

Dossiê CONITEC

Parecer Técnico Científico: Mesalazina Sachê para tratamento de Retocolite Ulcerativa

13 de Junho de 2022.

Ana Cecilia Moreira Chagas

Market Access Manager

Ana.chagas@ferring.com

+557198185-0746

Virgínia Brasil de Almeida

Medical Manager

Virginia.almeida@ferring.com

+551197086-2431

Maria Letícia Vasconcelos

Senior Product Manager

Leticia.vasconcelos@ferring.com

+551199441-8975

DOSSIÊ CONITEC

Parecer Técnico Científico:
Mesalazina Sachê para tratamento de Retocolite Ulcerativa

SÃO PAULO

JUNHO/2022

Ficha catalográfica

Chagas, Ana Cecília.

Parecer Técnico Científico: Pentasa Sachê para tratamento de Retocolite Ulcerativa/Ana Cecília Moreira Chagas, Nome completo do 1º autor, Maria Letícia Vasconcelos, Virgínia Almeida – São Paulo, 2022.

67 páginas

Parecer Técnico-Científico – Ferring Pharmaceuticals.

1. Mesalazina. 2. sachê. 3. Retocolite ulcerativa.

I. Vasconcelos, Maria Letícia. II. Almeida, Virgínia. III. Ferring Pharmaceuticals. IV. Parecer Técnico Científico: Pentasa Sachê para tratamento de Retocolite Ulcerativa

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação da RCU conforme área de acometimento-----	< 17 >
Tabela 2. Classificação da RCU quanto a gravidade do surto agudo (adaptado de Truelove & Witts) -<	< 18 >
Tabela 3. Recomendações da Diretriz sobre Retocolite Ulcerativa-----<	< 21 >
Tabela 4. Estratégia PICO para RSL sobre Mesalazina sachê para o tratamento de RCU idiopática (leve a moderada) em todas as extensões em terapia de indução da remissão -----<	< 28 >
Tabela 5. Estratégia PICO para RSL sobre Mesalazina sachê para o tratamento de RCU idiopática (leve a moderada) em todas as extensões em terapia de manutenção da remissão -----<	< 29 >
Tabela 6. Estratégia de busca -----<	< 31 >
Tabela 7. Características dos ensaios clínicos randomizados abertos incluídos na RSL-----<	< 37 >
Tabela 8. Características dos estudos observacionais incluídos na RSL-----<	< 38 >
Tabela 9. Resultados apresentados pelos ensaios clínicos randomizados abertos-----<	< 39 >
Tabela 10. Resultados apresentados pelos estudos observacionais-----<	< 40 >
Tabela 11. Ensaios clínicos registrados no clinicaltrials.gov com uso de mesalazina em pacientes com RCU-----<	< 41 >
Tabela 12. Avaliação de Risco de Viés dos estudos observacionais realizada através da ferramenta Newcastle Ottawa-----<	< 43 >
Tabela 13. Avaliação da qualidade da evidência através da ferramenta GRADE-----<	< 44 >
Tabela 14. Pergunta de Pesquisa da Avaliação Econômica-----<	< 48 >
Tabela 15. Medicamentos – Custo-----<	< 50 >
Tabela 16. Análise de custo minimização-----<	< 51 >
Tabela 17. Parâmetros utilizados na análise de impacto orçamentário-----<	< 53 >
Tabela 18. População elegível ao tratamento com mesalazina-----<	< 53 >
Tabela 19. Custos dos tratamentos avaliados-----<	< 54 >
Tabela 20. Taxa de difusão das tecnologias - Cenário base-----<	< 55 >
Tabela 21. Taxa de difusão das tecnologias - Cenário proposto-----<	< 55 >
Tabela 22. Impacto Orçamentário Ano a Ano - Estimativa epidemiológica-----<	< 55 >

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Proporção de pacientes com DII categorizado pelo sexo e idade-----	< 14 >
Figura 2. Taxas de incidência das DIIs no Brasil de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2020-----	< 15 >
Figura 3. Taxas de prevalência das DIIs no Brasil de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2020-----	< 16 >
Figura 4. Viabilidade e barreiras para implementar a abordagem do tratamento focado em metas--	< 19 >
Figura 5. Fluxograma de seleção dos estudos-----	< 34 >
Figura 6. Análise de Sensibilidade Determinística - mesalazina Sachê 2g vs. Mesalazina 500mg - Lib. Prol -----	< 52 >
Figura 7. Modelo de Impacto Orçamentário-----	< 54 >
Figura 8. Análise de sensibilidade do modelo de Impacto Orçamentário-----	< 56 >

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	8
FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	10
1. INTRODUÇÃO DO PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	13
1.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS.....	13
1.1.1 <i>Epidemiologia</i>	13
1.1.2 <i>Fisiopatologia</i>	16
1.1.3 <i>Diagnóstico</i>	17
1.2 ABORDAGEM TERAPÊUTICA	18
1.2.1 <i>Tratamento medicamentoso</i>	18
1.2.2 <i>Tratamento recomendado por diretriz nacional</i>	20
1.2.3 <i>Tratamento recomendado por diretrizes internacionais</i>	22
1.2.4 <i>Carga da Doença</i>	23
2. TECNOLOGIA AVALIADA	24
2.1 <i>Desenvolvimento da Mesalazina sachê grânulos de liberação prolongada</i>	24
2.1.1 <i>Disposição e disponibilidade local</i>	24
2.1.2 <i>Biotransformação</i>	24
2.1.3 <i>Absorção</i>	24
2.2 TECNOLOGIA COMPARADORA	25
2.3 VANTAGENS E DESVANTAGENS DA TECNOLOGIA AVALIADA EM RELAÇÃO ÀS TECNOLOGIAS UTILIZADAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS).....	26
2.4 NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS	27
3. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA	27
3.1 OBJETIVO DA REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA.....	27
3.2 METODOLOGIA.....	28
3.2.1 <i>Definindo a pergunta a ser respondida</i>	28
3.2.2 <i>Critérios de elegibilidade</i>	29
3.2.3 <i>Bases de dados utilizadas</i>	30
3.2.4 <i>Termos de busca propostos</i>	30
3.2.5 <i>Identificação dos estudos</i>	32
3.2.6 <i>Recuperação e Extração dos Dados</i>	32
3.2.7 <i>Análise de qualidade de estudo</i>	33
3.3 RESULTADOS	33
3.3.1 <i>Seleção dos estudos</i>	33
3.3.2 <i>Caracterização dos estudos incluídos</i>	34
3.3.3 <i>Síntese dos resultados dos desfechos avaliados</i>	35
3.3.4 <i>Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos</i>	42
3.3.5 <i>Avaliação da qualidade da evidência</i>	43
3.3.6 <i>Evidências Adicionais</i>	44
3.4 DISCUSSÃO	47
4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	48
4.1 PERGUNTA DE PESQUISA	48
4.2 COMPARADORES.....	49
4.2.1 <i>Mesalazina</i>	49

