (HAHN, 2013). Desde

2011 é aprovado pela agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) e no Brasil em 2013 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Apesar da aprovação dessa tecnologia pela FDA, não há relatos de sua recomendação para o tratamento de LES em protocolos internacionais. É indicado para pacientes com LES ativo, com alto grau da doença, e que estejam em tratamento padrão, ou seja, administrando anti-inflamatórios não esteroidais, corticosteroides, antimaláricos ou outros imunossupressores (BRASIL, 2018b).

Uma primeira análise pode ser feita neste relatório, a tecnologia em avaliação não apresenta uma descrição do que é o Belimumabe, além disso, não descrevem seu mecanismo de ação, sendo que uma das especificações para enviar o relatório para a CONITEC é que se descreva a tecnologia.

No relatório nº 344 de julho de 2018, a CONITEC avaliou a eficácia e segurança do Belimumabe associado à terapia padrão no tratamento de pacientes com LES, quando comparado à terapia padrão. A incorporação desta tecnologia no SUS foi solicitada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – SCTIE/MS. A indicação proposta é para pacientes com mais de 18 anos que não responderam a terapia padrão, exceto para pacientes com nefrite lúpica ativa grave ou com lúpus ativo grave do sistema nervoso central. A posologia indicada é de 10 mg/kg nos dias 0, 14 e 28 e, depois disso, em intervalos de 4 semanas. Com relação à apresentação da tecnologia mais uma análise pode ser realizada, uma vez que a descrição do Belimumabe não expõe a via de administração do medicamento e/ou a forma farmacêutica, sendo assim, em um primeiro momento, não se sabe como será feita a administração. Será por via oral? Via intravenosa? Via intramuscular? Além disso, também não está descrita a concentração do medicamento. Como então será feito o cálculo para saber a dose ideal para cada paciente?

Como análise de evidências clínicas, o demandante fez uma busca de artigos científicos em diferentes bases de dados e com base em seus critérios foram selecionados três estudos para serem incluídos no relatório. Nesses estudos, o tratamento com Belimumabe teve duração de 52 semanas e mostrou-se eficiente, quando comparado ao placebo, no controle da atividade de doença de pacientes com LES ativo. O uso dessa tecnologia apresentou resultados positivos quando avaliado na 52ª semana de tratamento dos pacientes, conforme apresentado nos três estudos citados pelo demandante. Entretanto, em um desses estudos, foi avaliada também a eficácia na 76ª semana de tratamento, o que não mostrou diferenças estatisticamente

significativas entre os grupos tratados com Belimumabe e placebo, demonstrando assim que há perda de efeito ao longo do tempo (WEI LQ *et al*, 2016; KANDALA NB *et al*, 2013; BORBA HH *et al*, 2013).

Com relação aos efeitos adversos ao tratamento, os estudos apontam pacientes com artralgias, infecções do trato respiratório superior, cefaleia, fadiga e náuseas. Além disso, esses estudos também relatam a incidência de efeitos adversos graves e mortes de pacientes durante o tratamento. Entretanto, no grupo de pacientes tratados com placebo também foram relatados efeitos adversos e, ao comparar ambos os grupos, foi concluído que não havia diferença estatisticamente significativa (BRASIL,2018b).

A incorporação de um tratamento eficiente para LES é de suma importância, principalmente para pacientes que mantêm a doença ativa. Apesar da relevância demonstrada pelos estudos citados pelo demandante, é claro a existência de algumas limitações, como heterogeneidade das populações avaliadas nos estudos, número pequeno de pacientes e estudos. Dessa forma, avaliações de eficiência e segurança a longo prazo ainda continuam desconhecidas para o tratamento utilizando Belimumabe (BRASIL,2018b).

Para o cálculo de impacto orçamentário, o demandante levou em consideração o número de pacientes que buscaram tratamento de Lúpus pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) entre os anos de 2011 e 2016. Assim, foi observado um crescimento de 3419 pacientes ao ano com essa doença e que procuram tratamento pelo SUS, o que leva a estimar a quantidade de pacientes nessa mesma situação nos próximos anos. Entretanto, a incorporação do belimumabe é indicada a pacientes com LES com mais de 18 anos e que não respondem a terapia padrão conforme previsto no PCDT, exceto os pacientes com nefrite lúpica ativa grave ou com lúpus ativo grave do sistema nervoso central. Com base nesses critérios, foi possível estimar o número de pacientes que poderiam receber o tratamento durante os anos de 2018 e 2022 (BRASIL,2018b).

Considerando a posologia para o tratamento com Belimumabe, para um paciente de 70 kg é necessário a administração de 700 mg do medicamento. Sendo assim, para uma dose desse tratamento é necessária uma ampola de 400 mg (custo de R\$ 1.782,43) e três ampolas de 120 mg (custo de R\$ 534,73), visto que essas são as concentrações disponíveis pelo fabricante. Com base nisso, foi possível estimar o impacto orçamentário, utilizando o número de pacientes em tratamento inicial e

manutenção, bem como o custo de tratamento pelo período de cinco anos. Estimativa foi de R\$ 124.053.662,63 no primeiro ano e de R\$ 697.183.992,46 ao longo dos 5 primeiros anos após a incorporação (BRASIL, 2018b).

Com base no exposto, a recomendação preliminar da CONITEC foi de que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do Belimumabe para lúpus eritematoso sistêmico. Na consulta pública, receberam contribuições técnico-científicas, contribuições de experiência, além de opiniões dos pacientes, familiares, cuidadores e de profissionais da área da saúde. Nas evidências clínicas, foram consideradas 38 contribuições, as quais basearam-se em ensaios clínicos randomizados e consenso estrangeiro. Como resultado dessas contribuições, grande parte delas relatam a existência de evidências do belimumabe para o tratamento de LES, salientando que há estudos a longo prazo que mostram resultados positivo, além da incorporação dele na sociedade britânica (BRASIL, 2018b).

Dentre as contribuições, citaram-se que com o uso de belimumabe ocorre uma diminuição nos gastos com hospitalização e corticoides (BRASIL, 2018b). Diante do exposto, entende-se que a utilização do medicamento traria efeitos benéficos aos pacientes, porém não se pode esquecer que teriam gastos envolvidos na administração, como por exemplo, materiais médico- hospitalares e outros instrumentos utilizados no procedimento. Além disso, seriam necessários funcionários qualificados para o preparo e aplicação e uma sala específica para preparo da medicação e infusão nos pacientes. Desta forma, não seria necessário um novo cálculo envolvendo também esses parâmetros?