4.3	TIPO DE ANÁLISE ECONÔMICA	49
4.4	EFETIVIDADE	49
4.5	DADOS CLÍNICOS	49
4.6	MENSURAÇÃO E CUSTEIO DE RECURSOS	50
4.6.1	<i>Medicamentos</i>	50
4.6.2	<i>Eventos Adversos</i>	50
4.7	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE	51
4.8	RESULTADOS	51
4.8.1	<i>Análise de sensibilidade</i>	51
5.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (AIO)	52
5.1	OBJETIVO DO ESTUDO	52
5.2	PERSPECTIVA DA ANÁLISE	52
5.3	HORIZONTE TEMPORAL.....	53
5.4	POPULAÇÃO ELEGÍVEL	53
5.5	CUSTOS.....	54
5.6	CENÁRIOS AVALIADOS.....	54
5.7	RESULTADO DO CASO BASE	55
5.8	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	56
6.	CONCLUSÃO	56
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57

RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: Este documento apresenta duas perguntas referentes às PICOS. 1) Qual a eficácia e segurança do uso de mesalazina sachê para o tratamento via oral da RCU idiopática (leve a moderada) em todas as extensões em terapia de indução da remissão? 2) Qual a eficácia e segurança do uso de mesalazina sachê para o tratamento via oral da RCU idiopática (leve a moderada) em todas as extensões em terapia de manutenção da remissão?

População-alvo: Pacientes adultos (≥ 18 anos) com retocolite ulcerativa (RCU) idiopática (leve a moderada) em todas as extensões em terapia de indução e manutenção da remissão.

Tecnologia: Mesalazina (oral) Pentasa® Sachê.

Comparador: Mesalazina (demais apresentações orais).

Delineamento de estudos elegíveis: A revisão sistemática da literatura (RSL) deste documento contemplou os seguintes desenhos de estudos: Ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais de comparação direta entre mesalazina sachê e mesalazina comprimidos.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Foram elaboradas estratégias de busca direcionadas às perguntas de estudo com amplo escopo de exploração. As seguintes bases de dados foram utilizadas: MEDLINE: Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos e Banco de Dados Médico dos Institutos Nacionais de Saúde, utilizando a interface PubMed; LILACS: Banco de Dados de Ciências da Saúde da América Latina e Caribe; CENTRAL: Registro Central Cochrane de Ensaios Controlados; Virtual Health Library - Bireme - BVS; e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*).

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: As evidências apresentadas nesta RSL demonstram ausência de diferença estatisticamente significativa na eficácia e segurança entre as apresentações de grânulos e comprimidos, podendo concluir que ambas as apresentações têm mesma eficácia e são seguras. Evidências sobre adesão ao tratamento reportaram que a taxa de adesão para apresentação em grânulos foi significativamente maior do que comprimido após o período de 2-3 meses de uso da primeira tecnologia. Maior proporção de pacientes referira mais dificuldades em ingerir comprimidos e mais facilidade em ingerir grânulos, além de uma maior proporção de pacientes haver deixado de ingerir comprimidos devido a aceitabilidade. A qualidade de vida dos pacientes que consumiram grânulos foi significativamente melhor do que daqueles que faziam uso de comprimidos em todos os domínios (saúde física e mental, relações sociais e meio ambiente).

Qualidade da evidência: As evidências demonstradas neste dossiê apresentam algumas limitações, mas é importante salientar que a eficácia da mesalazina é sólida e já prevista no PCDT.

Avaliação econômica: Trata-se de um estudo farmacoeconômico de análise de minimização de custos (AMC) dos medicamentos equivalentes terapêuticos, conforme demonstrado na análise das evidências científicas. Nesta análise a mesalazina sachê (oral) – grânulos de liberação prolongada proporcionou uma economia anual no tratamento de pacientes com RCU de -R\$ 2.650,18, quando comparada com mesalazina comprimido oral, também de liberação prolongada de 500 mg.

Impacto orçamentário: Para a distribuição dos pacientes em cada braço de tratamento, adotou-se a mesma taxa de adoção da base de dados IQVIA- NRC mesalazina oral MAT 03/2022, relativo ao ano de 2023 para o cenário base. Considerando a estimativa epidemiológica, a análise de impacto orçamentário apresentou uma economia com a incorporação da mesalazina sachê no SUS de R\$ 53,5 milhões em cinco anos.

FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Tipo: medicamento

Tecnologia: mesalazina grânulos de liberação prolongada

Nome comercial: Pentasa® Sachê

A mesalazina é quimicamente denominada como ácido 5-amino salicílico ou 5-ASA. O exato mecanismo de ação da mesalazina ainda é desconhecido, embora pareça que ela deva estar presente em uma certa concentração no local de inflamação, sofrendo transformação em acetil 5-ASA. Baseado nos resultados clínicos, o valor terapêutico da mesalazina após a dose oral, parece ocorrer devido ao efeito local no tecido intestinal inflamado ao invés do efeito sistêmico. A atividade terapêutica da mesalazina depende do contato local da mesalazina com a área inflamada da mucosa intestinal. A mesalazina é continuamente liberada na forma oral a partir dos grânulos de liberação prolongada (Pentasa® Sachê) no trato gastrointestinal em quaisquer condições de pH intestinal e mesmo na presença de diarreia (1).

Mesalazina 2 g na formulação de grânulos de liberação prolongada na forma farmacêutica de sachê e em dose única diária para o tratamento da retocolite ulcerativa é uma apresentação alternativa do medicamento já incorporado em forma de comprimidos. Atualmente, o Ministério da Saúde fornece o medicamento (mesalazina de liberação prolongada) na apresentação de 0,5 g em comprimidos aos pacientes diagnosticados com retocolite ulcerativa na rede pública de saúde. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (2), o medicamento deve ser administrado de três a quatro vezes por dia durante a indução e a manutenção da remissão (1).

Apresentações: sachê de 1 g com grânulos de liberação prolongada contendo mesalazina 1000 mg; sachê de 2 g com grânulos de liberação prolongada contendo mesalazina 2000 mg.

Detentor do registro: No Brasil, Pentasa possui Reg. M.S.: 1.2876.0002 com as seguintes apresentações:

- Pentasa® Sachê 1 g e 2 g Grânulos de Liberação Prolongada: Fabricado por: Ferring International Center S.A. (Suíça).
- Pentasa® Comprimido de Liberação Prolongada 500 mg: Fabricado por: Ferring International Center S.A. (Suíça).
- Pentasa® Supositório 1 g: Fabricado por: Pharbil Pharma GmbH Reichenberger Str (Alemanha). ou por Ferring International Center S.A. (Suíça).

- Pentasa® Enema 10 mg/ml: Fabricado por: Ferring AS (República Tcheca).

- Pentasa® Sachê - Grânulos de Liberação Prolongada, Pentasa® Comprimido de Liberação Prolongada, Pentasa® Supositório e Pentasa® Enema: Importado e distribuído por: Laboratórios Ferring Ltda.

Fabricante: Laboratório Ferring Ltda.

Indicações aprovadas na ANVISA: Retocolite ulcerativa.

Indicação proposta: Retocolite ulcerativa (indução e manutenção da remissão)

Posologia e forma de administração: Adultos (pacientes acima de 18 anos de idade),

Tratamento agudo: Dose individual de até 4 g por dia, a ser tomada uma vez ao dia (4 sachês de 1 g ou 2 sachês de 2 g) ao mesmo tempo pela manhã; ou em dose dividida duas vezes ao dia (2 sachês de 1 g ou 1 sachê de 2 g) tomados pela manhã e à noite (1).

Tratamento de manutenção: Dose recomendada de 2 g uma vez ao dia (2 sachês de 1 g ou 1 sachê de 2 g) (1).

Patente: Pentasa® sachê apresenta patente com referência P2517BR00, número BR112012014935-0, disponibilizada em 15 de dezembro de 2010 e válida até 21 de dezembro de 2021, sob o título “GRANULES FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS, METHODS AND APPARATUS FOR THEIR PRODUCTION”.

Contraindicação: Pentasa® sachê está contraindicado em casos de hipersensibilidade à mesalazina ou aos salicilatos (ácido acetilsalicílico - AAS) ou a qualquer componente da formulação, nos casos de doença renal ou hepática sérias. Pentasa® sachê é contraindicado para menores de 18 anos de idade (1).

Precauções: Pacientes alérgicos à sulfassalazina devem ter cautela ao utilizar mesalazina. Podem ocorrer reações adversas cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), em associação ao tratamento com mesalazina.

Em caso de reações de intolerância aguda, como cólicas abdominais, dor abdominal aguda, febre, dor de cabeça severa e/ou o primeiro aparecimento de sinais e sintomas de reações cutâneas graves, como erupção cutânea, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade, a terapia deve ser descontinuada imediatamente (1).

Reações de hipersensibilidade cardíaca induzidas por mesalazina (mio e pericardites) e discrasias sanguíneas sérias têm sido raramente relatadas com mesalazina. O produto deve ser utilizado com cautela

em pacientes com problemas nos rins e no fígado (função hepática e renal prejudicadas). Antes e durante o tratamento, pacientes com a função hepática prejudicada devem realizar exames para verificar os parâmetros de função hepática, como avaliações de AST e ALT. Não é recomendado o uso do produto em pacientes com insuficiência renal. Os pacientes devem monitorar a função renal através de exames periódicos (por exemplo, avaliações de creatinina sérica), especialmente durante a fase inicial do tratamento. A capacidade urinária deve ser monitorada antes e durante o tratamento a pedido do médico. Em pacientes que desenvolveram disfunção renal durante o tratamento, deve-se suspeitar de nefrotoxicidade induzida pela mesalazina. Deve-se aumentar a frequência do monitoramento da função renal, caso o produto seja utilizado concomitantemente com outros agentes nefrotóxicos. O produto deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de úlcera gástrica e duodenal. Pacientes com doenças pulmonares, em particular asma, devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento. Reações de hipersensibilidade cardíaca induzidas por mesalazina (mio e pericardites) e alterações sanguíneas sérias têm sido raramente relatadas com mesalazina. É recomendado realizar a contagem de células sanguíneas tanto no início quanto durante o tratamento a critério do médico (1).

Riscos associados: Gravidez e lactação - deve ser utilizado com cautela durante a gravidez e amamentação, portanto o médico deve avaliar o risco/benefício da utilização do produto. A própria doença intestinal pode aumentar o risco de ocorrer um parto prematuro. Desordens sanguíneas (pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia) foram relatadas em recém-nascidos de mães tratadas com Pentasa®. Em apenas um caso após o uso por longo período de altas doses de mesalazina (2 – 4 g oral) durante a gravidez, foi relatada a falência renal em um neonato. Reações de hipersensibilidade como diarreia na criança não podem ser excluídas. Se a criança desenvolver diarreia, a amamentação deve ser descontinuada. **Efeito na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas** - O tratamento com Pentasa® não parece ter efeito na capacidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas (1).

Efeitos adversos: diarreia, náusea, dor abdominal, dor de cabeça, vômitos e eczema. Reações de hipersensibilidade e febre podem ocorrer ocasionalmente (1).

1. INTRODUÇÃO DO PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

A retocolite ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal crônica que afeta o intestino grosso (reto e cólon). É caracterizada por uma inflamação da mucosa intestinal sem causa definida e que afeta, em sua maioria, adultos jovens (3). Acredita-se que exista um componente genético aliado a fatores ambientais, tais como dieta, estilo de vida, composição da microbiota intestinal e condições sanitárias, que fazem com que o sistema imune desencadeie a inflamação (4).

As pessoas acometidas por esse tipo de doença podem apresentar como sintomas dor abdominal, diarreia crônica, urgência evacuatória e fezes com sangue. As manifestações mais graves incluem sintomas sistêmicos como febre, anemia e perda de peso. Pode também acometer outros órgãos como olhos, articulações, vias biliares, fígado e pele, de forma a desencadear algumas das manifestações extra intestinais, que incluem a arite, uveíte, úlceras orais e colangite esclerosante primária (5). O diagnóstico é feito por exclusão e geralmente é necessário um exame de colonoscopia (6,7).

É importante salientar que a maioria dos pacientes com RCU apresentam um curso leve a moderado da doença caracterizado por períodos de atividade e remissão.

Não existe cura para a RCU, porém existe tratamento, que tem como objetivos principais a remissão dos sintomas e cicatrização da mucosa inflamada. Esse controle é importante uma vez que existem possíveis complicações para o não tratamento, dentre elas: sangramento grave, perfuração do cólon, desidratação, perda óssea (osteoporose), inflamação da pele, articulações e olhos, aumento do risco para câncer de cólon, colectomia, megacólon tóxico e aumento do risco de trombozes arteriais e venosas (8).

1.1 Aspectos Clínicos e Epidemiológicos

1.1.1 Epidemiologia

Dentre as doenças inflamatórias intestinais (DII), a RCU é a mais comum. É prevalente em todo o mundo afetando 0,3% da população mundial. Nos Estados Unidos e Europa, estima-se uma prevalência de 90 a 505 casos por 100.000 habitantes (9). A incidência de RCU é mais comum em países industrializados, como América do Norte e Europa Ocidental. A incidência global é de 1,2 a 20,3 casos por 100.000 habitantes por ano com uma prevalência de 7,6 a 245 por 100.000 por ano (10). Existe, porém, um aumento significativo ocorrendo em países em desenvolvimento, nos quais a carga da doença se torna

cada vez maior. Na América Latina, foi descrito que a incidência dessa doença tem crescido nas últimas décadas apresentando taxas de 4,3 a 5,3 por 100.000 habitantes (11).

Dados epidemiológicos de uma revisão sistemática sobre a prevalência mundial mostrou que no Brasil houve um aumento de 14,9% (10,4 para 19,6) para RCU no período de 1988 para 2012 (12). Esse mesmo estudo constatou que existe uma mudança na epidemiologia da doença e que, apesar de estar estabilizada no mundo ocidental, ainda representa uma alta prevalência nessas regiões. Além disso, destaca que existe um aumento substancial nos países em desenvolvimento e que o pico da incidência ainda não aconteceu, o que exigirá desses países soluções para o enfrentamento da doença (12).

No Brasil, um estudo de Minas Gerais no período de 1999 a 2014 demonstrou uma prevalência estimada de RCU de 15,06/100.000 habitantes com uma razão de incidência feminina e masculina 1,7 e predomínio em pessoas de meia-idade, casadas e de cor branca (13).