Após uma avaliação das contribuições pela CONITEC, em janeiro de 2018, os membros se reuniram e deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do belimumabe para lúpus eritematoso sistêmico (BRASIL, 2018b). Sabe-se que uma boa qualidade de vida não tem preço, porém quando se refere a tratamentos muito caros, o fator custo-efetividade é levado em consideração. Diante do descrito neste relatório, apesar de resultados positivos, como a redução do uso de corticoides, também foi relatado que após um longo período do tratamento ocorreu perda do efeito. Sendo assim, os pacientes terão que adicionar mais uma medicação ao seu tratamento, sem ter a garantia que o tratamento padrão será diminuído ou suspenso. Com base no exposto, e tendo a solicitação partido da SCTIE/MS surge o questionamento sobre o interesse em incorporar essa tecnologia, uma vez que, no

relatório demonstra uma limitação do tratamento a longo prazo e destacam, além disso, que não há garantias da isenção do uso de outros medicamentos.

4.6 Rinossinusite aguda

A rinossinusite (RS) é caracterizada por uma inflamação na mucosa do nariz e dos seios paranasais, sendo uma das enfermidades mais prevalente das vias aéreas superiores. Diagnosticada por dois ou mais sintomas, como por exemplo, obstrução, congestão, ou secreção nasal, associados com dor/pressão facial, redução ou perda de olfato, além de achados endoscópicos, como pólipos e alterações inflamatórias do meato médio (DA SILVA *et al.*, 2012).

A RS é consequência de infecções por vírus, bactérias e fungos, mas também pode ser associada à alergia, polipose nasossinusal e disfunção vasomotora da mucosa. Apresenta classificação baseada no tempo de evolução dos sintomas e na frequência do seu aparecimento. Rinossinusite aguda (RSA), é aquela na qual os sintomas permanecem até quatro semanas. Rinossinusite crônica (RSC), aquela que permanece por mais de 12 semanas. Rinossinusite recorrente (RSR), quando ocorrem quatro ou mais episódios de RSA no intervalo de um ano (Diretrizes Brasileiras de Rinossinusite, 2008). Além disso, pode ser classificada como leve, moderada e grave de acordo com a Escala Analógica Visual (EAV), definida pelo paciente de acordo com o quão incômodos são seus sintomas (em uma escala de 0-10cm) (DA SILVA *et al.*, 2012; BRASIL, 2017b).

A causa da RSA pode ser de origem bacteriana ou viral, sendo a maioria dos casos de origem viral, acometidas por resfriados ou gripes, o que levam a inflamação dos seios paranasais. Quando a infecção é de decorrência bacteriana os patógenos geralmente envolvidos são: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *Staphylococcus aureus* (SUWANNAWONG *et al.*, 2020).

Casos de RSA, tanto viral como bacteriana, são passíveis de cura sem a utilização de farmacoterapia. Em casos de RSA bacteriana, 70% dos casos pode se resolver espontaneamente, sem o uso de antibióticos. (SUWANNAWONG *et al.*, 2020). Porém, em alguns casos é necessário o uso de farmacoterapia. Sendo que, o tratamento pode ser feito com antibioticoterapia, paralelo ao uso de corticosteróides

e/ou descongestionantes por curto prazo, além da lavagem nasal (DIRETRIZES BRASILEIRAS DE RINOSSINUSITE, 2008).

4.6.1 Cloridrato de xilometazolina 1 mg/mL solução nasal para RSA

O cloridrato de xilometazolina é um descongestionante nasal agonista adrenérgico da classe farmacológica dos imidazóis. Seu mecanismo de ação é através de vasoconstrição. Ao causar a constrição no leito vascular nasal e conseqüentemente gerar limitação no fluxo sanguíneo, ocorre a redução do edema e da obstrução, resultando no alívio da congestão nasal. Esta classe é a mais suscetível a causar efeito rebote, que consiste na vasoconstrição prolongada do seu efeito farmacológico, diminuindo assim o calibre dos vasos sanguíneos e desobstruindo as narinas, porém o uso a longo prazo e em excesso levam a contração de diversos outros vasos sanguíneos do organismo, podendo causar os efeitos adversos. Por esse motivo, esse medicamento é indicado de três a cinco dias, em casos de obstrução nasal, de maneira a evitar o efeito rebote (DE CASTRO, DE MELLO, FERNANDES, 2016; BORGES, CARVALHO, MAGALHÃES, 2019; DIRETRIZES BRASILEIRAS DE RINOSSINUSITE, 2008)

Na análise deste relatório, observa-se que o demandante na sua revisão não descreveu a classe farmacológica da tecnologia em avaliação. Além disso, não apresentou o mecanismo de ação, o que é de suma importância por ser um medicamento agonista adrenérgico que se liga a receptores alfa (α). Sua ligação é em α_1 , causando vasoconstrição, e conseqüentemente um aumento na pressão arterial. Sendo assim, é importante atentar-se ao uso deste medicamento a longo prazo, pois, segundo De Castro, De Mello e Fernandes (2016), o uso prolongado de descongestionantes nasais leva a redução da sensibilidade de receptores α . Dessa forma, os pacientes utilizam doses maiores, a fim de alcançar o mesmo efeito, o que gera um ciclo de dependência e exposição progressivamente maior. Além disso, o uso de descongestionantes nasais pode levar ao desenvolvimento de uma rinite medicamentosa.

A referida medicação é aprovada pela ANVISA, tendo como indicação o alívio da congestão nasal associada à rinosinusite aguda. A posologia é de 2 a 4 gotas do

medicamento aplicadas na cavidade nasal, até no máximo de 3 vezes ao dia (intervalos de oito a 10 horas). A tecnologia apresenta contraindicações, precauções e efeitos adversos, todos referentes a sua classe farmacológica, dos imidazóis (BRASIL, 2017b).