Recentemente, um estudo populacional de prevalência e incidência conduzido com 212.026 pacientes com DII (RCU: n=140.705; DC [Doença de Crohn]: n=92.326) utilizando dados do DATASUS também identificou uma maior proporção de mulheres do que homens, além da idade no início do tratamento no sistema de saúde semelhante aos países desenvolvidos (Figura 1) (14).

Figura 1. Proporção de pacientes com DII categorizado pelo sexo e idade.

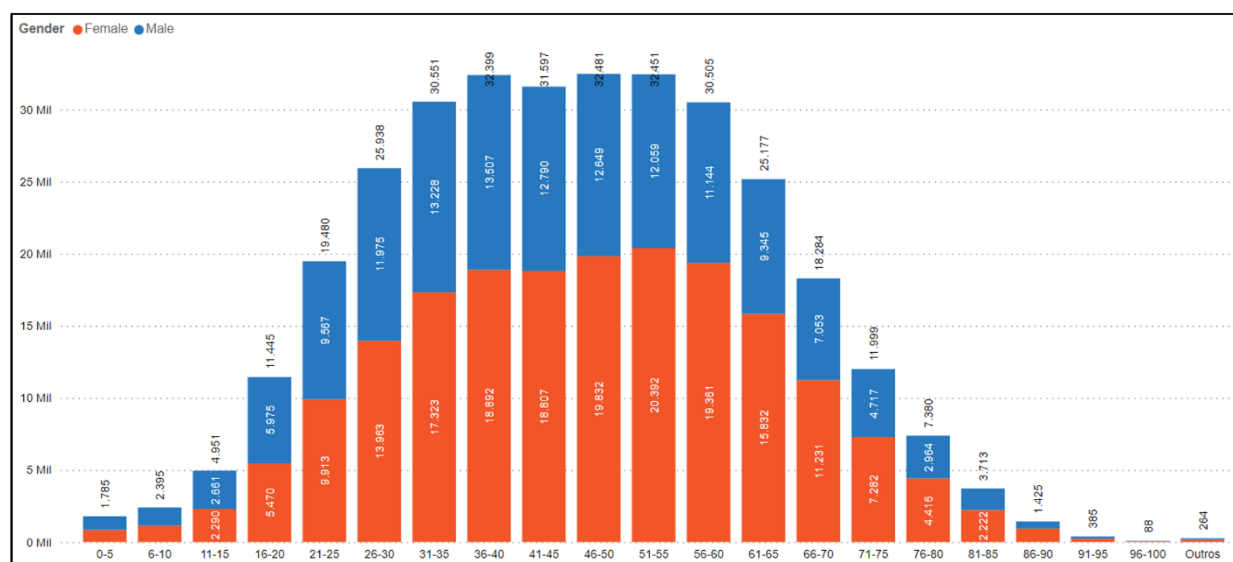


Figura retirada do estudo de Quaresma et al., 2021 (14)

As taxas de incidência estimadas de DIIs foram 9,41 por 100.000 em 2012 e 9,57 por 100.000 em 2020; especificamente para RCU, observou-se que a incidência aumentou de 5,69 por 100.000 para 6,89 por 100.000 ($p < 0,001$) no mesmo período (Figura 2) (14).

Figura 2. Taxas de incidência das DIIs no Brasil de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2020.

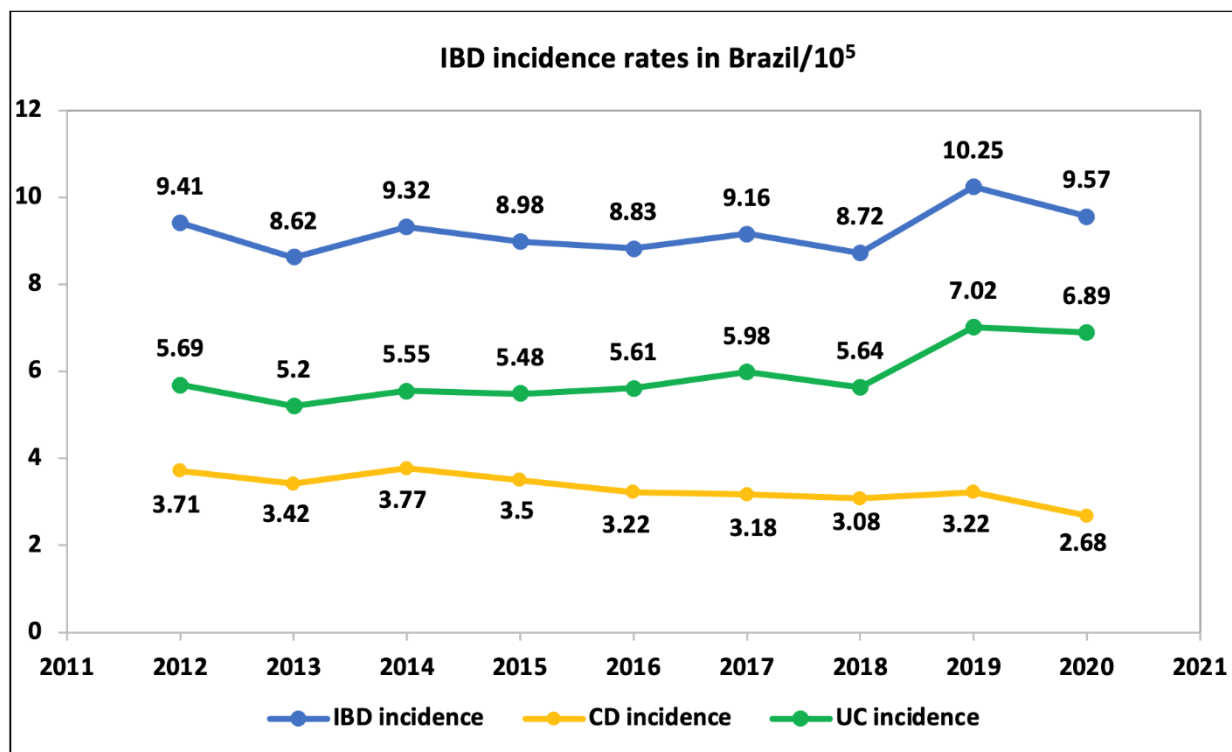


Figura retirada do estudo de Quaresma et al., 2021 (14). IBD: doença inflamatória intestinal; CD: doença de Crohn; UC: retocolite ulcerativa.

As taxas de prevalência estimadas de DIIs aumentaram significativamente de 30,01 por 100.000 em 2012 para 100,13 por 100.000 em 2020 ($p < 0,001$). Para RCU, essa taxa aumentou de 17,4 por 100.000 para 66,45 por 100.000 ($p < 0,001$) no mesmo período (Figura 3). Este aumento significativo na prevalência de RCU demonstra a necessidade do estabelecimento de estratégias imediatas por parte dos gestores de saúde pública no Brasil de forma a minimizar os impactos advindos dessa doença. A demora no diagnóstico, o atraso no início do tratamento e a não realização de terapia adequada aumenta os custos com a doença e com as demandas judiciais, onerando substancialmente os cofres públicos, reduzindo a qualidade e expectativa de vida da população acometida, com significativo impacto social e profissional (14).

Figura 3. Taxas de prevalência das DIIs no Brasil Janeiro de 2012 a Dezembro de 2020.

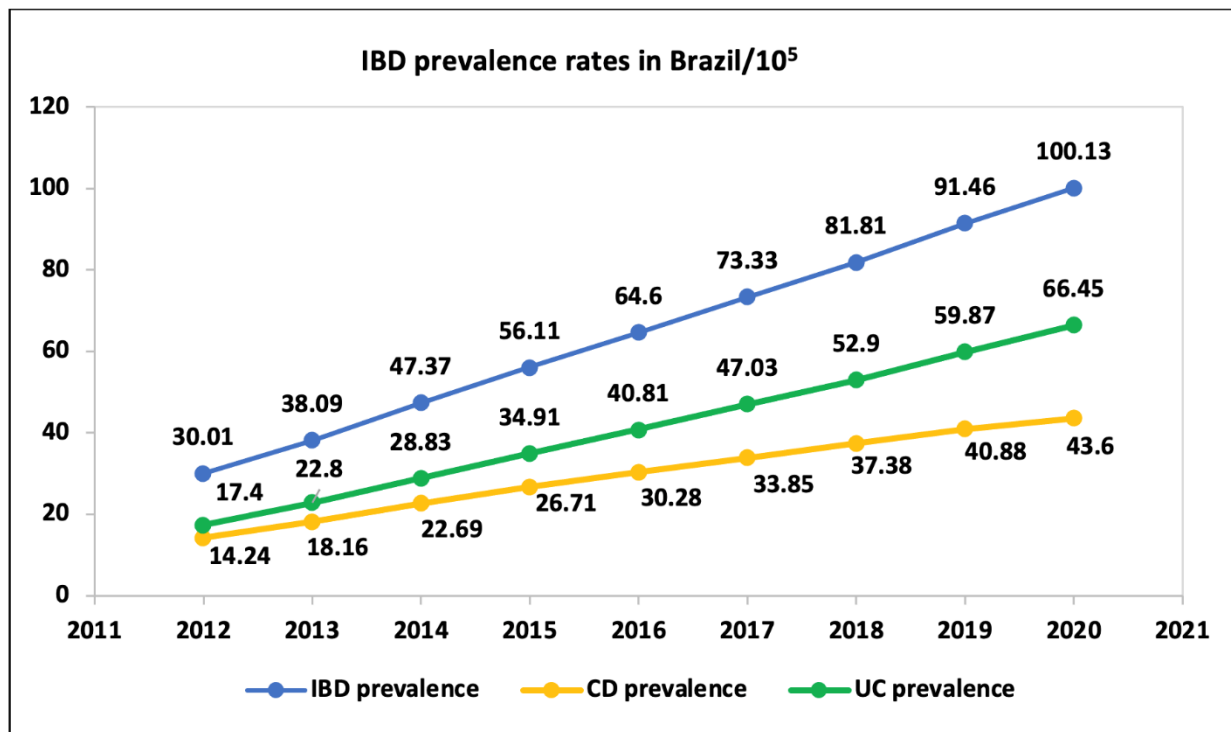


Figura retirada do estudo de Quaresma et al., 2021 (14). IBD: doença inflamatória intestinal; CD: doença de Crohn; UC: retocolite ulcerativa.

1.1.2 Fisiopatologia

O intestino grosso, parte final do trato gastrointestinal, é composto pelo ceco, cólon e reto. Além da reabsorção de água, o intestino grosso é responsável pela finalização da digestão e acúmulo de resíduos do processo digestório em forma de fezes. A mucosa intestinal é uma barreira semipermeável que permite a absorção de nutrientes e ajuda na proteção contra microrganismos, estando relacionada ao sistema imune. Essa proteção pode ser comprometida quando existe um dano estrutural da mucosa ou quando existe uma mudança dos componentes reguladores (15).

A RCU é uma patologia de causa complexa e multifatorial, caracterizada por distúrbios imunomediados do trato gastrointestinal que acarreta inflamação crônica recorrente. Essa inflamação pode acontecer devido a um defeito em promover adequadamente a proteção do intestino pela mucosa.

De acordo com estudos recentes, a imunidade da mucosa na patogênese da RCU está ligada a respostas de células T, mais especificamente à resposta de Th2 não convencional (16).

1.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico da RCU é realizado a partir da história clínica do paciente e exames complementares. Na avaliação clínica, costuma-se encontrar um histórico de diarreia sanguinolenta persistente, urgência fecal, tenesmo e dor abdominal intensa recidivante, com períodos de maior e menor intensidade (17). Para comprovação diagnóstica, o principal exame é a colonoscopia com biópsia da mucosa intestinal. O padrão geralmente observado na colonoscopia é uma inflamação contínua da mucosa intestinal a partir do reto, podendo acometer todo o intestino grosso, seguindo um padrão simétrico, contínuo e circunferencial. Úlceras, erosões e friabilidade da mucosa são típicas podendo aparecer pseudopólipos em áreas em cicatrização (18,19). A histopatologia pode evidenciar a distorção da arquitetura, abscessos de cripta, erosões, ulcerações e infiltrado inflamatório crônico com a presença de neutrófilos e necrose (20). A análise das fezes ajuda a excluir etiologias infecciosas ou parasitárias e a apontar para uma causa inflamatória, nos casos de aumento da calprotectina fecal (21).

Em relação à apresentação, os pacientes podem ser classificados conforme a localização e extensão da doença ao longo do intestino grosso (Tabela 1) (22).

Tabela 1. Classificação da RCU conforme área de acometimento.

Classificação	Área	Descrição
E1	Proctite	Envolvimento limitado ao reto (extensão proximal da inflamação é distal à junção reto-sigmoide).
E2	Colite esquerda	Envolvimento limitado à porção do cólon distal à flexura esplênica (análoga à colite "distal").
E3	Colite extensa	Envolvimento se estende proximal à flexura esplênica, incluindo pancolite.

Adaptado de Silverberg *et al.*, 2005 (20).

Exames complementares são utilizados para auxiliar no diagnóstico diferencial e para avaliar a atividade inflamatória da doença, permitindo a indicação do tratamento mais adequado e o seguimento a longo prazo. Exames laboratoriais como a proteína C reativa (PCR) e a calprotectina fecal auxiliam na mensuração da atividade inflamatória e exames de imagem, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética do abdômen, dão suporte ao diagnóstico de complicações agudas e crônicas (23).

A classificação de Truelove Witts, que define a atividade da doença segundo a combinação de sinais e sintomas clínicos e exames laboratoriais, pode ser utilizada para o estadiamento do paciente (Tabela 2)(24).

Tabela 2. Classificação da RCU quanto a gravidade do surto agudo (adaptado de Truelove & Witts)(25).