No relatório nº 307, de dezembro de 2017, a CONITEC avaliou o uso de cloridrato de xilometazolina 0,1% como solução nasal, para tratamento de pacientes com congestão nasal associada a rinosinusite aguda. Para a análise de evidências, o demandante realizou uma busca de artigos científicos em diferentes bases de dados, com o objetivo de encontrar estudos que mostrassem a eficácia dessa tecnologia frente ao cloreto de sódio 0,9% ou placebo. Com base nisso e em outros critérios de seleção, foram incluídos no relatório apenas três estudos, sendo um deles uma revisão sistemática e os outros dois ensaios clínicos aleatórios. No entanto, um importante desfecho de segurança dessa tecnologia é o efeito rebote, que não foi levado em consideração pelo demandante em sua busca literária sobre evidências científicas. Sendo assim, a SE da CONITEC elaborou uma nova busca em diferentes bases de dados afim de obter estudos que também levassem em consideração este efeito. Desta forma, mais três estudos foram incluídos neste relatório.

Considerando os estudos de eficácia do cloridrato de xilometazolina, um dos estudos comparou uma solução 0,1% desse medicamento com o placebo, para o tratamento de pacientes adultos com resfriado comum durante 10 dias. Segundo ECCLES *et al.* (2008), o tratamento com xilometazolina apresentou-se mais eficiente para o desfecho de congestão nasal e coriza. Já em outro estudo, descrito por MICHEL *et al.* (2005), uma solução de 0,05% deste medicamento foi comparada com uma solução isotônica de sais minerais, em um tratamento de 14 dias de crianças com rinosinusite. Conforme os resultados apresentados não foram observadas diferenças entre ambos os tratamentos para congestão nasal e grau de inflamação. Também não foram encontradas diferenças entre os resultados apresentados por WIKLUND *et al.* (1994), para dor e congestão nasal em pacientes com sinusite maxilar aguda. Entretanto, esse último trabalho não relata o uso de xilometazolina, mas sim outro descongestionante nasal agonista adrenérgico, que se trata do oximetazolina (BRASIL, 2017b).

Com relação aos EAs relatados por esses trabalhos, alguns pacientes relataram dor de cabeça, dismenorreia, sangramento nasal, tosse, cistite e dor de dente. Entretanto, de acordo com os autores, nenhum dos eventos adversos foi

associado ao medicamento ou ao uso de placebo. Considerando os estudos sobre o efeito rebote todos eles relatam a ocorrência de rinite medicamentosa ou congestão nasal em pacientes tratados com descongestionantes nasais agonistas adrenérgicos, com ou sem cloreto de benzalcônio (GRAF E HALLÉN ,1996; GRAF, HALLÉN E JUTO ,1995; GRAF, 1996).

Seguindo o protocolo para inclusão de medicamento no SUS, o parecer foi enviado para consulta pública, porém não houve contribuições. Desta forma, em junho de 2017, os membros da CONITEC decidiram pela não incorporação do cloridrato de xilometazolina 1 mg/mL solução nasal para o tratamento da congestão nasal associada a rinossinusite aguda. Os membros relatam que no RENAME, já existem medicamentos disponíveis para o tratamento de RSA pelo SUS. O tratamento deverá ser escolhido pelo tipo de patógeno responsável pela causa da doença (vírus ou bactéria). Além disso, citam que os estudos clínicos sobre a eficácia são controversos. (BRASIL, 2017b).

Com base no exposto, podemos verificar que faltam informações neste relatório, pois o demandante não enviou as avaliações do impacto orçamentário, nem os valores referentes a tecnologia em análise. Como saberemos o valor que aumentará nas despesas públicas, com a incorporação do xilometazolina? Sendo assim, até que ponto vale a pena incorporar esse medicamento, visto que os estudos apresentaram efeito rebote com o uso deste fármaco? O demandante, em sua pesquisa não levou em consideração esse EA, porém a CONITEC avaliou e, identificou como um ponto negativo do xilometazolina no tratamento de RSA. Cabe salientar, que a solicitação desta tecnologia foi realizada pelo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS), que tem como objetivo ampliar o acesso a medicamentos seguros e efetivos e promover o uso racional dos medicamentos. Sendo assim, fica o questionamento: até que ponto esse departamento cumpri o seu objetivo?

4.7 Queimaduras, úlceras venosas e arteriais e lesões por pressão

Queimaduras são definidas como lesões do tecido de revestimento do corpo, causadas por agentes externos, com destruição total ou parcial da pele, em

decorrência de traumas térmico, elétrico, químico ou radioativo. Para avaliar a gravidade e o prognóstico da queimadura, são analisados: o agente causal, a profundidade, a extensão da superfície corporal queimada, a localização, a idade, a doenças preexistentes e lesões associadas (LEÃO *et al.*, 2011).

Existem várias formas de classificar as queimaduras, dentre elas baseando-se na profundidade da pele prejudicada, o que determinará o prognóstico e o tratamento. Essas lesões são denominadas como superficiais (antes referidas como 1º grau), de espessura parcial (conhecidas como de 2º grau) ou de espessura total (referidas como de 3º grau). As superficiais afetam apenas a epiderme, apresentando-se edematosas e dolorosas, resolvendo-se em 5 a 7 dias. As queimaduras de espessura parcial acometem a derme e a derme papilar, apresentando bolhas, umidade e dor acentuada, e sua cicatrização pode levar dias ou até semanas. Além dessas, também é possível citar a queimadura de espessura total, a qual a lesão acomete toda espessura da pele e, em alguns casos, se estende ao tecido subcutâneo, músculo e osso. Apresentam ainda aspecto esbranquiçado e rígido e, por não haver elementos dérmicos para regeneração, só cicatrizam com enxerto (ANDRADE; LIMA; ALBUQUERQUE, 2010).

Segundo Lima (2018), anualmente o Brasil registra 1.000.000 acidentes com queimaduras, sendo 200.000 recebidos na emergência e 40.000 encaminhados à hospitalização. Diante da alta taxa de incidência, a queimadura apresenta-se como um problema de saúde pública no país. Sendo assim, é necessário o conhecimento e desenvolvimento de novas tecnologias terapêuticas.

As úlceras de perna são mais suscetíveis a desenvolver-se em idosos devido as modificações fisiológicas que ocorrem na pele, juntamente, com as alterações na circulação sanguínea. São consideradas um problema de saúde pública, mais prevalente na população idosa. Sua etiologia está associada a diversos fatores como: doença arterial periférica; doença venosa crônica; hipertensão arterial; neuropatias; trauma físico; infecções cutâneas, doenças inflamatórias, neoplasias e alterações nutricionais (BENEVIDE, *et al.*, 2012).