	Leve	Moderada	Grave
1. Número de evacuações com sangue/dia	<4	≥4	≥6 e
2. Pulso (bpm)	<90 bpm	≤90	>90 ou
3. Temperatura (°C)	<37,5	≤37,8	>37,8 ou
4. Hemoglobina (g/dL)	>11,5	≥10,5	<10,5 ou
5. VHS (mm/primeira hora)	<20	≤30	>30 ou
6. PCR (mg/L)	Normal	≤30	>30

Adaptado da Diretriz sobre Retocolite Ulcerativa do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB) (25). VHS: Velocidade hemossedimentação; bpm: batidas por minuto; PCR: proteína C reativa.

Apesar de toda a semiologia, em aproximadamente 10% dos pacientes, o diagnóstico diferencial para RCU não é possível na fase inicial da apresentação, já que a doença pode ser confundida com a doença de Crohn (DC)(26).

A classificação da extensão e atividade inflamatória da RCU é fundamental para a indicação terapêutica mais adequada. A remissão da doença por longos períodos dificilmente é mantida sem o tratamento adequado (apenas 20% dos pacientes têm os sintomas sob controle em dois anos, sem tratamento apropriado)(27).

1.2 Abordagem terapêutica

1.2.1 Tratamento medicamentoso

Os conceitos de bem-estar relacionados à saúde têm uma correlação modesta com os marcadores de atividade da doença. Apoiando a noção de que “o paciente está no centro”, os domínios de bem-estar devem, portanto, ser avaliados com frequência durante o curso da doença, independentemente de marcadores objetivos de inflamação, mesmo quando não considerados alvos formais do tratamento (28). De acordo com Consenso STRIDE-II (28), o tratamento das DIIs em longo prazo visa assegurar a ausência de incapacidade e restaurar da qualidade de vida dos pacientes. No caso desta meta não ser alcançada, é recomendado mudar o tratamento. Na figura 4 demonstra-se a viabilidade e barreiras à implementação de uma abordagem “alvo de tratamento”, do inglês “*Treat to Target*”. Nesta figura, as metas são colocadas

em uma escala que leva em conta a facilidade de implementação como meta de tratamento (eixo x) e o impacto percebido da meta de tratamento no resultado da doença (eixo y). O quadrante 1 contém metas que são difíceis de implementar, mas têm alto impacto percebido pelas partes interessadas, o quadrante 2 contém metas que são fáceis de implementar e têm alto impacto percebido, o quadrante 3 contém metas que são difíceis de implementar e têm baixo impacto percebido e, finalmente, o quadrante 4 contém metas que são fáceis de implementar e têm baixo impacto percebido. Cada parte interessada exigirá diferentes níveis de evidência e educação para adotar com sucesso a abordagem de alvo de tratamento proposta pelo Consenso STRIDE-II. As barreiras à implementação estão resumidas em cada matriz (26,28).

Figura 4. Viabilidade e barreiras para implementar a abordagem do tratamento focado em metas (26).

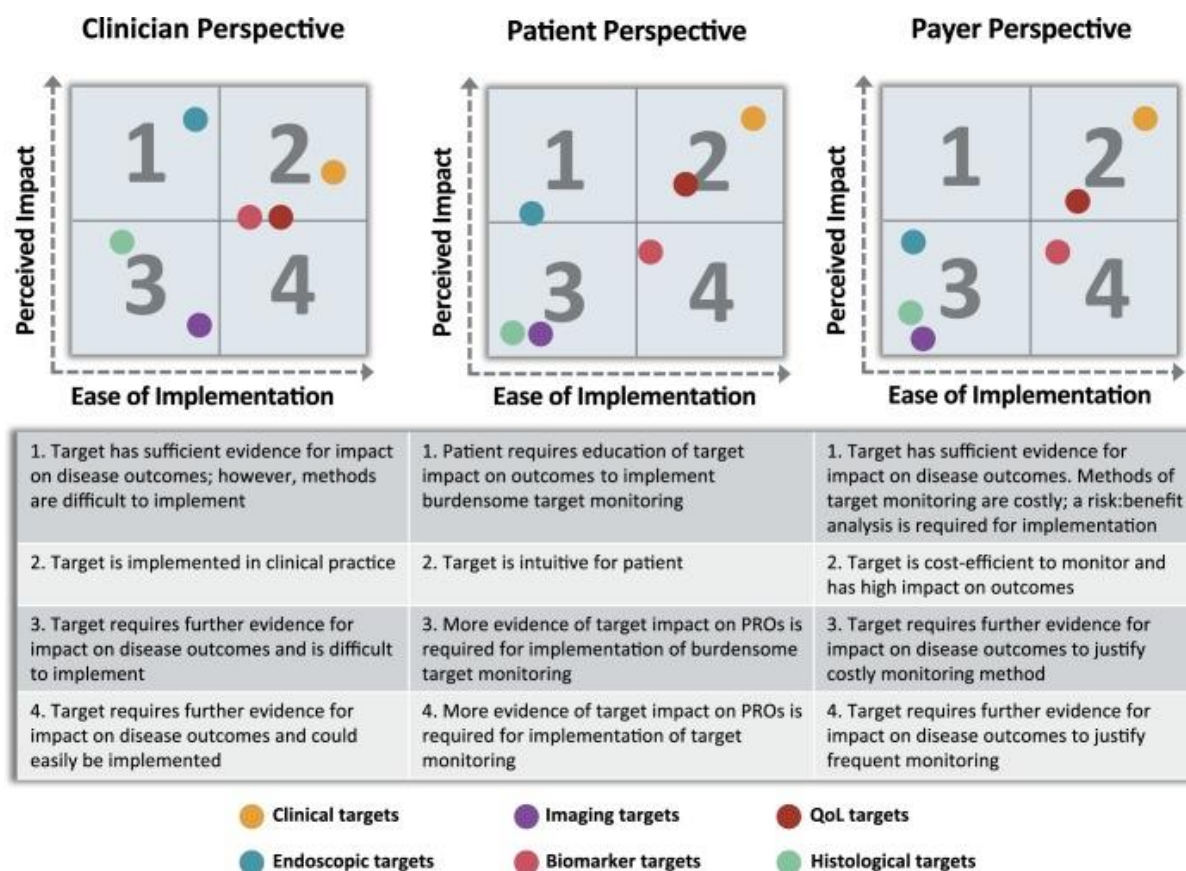


Figura retirada do estudo de Ungaro et al., 2019 (26). PROs: desfechos reportados pelos pacientes; QoL: Qualidade de vida.

Atualmente, o tratamento medicamentoso da RCU é baseado na gravidade dos sintomas. Ele pode compreender o uso de aminossalicilatos (5-ASAs) orais e por via retal, corticosteroides, imunomoduladores e terapias imunobiológicas (9). O objetivo é tratar a doença na fase aguda e manter a remissão o maior tempo possível, no sentido de melhorar os sintomas apresentados pelos pacientes juntamente com a cicatrização da mucosa intestinal afetada.

No que concerne o tratamento das manifestações leves e moderadas, o uso de 5-ASAs orais e tópicos é considerado primeira linha, independente da porção do intestino afetada. Eles são capazes de induzir a remissão em 50 a 70% dos pacientes (27). Dentre os 5-ASA, a mesalazina está estabelecida como a droga mais bem tolerada por via oral ou tópica e é considerada padrão para a indução e manutenção da remissão de pacientes que apresentam a forma leve a moderada da doença (26).

Para aqueles pacientes que não respondem à terapia convencional, apresentam eventos adversos (EAs) graves ou apresentam progressão da atividade inflamatória da doença, são introduzidos corticoides por via oral ou retal (21,29). É importante salientar que quando necessário, os corticoides aumentam o perfil de EAs associados, destacando-se a supressão adrenal, hiperglicemia, hiperlipidemia, retenção de sódio e líquidos, alcalose metabólica, hipocalemia e infecções, além do aparecimento de estrias e fácies cushingóide (27,30).

Além da sua eficácia na indução da remissão, os medicamentos 5-ASA também demonstraram ser eficazes na manutenção da remissão, e os pacientes que alcançam a remissão com 5-ASA devem continuar com a mesma medicação. Com relação ao uso de corticoides, os mesmos não devem ser usados para manutenção da remissão devido à falta de eficácia a longo prazo e risco de efeitos colaterais. Se a remissão for alcançada com o uso de corticosteroides, o 5-ASA pode ser considerado para manutenção em pacientes com surto leve que foram diagnosticados recentemente ou que não receberam 5-ASA. No entanto, pacientes com fatores de mau prognóstico (idade jovem de início da doença, colite extensa, ulcerações profundas), que necessitam de dois ou mais ciclos de esteroides em um ano ou são incapazes de reduzir efetivamente os esteroides, devem intensificar a terapia e iniciar o tratamento com drogas como tiopurinas ou drogas imunobiológicas (31).

1.2.2 Tratamento recomendado por diretriz nacional

De acordo com a recomendação feita pela Diretriz Brasileira de Retocolite Ulcerativa, o uso de mesalazina tem evidência de qualidade alta na indução de remissão de colite esquerda e colite distal além

de estar associada a menos eventos adversos quando comparada com a sulfassalazina (25). As recomendações podem ser vistas na Tabela 3.

Tabela 3. Recomendações da Diretriz sobre Retocolite Ulcerativa.

	Recomendações
Indução de Remissão	A terapia de primeira linha para colite esquerda com atividade leve-moderada é a combinação de mesalazina (5-ASA) oral e tópica. Dosagem diária superior a 2 g/dia é eficaz e segura na indução da remissão em pacientes com retocolite ulcerativa de leve a moderada. Pacientes com doença de atividade moderada podem se beneficiar com dose inicial igual ou superior a 4 g/dia. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA
	Na colite distal (margem distal menor que 60 cm da borda anal), o uso do 5-ASA por via retal (supositórios 500 mg/dia e 1000 mg/dia no caso de proctite ou enema de 1–3 g/dia nas formas de colite distal) é superior ao de corticosteroide por via retal na indução da melhora sintomática e da remissão. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA
	Não há diferença ao se comparar dose única diária com esquema convencional na falha da indução da remissão e na taxa de eventos adversos. Não há diferença na falha de indução da remissão nem em eventos adversos, comparando as várias formulações de 5-ASA. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA
	O uso de 5-ASA (mesalazina) se comparado ao da sulfassalazina não tem diferença significativa quanto à falha de indução de remissão global ou clínica. Porém, a mesalazina associa-se a menos eventos adversos. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA
Manutenção de Remissão	A sulfassalazina é superior ao 5-ASA na manutenção da remissão. No entanto, excluindo-se os trabalhos com a olsalazina — não disponível no Brasil — e incluindo-se somente os trabalhos com avaliação de 12 meses, a sulfassalazina é tão eficaz quanto o 5-ASA. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA
	Não há diferença na eficácia ou aderência ao tratamento entre uma tomada (dose total única) diária ou esquema convencional de 5-ASA. No entanto, os pacientes, na maioria das vezes, preferem regimes de dosagem que exigem o uso de medicamentos menos vezes por dia. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA
	Na comparação das várias formulações de 5-ASA oral, não há diferença na taxa de recidiva e no número de eventos adversos. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA
	Doses superiores ou iguais a 2 g/dia de derivados de 5-ASA na prevenção de recidiva em pacientes com RCU quiescente são mais eficazes que doses inferiores a 2 g/dia. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

Retirado da Diretriz sobre Retocolite Ulcerativa Brasileira (25)

Além da Diretriz sobre Retocolite Ulcerativa do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB) (25), o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (PCDT) para RCU (2), de 2021, recomenda o uso de mesalazina nas seguintes apresentações e dosagens:

comprimidos de 400, 500 e 800 mg; supositórios de 250, 500 e 1.000 mg; e enemas de 1 e 3 g. Os esquemas de administração preconizados são:

- Mesalazina supositório (250, 500 ou 1.000 mg): Aplicar 1 supositório à noite, ao deitar-se. Pode-se utilizar 2 vezes ao dia em casos selecionados.
- Mesalazina oral: 2 g a 4,8 g ao dia, divididas em 2 ou 3 vezes ao dia (de 12/12h ou de 8/8h).
- Enemas de mesalazina: 1 ou 3 g/dia.

1.2.3 Tratamento recomendado por diretrizes internacionais

As Diretrizes de Prática Clínica da *American Gastroenterology Association* (AGA) sobre o tratamento da RCU leve a moderada recomendam (32):

- 1) Em pacientes com RCU extensa leve a moderada, recomenda-se o uso de dose padrão de mesalazina (2-3 g/d) ou 5-ASA diazo-ligado em vez de mesalazina em baixa dose, sulfassalazina ou nenhum tratamento.
- 2) Em pacientes com RCU extensa leve a moderada, sugere-se a adição de mesalazina retal ao 5-ASA oral.
- 3) Em pacientes com RCU leve a moderada com resposta subótima à dose padrão de mesalazina ou 5-ASA diazo-ligado ou com atividade moderada da doença, sugere-se o uso de altas doses de mesalazina (> 3 g/d) com mesalazina retal.
- 4) Em pacientes com RCU leve a moderada sendo tratados com mesalazina oral, sugere-se o uso de uma dose ao dia em vez de várias doses ao dia.
- 5) Em pacientes com RCU leve a moderada, sugere-se o uso de dose padrão de mesalazina oral ou 5-ASA diazo-ligado, em vez de budesonida MMX ou budesonida de liberação ileal controlada para indução da remissão.

Tais recomendações estão alinhadas com as recomendações da Diretrizes da *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) de 2022 (33) e Diretriz Clínica da *American College of Gastroenterology* (ACG) para RCU em adultos (34).

Além disso, a Revisão Técnica da AGA sobre o manejo da RCU leve a moderada (35) e as Diretrizes da *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) (33) sobre terapêutica na RCU referem que em pacientes tratados com mesalazina oral, provavelmente não há diferença entre doses equivalentes de

mesalazina administradas uma vez ao dia versus várias vezes ao dia em relação a eficácia para indução e manutenção de remissão (evidência de qualidade moderada). É importante destacar que a Revisão Técnica da AGA afirma que a adesão a regimes de várias vezes ao dia pode ser menor em comparação com o regime de uma vez ao dia na prática clínica, o que pode levar a taxas mais altas de recaída (35). Corroborando essa recomendação, a Diretriz Clínica da ACG para RCU em adultos refere que em pacientes com RCU leve a moderada ativa de qualquer extensão usando 5-ASA para induzir a remissão, recomenda-se uma dose oral de 5-ASA uma vez ao dia ou mais frequentemente com base na preferência do paciente para otimizar a adesão, pois a eficácia e a segurança não são diferentes (34).