As úlceras podem ser classificadas em venosas, causada por insuficiência venosa crônica, são encontradas na região compreendida entre o tornozelo e a metade da panturrilha na porção medial da perna. Geralmente são lesões rasas, únicas ou múltiplas, com tamanhos variáveis, ocasionando uma pele firme e endurecida (ALDUNATE, *et al.*, 2010).

A outra classificação trata-se da úlcera arterial, que se refere a complicações observadas em diabéticos, hipertensos ou em pacientes com trombose nas artérias das pernas. Apresentam lesões com profundidade variável, circundada por pele avermelhada, podendo apresentar secreção, com coloração de fundo pálida ou negra devido a necrose. Geralmente, localizam-se em porções mais extremas das pernas, no dorso dos pés ou nos dedos (BERSUSA & LAGES, 2004).

Essas úlceras afetam de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes, pois além de seu caráter recorrente, permanecem por muito tempo abertas. Sendo assim, influenciam nas relações sociais, no exercício do trabalho e nas atividades de lazer. O tratamento das úlceras venosas é basicamente terapia de compressão e, cuidados com a cicatrização das feridas. Já para as úlceras arteriais, o tratamento é mais complexo, sendo necessário muito cuidado com as lesões (BENEVIDE, *et al.*, 2012).

A lesão por pressão é definida por danos ocasionados na pele e/ou tecidos moles subjacentes, geralmente, sobre uma saliência óssea. A lesão pode ser em pele íntegra ou apresenta-se como úlcera aberta, podendo ser dolorosa, e ocorre devido uma pressão intensa e/ou prolongada em combinação com atrito. Geralmente, essas lesões são um problema frequente em unidades de terapia intensivas, onde os pacientes são mais vulneráveis devido aos seus quadros clínicos (VASCONCELOS & CALIRI, 2017).

Por se tratar de pacientes debilitados e expostos a um ambiente hospitalar, essas lesões podem sofrer agravos relacionados a infecções, necessitando, dessa forma, de cuidados especiais com curativos, por exemplo (BRASIL, 2018c).

4.7.1 Membrana de Biocelulose no tratamento de: lesões cutâneas com perda de pele, úlceras venosas e arteriais, lesões por pressão, queimaduras de segundo grau e áreas doadoras de enxerto

A membrana de biocelulose é obtida através de rotas de biossíntese de alguns gêneros de bactérias, como por exemplo: *Gluconacetobacter*, *Rhizobium*, *Sarcina*, *Agrobacterium*, *Alcaligenes*. Durante o crescimento celular essas bactérias produzem celulose, porém destaca-se o gênero *Gluconacetobacter*, que produz elevadas

quantidades de celulose quando cultivadas em laboratório. Encontram-se na superfície de plantas, flores e frutas, além de constituir a microbiota secundária de matérias vegetais em decomposição. Essa membrana de celulose produzida tem função de proteção das células contra a luz ultravioleta e da ação de outros microrganismos, também mantém elas úmidas, prevenindo a desidratação, além de facilitar a adesão das células em ambientes aeróbicos. (BRASIL, 2018c)

A celulose de bactéria apresenta uma rede reticulada de finas fibrinas, as quais conferem a biocelulose elevada resistência mecânica, elasticidade e capacidade de retenção e absorção de água. Além disso, é biodegradável, biocompatível e não causa efeitos tóxicos ou alérgicos. Devido a essas características, a membrana de celulose bacteriana vem sendo estudada na regeneração tecidual guiada *in vivo*, sendo utilizada no processo de cicatrização natural do organismo, apresentando um resultado próximo a realidade. (BRASIL, 2018c).

Diante do exposto, a membrana vem sendo utilizada desde 1980 como substituto temporário da pele humana em queimaduras, áreas doadoras de enxerto e úlceras venosas e arteriais, mantendo a ferida úmida, controlando a dor através da oclusão das terminações nervosas, facilitando a atividade proteolítica e a migração das células epiteliais, evitando, dessa forma, a formação de crostas. Além disso, essa membrana é capaz de aumentar a concentração local de fatores do crescimento epitelial e plaquetário, facilitando a cicatrização, e dessa forma, diminuindo a taxa de contaminação externa, bem como reduzindo ou eliminando a troca de curativos (BRASIL, 2018c).

No relatório nº 328 de janeiro de 2018 foi solicitado a CONITEC a incorporação da membrana de biocelulose (Nexfill®), para tratamento de lesões cutâneas com perda de pele, úlceras venosas e arteriais, lesões por pressão, queimaduras de segundo grau e áreas doadoras de enxerto. O produto possui indicação do fabricante como substituto temporário da pele no tratamento de feridas úmidas com perda de pele. Devido aos espaços interfibrilares, adere-se à lesão, além de desprender-se a partir da evolução da epitelização, evitando assim a troca diária de curativos. A Nexfill® tem dois tipos de apresentações, a lisa e a porosa, sendo utilizadas para lesões pouco exsudativas e para lesões com excesso de exsudato, respectivamente.

Para a análise das evidências, o demandante realizou uma pesquisa, na qual destacou três estudos. Porém, foram excluídos pela CONITEC por apresentarem baixa qualidade de evidências, uma vez que, um dos estudos apresentava uma

membrana diferente da tecnologia em questão, e os outros dois estudos por tratarem de séries de casos. Com base, nisso uma nova busca de evidências foi realizada pela CONITEC, para a qual foram incluídos apenas estudos relacionados a úlceras venosas, visto que para as demais lesões não foram encontrados estudo relevantes sobre o uso desta tecnologia. Sendo assim, cinco estudos foram adicionados para elaboração do parecer, e estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 – Características dos estudos sobre uso da membrana de celulose

Estudos	População	Comparação	Principais Avaliações
CAVALCANTI <i>et al</i> ; 2017	25 pacientes com úlceras venosas	Óleo de triglicerídeos	Intensidade da dor (VAS) < na intervenção (p<0,03) na 2ª reavaliação com interrupção do uso de analgésicos
ALVAREZ <i>et al</i> ; 2004	24 pacientes com úlceras venosas	Tratamento padrão + Bota de Unna	Patrocinado pela indústria; Perda de seguimento no grupo controle (n=5); Intensidade da dor (VAS) < na intervenção na 3ª reavaliação (p< 0,04)
DINI <i>et al</i> , 2013	46 pacientes com úlceras venosas	Espuma + Compressão	Melhoria da função de barreira da pele na intervenção no 7º dia (p< 0,001); Inflamação e eritema reduzidos (p<0,05)
SOLWAY <i>et al</i> ; 2010	51 idosos com lesões por rachadura na pele	Gaze Xeroform™, Tegaderm	A intensidade da dor (VAS) < na intervenção (p<0,05) na 2ª reavaliação
SOLWAY <i>et al</i> , 2011	34 pacientes com úlceras de pé diabético	Gaze Xeroform™	Não informado

Fonte: BRASIL, 2018c.

Com base nas novas evidências apresentadas, a análise custo-efetividade levou em consideração a utilização da membrana apenas para úlceras venosas de membros inferiores, comparando-a com o curativo padrão (sulfadiazina de prata) até

cicatrização completa. Com base nos cálculos, o tratamento das lesões com terapia padrão durante sete dias custaria R\$ 64,70 e com a membrana porosa seria de R\$ 63,49, considerando a troca de membrana uma vez por semana. Sendo assim, para avaliação do impacto orçamentário, uma avaliação da população estimada com úlcera venosa dos membros inferiores foi realizada e calculado os gastos num período de cinco anos. Desta forma, o valor estimado apresentou uma economia de R\$ 56.640.466,46 ao longo de 5 anos, a favor da incorporação da tecnologia Nexfill® para uso em úlceras venosas de perna frente a menor frequência de trocas do curativo (BRASIL, 2018c).

A recomendação inicial da secretaria executiva da CONITEC decidiu pela não incorporação da tecnologia no SUS, porém seguindo o protocolo, a matéria foi levada a consulta pública. Nesta consulta, foram adicionadas duas contribuições com embasamento em evidências clínicas, além das contribuições de experiências profissionais, de paciente e de empresas. As contribuições ressaltaram que os estudos de casos apresentados anteriormente sobre a utilização da membrana em queimaduras, mostraram-se eficientes, porém a comissão julgou as evidências como sendo de baixa qualidade. Além disso, mais questionamentos surgiram na consulta pública e a CONITEC julgou a membrana segura e eficaz em relação a cicatrização e a dor, porém, ainda assim, consideraram as evidências de baixa qualidade (BRASIL, 2018c).

Após a avaliação das contribuições, em dezembro de 2017, os membros da CONITEC em reunião, deliberaram por unanimidade não recomendar a criação do novo procedimento - Curativo de biocelulose para o tratamento de pacientes com lesões de pele e queimaduras de 2º grau, ferimentos com perda de pele e área doadoras de enxerto, utilizando a justificativa de que não houve argumentação suficiente para alterar a sua recomendação inicial e afirmando que os procedimentos curativos disponíveis pelo SUS contemplam o tratamento dessas lesões (BRASIL, 2018c).

Diante do exposto neste relatório, pode-se observar que a tecnologia é promissora, porém novos estudos devem ser realizados para mostrar a eficiências para queimaduras. Em relação a utilização da membrana de celulose para úlcera venosas, o estudo mostrou-se eficiente, sendo sugestiva sua incorporação. Uma vez que, pacientes com essas lesões sentem dor a cada curativo, não seria uma forma de melhorar o tratamento para esses pacientes?

Durante a análise do relatório, pode-se perceber que os pacientes com diabetes são mais propensos a ter essas úlceras e, sendo assim, a utilização dessa tecnologia que apresenta eficácia em relação as cicatrizações não seria uma boa alternativa? Pacientes diabéticos apresentam mais dificuldades na cicatrização de feridas e um maior tempo para cicatrização total, podendo chegar até a amputação dos membros inferiores, o que geraria mais gastos com o paciente, além da qualidade de vida que é imensamente prejudicada.

Acredita-se, que uma nova solicitação pedindo a incorporação dessa tecnologia para úlceras venosas pode ser feita, pois as evidências científicas mostraram resultados positivos, e um baixo custo-efetividade foi apresentado.

5. Conclusão

Observou-se que os relatórios apresentam inúmeras informações que favorecem a discussão sobre as tecnologias. Algumas argumentações são positivas e fáceis de compreender, como por exemplo a busca por evidências científicas. Outros argumentos geram dúvidas e são questionáveis, como por exemplo a falta de registro na ANVISA.

Sabe-se que a decisão de incorporação de tecnologia é difícil, pois levam em consideração os valores de gastos da saúde pública, e principalmente a saúde dos pacientes que necessitam desses medicamentos. Dessa forma, para uma probabilidade de incorporação da tecnologia, os demandantes devem elaborar relatórios com o máximo de informações possíveis e bem detalhadas. Além disso, devem seguir todos os requisitos impostos pela CONITEC, pois como observado em muitos relatórios avaliados e descritos ao longo do texto, são enviados com falta de informações relevantes, o que dificulta sua avaliação e, conseqüentemente, são negados.

Durante a avaliação dos relatórios, foi possível perceber que um fator muito importante para avaliação são as evidências científicas, que devem ser apresentadas com base em um maior número de estudos possíveis, sempre mostrando a efetividade do tratamento frente à doença em questão. Além disso, a relação entre custo e efetividade também é um importante fator, pois isso reflete diretamente no orçamento da união. Dessa forma, a incorporação de uma tecnologia com baixa efetividade e de elevado custo é totalmente inviável. Contudo, pode-se observar variações nas avaliações dos relatórios, desta forma, parece que os relatórios são avaliados por componentes diferentes da comissão, pois observa-se uma inconsistência nas avaliações.

Outro importante fator é a solicitação da tecnologia para patologias nas quais realmente se mostre eficiente, evitando aproveitar um mesmo relatório para mais de uma patologia, que muitas vezes nem respondem de forma eficiente ao tratamento proposto. Isso foi observado na última tecnologia descrita, a membrana de biocelulose, que se mostrou eficiente para o tratamento de úlceras venosas e arteriais, mas não para as demais lesões que foram reivindicadas. Além dessa tecnologia, outras também foram negadas pela CONITEC para incorporação ao SUS, que se

tratam do souvenaid[®], ácido fólico associado com vitamina E, belimumabe e o cloridrato de xilometazolina para o tratamento da doença de Alzheimer, distúrbios do tubo neural, lúpus eritematoso sistêmico, rinosinusite, respectivamente. Para a maioria desses casos, a justificativa de não incorporação é a falta de evidências clínico-científicas e/ou elevada razão entre custo e efetividade.

Com relação às tecnologias aceitas para incorporação, cita-se a rivastigmina adesivo transdérmico, omalizumabe e fórmula metabólica isenta de metionina para o tratamento de doença de Alzheimer, asma grave e homocistinúria clássica, respectivamente. Essas tecnologias apresentaram uma baixa relação entre custo e efetividade, além de apresentarem resultados convincentes de evidências clínicas e serem bem aceitos pela sociedade em consulta pública.

Acredita-se que grande parte da população não tem o conhecimento de como é o processo de pedido de incorporação de tecnologias junto a CONITEC, bem como são desinformadas de quais os medicamentos já estão disponíveis para obtenção no SUS. Além disto, fica a dúvida em relação aos demandantes internos (SCTIE e DAF), se eles têm o conhecimento de como é o processo de solicitação, uma vez que, foram observadas solicitações precárias de informações. Dessa forma, esse trabalho mostra-se importante, uma vez que traz uma visão crítica de como é uma avaliação da CONITEC para as tecnologias incorporadas. Além disso, foi possível salientar pontos positivos e negativos nos relatórios que foram selecionados para discussão. Além desses, muitos outros relatórios podem ser acessados no site da CONITEC, existindo um constante fluxo de pedidos de incorporação e exclusão de tecnologias.

Para o profissional de farmácia, essa avaliação de relatórios da CONITEC leva a contribuir para um melhor conhecimento sobre a necessidade de incorporação de novas tecnologias, a fim de atender as demandas impostas pela sociedade. Além disso, com o conhecimento adquirido sobre a elaboração de um relatório ideal, é possível desenvolver com maior facilidade documentos que solicitam a incorporação de novas tecnologias, bem como, pedidos de exclusão e/ou ampliação das tecnologias já disponíveis pelo SUS.

Referencias

- ALDUNATE, J. L. C. B.; ISAAC CESAR; DE L. P. R. S.; CARVALHO, V. F.; FERREIRA, M. C. **Úlceras venosas em membros inferiores**. Revista de Medicina de São Paulo. São Paulo. v. 89, n. 3, p. 158-163. 2010.
- ALHOSSAN, A. *et al.* **"Real-life" Effectiveness Studies of Omalizumab in Adult Patients with Severe Allergic Asthma: Meta-analysis**. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, v. 5, n. 5, p.1362-1370, 2017.
- ANCOCHEA, J. *et al.* **Profile of patients treated with omalizumab in routine clinical practice in Spain**. Allergologia et Immunopathologia, v. 42, n. 2, p. 102-108, 2014.
- ANDRADE, A.G; LIMA, C.F; ALBUQUERQUE, A.K.B. **Efeitos do laser terapêutico no processo de cicatrização das queimaduras: uma revisão bibliográfica**. Revista Brasileira de Queimaduras. Goiânia, vol. 9, n. 01, p.21-30, 2010.
- BENEVIDES, J. P. **Avaliação clínica de úlceras de perna em idosos**. Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste. Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, v. 13, n. 2, p. 300-308, 2012.
- BERSUSA, A. A. S.; LAGES, J. S. **Integridade da pele prejudicada: identificando e diferenciando uma úlcera arterial e uma venosa**. Monografia conclusão de curso. Revista ciência, cuidados e saúde. Maringá, v. 3, n. 1, p. 81-92, 2004.
- BORBA, H. H. *et al.* **Efficacy and safety of biologic therapies for systemic lupus erythematosus treatment: systematic review and meta-analysis**. BioDrugs. v. 28, n. 2, p. 211-28, 2013.
- BORGES, A. S. S.; CARVALHO, C. G.; MAGALHÃES, S. R. **Riscos associados ao uso irracional do descongestionante nasal: cloridrato de nafazolina**. Revista UNIABEU, v.12, n. 31, 13p., 2019.
- BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Disponível em: Conitec.gov.br. Acesso em: 26 de março de 2020b.
- BRASIL. Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Brasília, 2011b.
- BRASIL. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19.09.1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**. Brasília, 2011a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Rivastigmina via transdérmica (adesivo) para o tratamento de**

pacientes com demência leve e moderadamente grave do tipo Alzheimer.
Brasília, n. 224, 39 p., 2016b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Souvenaid® para melhora de memória em pacientes com Doença de Alzheimer na fase Leve.** Brasília, n. 118. 31p. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Omalizumabe para o tratamento de asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a um beta-2 agonista de longa ação.** Brasília, n. 499, 110p., 2019a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Omalizumabe para o tratamento de asma alérgica grave.** Brasília, n. 219, 110p., 2016c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Fórmula metabólica isenta de metionina para homocistinúria clássica.** Brasília, n. 448, 42p., 2019b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Ácido fólico 400mcg em associação a vitamina E 10 mg para prevenção de distúrbios do tubo neural relacionados à deficiência de ácido fólico em mulheres que estejam em idade fértil.** Brasília, n. 377, 54p., 2018a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Belimumabe para lúpus eritematoso sistêmico.** Brasília, n. 344, 33p., 2018b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Cloridrato de xilometazolina 1 mg/mL solução nasal para pacientes com rinosinusite aguda.** n. 307, 33p., 2017b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Membrana de Biocelulose no tratamento de: lesões cutâneas com perda de pele, úlceras venosas e arteriais, lesões por pressão, queimaduras de segundo grau e áreas doadoras de enxerto.** Brasília, n. 328, 36p., 2018c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Disponível em: saude.gov.br. Acesso em: 26 de março de 2020a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) - Doença de Alzheimer.** Brasília, n. 85, 39 p., 2017a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Entendendo a Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS: como se envolver.** Brasília, 34 p., 2016a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename**. Brasília. 217 p. 2020b.

CAETANO, R. *et al.* **Incorporação de novos medicamentos pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS, 2012 a junho de 2016**. *Ciência & Saúde Coletiva*. Rio de Janeiro, v. 22, n. 8, p. 2513-2525, 2017.

CASALE, T. B.; MARTIN, R. J. **Clinical Importance of Identifying Immunoglobulin E-Mediated Disease in patients With Asthma**. *Clinical Cornerstone*, v. 9, n. 3, p. 20-29, 2009.

CAVALCANTI, L.M. *et al.* **Efficacy of bacterial cellulose membrane for the treatment of lower limbs chronic varicose ulcers: a randomized and controlled trial**. *Revista do colégio brasileiro de cirurgiões*. v. 44, n. 1, p. 72-80, 2017.

DA SILVA, L. G. C.; CAMINHA, G. P.; FREITAS, P. F.; PIZZICHINI, M. M. M. **Presença de rinossinusite e qualidade de vida em escolares**. Trabalho de conclusão de curso. Universidade do Sul de Santa Catarina, Campus Pedra Branca, Santa Catarina, 20p., 2012.

DE CASTRO, L. DO N.; DE MELLO, M. M.; FERNANDES, W. S. **Avaliação da prática de automedicação com descongestionantes nasais por estudantes da área da saúde**. *Journal of the Health Science Institute*. v. 34, n. 3, 5p., 2016.

DE FALCO, A.; CUKIERMAN, D. S.; HAUSER-DAVIS, R. A.; REY, N. A. **Doença de alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento**. *Química Nova*. São Paulo, v. 39, n. 1, p. 63-80, 2016.

DE-REGIL, L. M.; FERNÁNDEZ-GAXIOLA, A. C.; DOWSWELL, T.; PEÑA-ROSAS, J. P. **Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects**. *Cochrane Database System Reviews*. n. 12, 2015.

DESCHILDRE, A. *et al.* **Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey**. *European Respiratory Journal*, v. 42, n. 5, p. 1224-33, 2013.

DINI, V *et al.* **Improvement of periulcer skin condition in venous leg ulcer patients: prospective, randomized, controlled, single-blinded clinical trial comparing a biosynthetic cellulose dressing with a foam dressing**. *Adv Skin Wound Care*. v. 26, n. 8, p.352-359, 2013.

DIRETRIZES BRASILEIRAS DE RINOSSINUSITES. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. São Paulo, v. 74, n. 2, p. 6-59, 2008.

ECCLES, R.; ERIKSSON, M.; GARREFFA, S.; CHEN S. C. **The nasal decongestant effect of xylometazoline in the common cold**. *American Journal Rhinology*. v. 22, n. 5, p. 491–496, 2008.

FREIRE, E. A. M.; SOUTO, L. M.; CICONELLI, R. M. **Medidas de avaliação em lúpus eritematoso sistêmico**. Revista Brasileira de Reumatologia. São Paulo, v. 51, n. 1, p. 70-80, 2011.

FUJIMORII, E. *et al.* **Prevalência e distribuição espacial de defeitos do tubo neural no Estado de São Paulo, Brasil, antes e após a fortificação de farinhas com ácido fólico**. Caderno Saúde Pública. Rio de Janeiro, v. 29 n.1, p.145-154, 2013.

GIBSON, P.G. *et al.* **Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma**. Cochrane Database Systematic of Reviews. v. 1, 82p., 2003.

GLOBAL INICIATIVE FOR ASTHMA. **Global strategy for asthma management and prevention (GINA)**. 2019. 22p. Disponível em: www.ginasthma.com. Acesso em: 23 de julho de 2020.

GRAF P. **Long-term use of oxy- and xylometazoline nasal sprays induces rebound swelling, tolerance, and nasal hyperreactivity**. Rhinology. v. 34, n. 1, p.9–13, 1996.

GRAF, P.; HALLÉN, H. **Effect on the nasal mucosa of long-term treatment with oxymetazoline, benzalkonium chloride, and placebo nasal sprays**. Laryngoscope. v. 106, n. 5, p. 605–609, 1996.

GRAF, P.; HALLÉN, H.; JUTO J. E. **Four-week use of oxymetazoline nasal spray (Nezeril) once daily at night induces rebound swelling and nasal hyperreactivity**. Acta Otolaryngology. v. 115, n. 1, p. 71–75, 1995.

GRIMALDI-BENSOUA, L. *et al.* **Does Omalizumab Make a Difference to the Real-life Treatment of Asthma Exacerbations? Results from a large cohort of patients with severe uncontrolled asthma**. Chest journal, v. 143, n. 2, p. 398–405, 2003.

HAHN, B. H. **Belimumab for systemic lupus erythematosus**. The New England Journal of Medicine. England, v. 368, p. 1528-1535, 2013.

HUMBERT, M. *et al.* **Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study**. European Respiratory Journal, v. 51, n. 5, 11p., 2018.

KANDALA, N. B. *et al.* **Belimumab: a technological advance for systemic lupus erythematosus patients? Report of a systematic review and meta-analysis**. BMJ Open. England, v. 3, n. 7, 12p., 2013.

LAFEUILLE, M.-H. *et al.* **Impact of omalizumab on emergency-department visits, hospitalizations, and corticosteroid use among patients with uncontrolled asthma**. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, v. 109, n. 1, p. 59–64, 2012.

LEÃO, C. E. G. *et al.* **Epidemiologia das queimaduras no estado de Minas Gerais.** Revista Brasileira de Cirurgia Plástica. São Paulo. v. 26, n. 4, p. 573-7, 2011.

LEITE, L. DE O.; COSTA, P. R. DE F.; MACHADO, M. E. P. DA C.; PITANGUEIRA, J. C. D. **Homocisteína e cisteína: marcadores de risco cardiovascular em adolescentes.** Adolescência e Saúde. Rio de Janeiro, v. 15, n. 4, p. 104-113, 2018.

LI, J. *et al.* **Omalizumab Improves Quality of Life and Asthma Control in Chinese Patients With Moderate to Severe Asthma: A Randomized Phase III Study.** Allergy, Asthma & Immunology Research, v. 8, n. 4, p.319–328, 2016.

LIM J. S.; LEE D. H. **Changes in bone mineral density and body composition of children with well-controlled homocystinuria caused by CBS deficiency.** Osteoporos International, n. 24, v. 9, p. 2535-2538, 2013.

LIMA, A. L. V. **Tratamento tópico de queimaduras e suas atualizações: uma revisão bibliográfica.** Trabalho de conclusão de curso. Faculdade de ciências gerenciais de manhuaçu. Minas Gerais. 19p, 2018.

LIMA, S. G. G.; BRITO, C.; ANDRADE, C. J. C. **O processo de incorporação de tecnologias em saúde no Brasil em uma perspectiva internacional.** Ciência & Saúde Coletiva. Rio de Janeiro, v. 24, n. 5, p. 1709-1722, 2019.

MACHADO, C. M. F. **Discrecionalidade técnica no âmbito das políticas públicas de saúde: deferência do poder judiciário às escolhas da Conitec.** Revista de Artigos Científicos dos alunos da Escola da Magistratura do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, v. 10, n.1, 2018.

MARCÃO, A. *et al.* **Rastreio neonatal da homocistinúria clássica revela uma elevada frequência da deficiência em MAT I/III na Península Ibérica.** Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Doenças raras. v. 7, n.5, 4p., 2016.

MICHEL, O. *et al.* **The value of Ems Mineral Salts in the treatment of rhinosinusitis in children.** International Journal Pediatric Otorhinolaryngology. v. 69, n. 10, p. 1359–1365, 2005.

MOLIMARD, M. *et al.* **Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data.** Respiratory Medicine, v. 104, n. 9, p. 1381-5, 2010.

NIVEN, R. *et al.* **Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study.** Respiratory Medicine, v. 102, n. 10, p. 1371-8, 2008.

NORMAN, G. *et al.* **Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation.** Health Technology Assessment, v. 17, n. 52, p. 1-342, 2013.

NOVELLI, F. *et al.* **Asthma control in severe asthmatics under treatment with omalizumab: a cross-sectional observational study in Italy.** *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, v. 31, p. 123-9, 2015.

OLIVEIRA, A. R. V.; NASCIMENTO, L. P. C. **Manual: asma.** Universidade Católica de Brasília. *Imunopatologia*. Brasília, 88 p., 2018.

OSCAR, M. A.; MAYANK, P.; JUANITA, B.; LEE, M. **Effectiveness of a Biocellulose Wound Dressing for the Treatment of Chronic Venous Leg Ulcers: Results of a Single Center Random.** *Wounds*. v. 16, n. 7, p. 224-233, 2004.

PACHECO, S. S.; BRAGA, C.; DE SOUZA, A. I.; FIGUEIROA, J. N. **Efeito da fortificação alimentar com ácido fólico na prevalência de defeitos do tubo neural.** *Revista Saúde Pública*. São Paulo, v. 43, n. 4, p. 565-571, 2009.

PAWANKAR, R.; CANONICA, G. W.; HOLGATE, S. T.; LOCKEY, R. F. **World Allergy Organization (WAO) White Book on Allergy.** Estados Unidos. 220p., 2011.

PEREIRA, A. L. G. *et al.* **Biomarcadores de maior relevância no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer.** Curso de Biomedicina. Universidade Cidade de São Paulo. São Paulo. Disponível em: <https://repositorio.cruzeirodosul.edu.br>. Acesso em: 08 de julho de 2020.

PILON, D. *et al.* **Asthma control, lung function, symptoms, and corticosteroid sparing after omalizumab initiation in patients with allergic asthma.** *Allergy Asthma Proc*, v. 39, n. 2, p.127-135, 2018.

PURCELL O. *et al.* **Growth patterns in the irish pyridoxine nonresponsive homocystinuria population and the influence of metabolic control and protein intake.** *Journal of Nutrition and Metabolism*. v. 2017, 7 p.,2017.

RODRIGO, G. J.; NEFFEN, H. **Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents.** *Pediatric, Allergy and Immunology*, v. 26, n. 6, p. 551-556, 2015.

SANTOS, L. M.; PEREIRA, P.; M. Z. **Efeito da fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural.** *Cadernos Saúde Pública*. Rio de Janeiro, v. 23, n. 1, p. 17-24, 2007.

SATO, E. I. *et al.* **Consenso brasileiro para o tratamento de lúpus eritomatoso sistêmico (LES).** *Revista Brasileira de Reumatologia*. São Paulo, v. 42, n. 6, 9 p., 2002.

SCHELTENS, P. *et al.* **Safety, compliance and the effects on memory of 48-week Souvenaid use in mild Alzheimer's Disease - Results from the Souvenir II and Open Label Extension Studies,em CTAD.** Monte Carlo, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Disponível em: sbpt.org.br/portal/t/Conitec. Acesso em: 24 de julho de 2020.

SOLWAY DR, CONSALTER M, LEVINSON DJ. **Microbial cellulose wound dressing in the treatment of skin tears in the frail elderly.** Wounds. v.22, n. 1, p. 17-19, 2010.

SOLWAY, D.R.; CLARK, W. A.; LEVINSON, D. J. **A parallel open-label trial to evaluate microbial cellulose wound dressing in the treatment of diabetic foot ulcers.** International Wound Journal. v. 8, n. 1, p. 69-73, 2011.

SOUZA, K. A. de O.; DE SOUZA, L. E. P. F.; LISBOA, E. **Ações judiciais e incorporação de medicamentos ao SUS: a atuação da Conitec.** Rio de Janeiro, v. 42, n. 119, p. 837-848, 2018.

SPOSATO, B. *et al.* **Can the response to Omalizumab be influenced by treatment duration? A real-life study.** Pulmonary Pharmacology and Therapeutics, v. 44, p. 38-45, 2017.

SUWANNAWONG, D. **Predicting bacteria causing acute bacterial rhinosinusitis by clinical features.** Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. v. 86, p. 281-286, 2020.

VASCONCELOS, J. DE M. B.; CALIRI, M. H. L. **Ações de enfermagem antes e após um protocolo de prevenção de lesões por pressão em terapia intensiva.** Escola Anna Nery. Revista de enfermagem. Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, 9p., 2017.

VISWANATHAN, M. *et al.* **Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: an updated evidence report and systematic review for the us preventive services task force.** JAMA. v. 317, n. 2, p. 190-203, 2017.

WEI, L.Q. *et al.* **Efficacy and safety of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis.** Clinical Therapeutics. v. 38, n. 5, p. 1134-40, 2016.

WIKLUND, L. *et al.* **The Efficacy of Oxymetazoline Administered with a Nasal Bellows Container and Combined with Oral Phenoxyethyl-penicillin in the Treatment of Acute Maxillary Sinusitis.** Acta Otolaryngology. v. 8, n. 114, p. 57-64, 1994.

WILSON, R. D. *et al.* **Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defects and other folic acid-sensitive congenital anomalies.** Journal of Obstetrics and Gynaecology. Canadá, v. 37, n. 6, p. 534-552, 2015.

WINBLAD, B. *et al.* **IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease.** Neurology. v. 69, n. 4, Supl. 1, 2007.

YAP S.; NAUGHTEN E. **Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency in Ireland: 25 years' experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control.** Journal of Inherited Metabolic Disease. v. 21, n. 7, p. 738-747, 1998.

YORGANCIOĞLU, A. *et al.* **Long-term omalizumab treatment: a multicenter, real-life, 5-year trial.** *International Archives of Allergy Immunology.* v. 17, p. 1-9, 2018.