Por fim, a Diretriz da *British Society of Gastroenterology* corrobora com as informações das diretrizes europeias, enfatizando que uma dose diária deve ser considerada como um regime de dosagem padrão para todos os usos de 5-ASA, uma vez que pesquisas comunitárias demonstraram que a adesão ao 5-ASA é um grande problema e regimes de dosagem simplificados estão associados a uma melhor adesão. Tal simplificação não impactará na eficácia da medicação. Em uma avaliação dos dados das análises Cochrane, não houve diferenças entre as várias formulações de 5-ASA em termos de eficácia. É válido salientar que o melhor medicamento deve ser selecionado de acordo com a preferência do paciente para formulação (por exemplo, grânulos ou comprimidos, tamanho do comprimido e número necessário diariamente), a fim de maximizar a adesão ao tratamento e considerar o custo (36).

1.2.4 Carga da Doença

A RCU, por ser uma doença crônica, apresenta um custo considerável para os sistemas de saúde. Os custos associados são altos e envolvem monitoramento rigoroso, internações repetidas, uso contínuo de terapia farmacológica e, frequentemente, tratamento cirúrgico (37). Os custos diretos relacionados ao tratamento são significativos e progressivos à medida que a gravidade da doença aumenta (38).

Um estudo brasileiro publicado em 2018 (39) utilizou a base de dados do Instituto Nacional do Seguro Social (INSS) para avaliar a população que solicitou licença do trabalho entre os anos de 2010 e 2014. Este estudo mostrou que 15.277 de um total de 149,9 milhões de beneficiários eram portadores de DIIs e tiveram afastamento do trabalho relacionado à atividade da doença (CIDs K50 e K51). Nesse mesmo período, 12.007 novos benefícios foram solicitados para pacientes com DII, representando 0,05% do total de aproximadamente 25 milhões de contribuintes (39). Ainda, este estudo observou que a RCU está mais associada à incapacidade temporária. Com relação aos gastos previdenciários, 0,01% dos pacientes com DIIs foram responsáveis por 1% de todos os gastos com auxílio-doença por qualquer causa no país (mais

de U\$ 98 milhões em 5 anos) e destes gastos, 49% foram atribuídos à RCU. Além disso, os autores concluíram que as DIIs causam incapacidade permanente e contribuem para a aposentadoria precoce no país, onerando consideravelmente os cofres públicos e impactando os custos indiretos (39).

2. TECNOLOGIA AVALIADA

2.1 Desenvolvimento da Mesalazina sachê grânulos de liberação prolongada

2.1.1 Disposição e disponibilidade local

A apresentação em sachê consiste em microgrânulos de mesalazina revestidos com etilcelulose. Esses microgrânulos atuam como formulações discretas de liberação lenta que permitem uma dispensação contínua do fármaco do duodeno para o reto em todas as condições de pH entérico. Os microgrânulos entram no duodeno dentro de uma hora após a administração, independentemente da coadministração de alimentos. Em voluntários saudáveis, o tempo médio de trânsito intestinal é de aproximadamente 3-4 horas (1).

2.1.2 Biotransformação

A mesalazina é metabolizada tanto pré-sistemicamente pela mucosa intestinal como sistemicamente no fígado em N-acetil mesalazina (acetil mesalazina). A acetilação parece ser independente do fenótipo acetilador do paciente. Alguma acetilação também ocorre através da ação de bactérias colônicas. Acredita-se que a acetil mesalazina seja clínica e toxicologicamente inativa, embora isso ainda precise ser confirmado (1).

2.1.3 Absorção

Com base nos dados de recuperação da urina em voluntários saudáveis, 30% da dose ingerida é absorvida após administração oral, predominantemente no intestino delgado. A mesalazina é detectável no plasma aproximadamente 15 minutos após a administração. As concentrações plasmáticas máximas são observadas 1 a 4 horas após a dose. Após uma diminuição gradual, a mesalazina não será mais detectável 12 horas após a dose. A curva de concentração plasmática da acetil mesalazina segue o mesmo padrão, mas as concentrações são geralmente mais altas e a eliminação é mais lenta (1).

A proporção metabólica de acetil mesalazina para mesalazina no plasma após administração oral varia de 3,5 a 1,3 após doses diárias de 500 mg x 3 e 2 g x 3 respectivamente, implicando uma acetilação dependente da dose que pode estar sujeita a saturação. As concentrações plasmáticas médias de mesalazina no estado de equilíbrio são de aproximadamente 2 micromoles/l, 8 micromoles/l e 12 micromoles/l após doses diárias de 1,5 g, 4 g e 6 g, respectivamente (1).

Para a acetil mesalazina as concentrações correspondentes são 6 micromoles/l, 13 micromoles/l e 16 micromoles/l, respectivamente. O trânsito e a liberação da mesalazina após administração oral são independentes da coadministração de alimentos, enquanto a absorção sistêmica é reduzida (1).

2.2 Tecnologia comparadora

No SUS as apresentações incorporadas de mesalazina são comprimidos de 400 mg, 500 mg e 800 mg, sendo necessário múltiplos comprimidos, em doses fracionadas, para garantir o tratamento de 2 g a 4 g/dia (2).

Contudo, para pacientes com RCU leve a moderada sendo tratados com mesalazina oral recomenda-se o uso da dosagem única ao dia ao invés de várias vezes ao dia (32,35,36,40). Em quatro ensaios clínicos randomizados (41–44) comparando doses equivalentes de mesalazina administradas uma vez ao dia *versus* várias vezes ao dia, não apresentaram diferenças significativas na taxa de indução de remissão (RR = 0,96, IC 95% 0,85-1,08), e taxas semelhantes de manutenção da remissão foram observados em 11 estudos (45–55) comparando uma ou várias doses diárias de mesalazina (RR = 0,96, IC 95% 0,85–1,07). Nos ensaios clínicos, a adesão aos diferentes esquemas de dosagem, definida como a ingestão de mais de 80% das doses recomendadas, foi maior que 90%. No entanto, a adesão à medicação em ensaios clínicos é tipicamente melhor do que a observada na prática clínica. Uma meta-análise de estudos observacionais em pacientes com várias doenças crônicas demonstrou melhor adesão com a dosagem única diária de medicamentos em comparação com regimes de dosagem mais complexos (56). Com o tratamento de manutenção, a não adesão à mesalazina é comum e está associada a maior risco de recidiva da doença (40,57,58). Como a eficácia clínica é semelhante com diferentes esquemas de dosagem, o uso de uma dose diária provavelmente melhorará a adesão, permitindo que os pacientes atinjam uma dose diária mais alta de mesalazina e melhorem o controle geral da doença (59).

2.3 Vantagens e desvantagens da tecnologia avaliada em relação às tecnologias utilizadas no Sistema Único de Saúde (SUS)

Estudos apontam que a não adesão a algum tratamento, aumenta o risco de morbimortalidade bem como os gastos com saúde do paciente (60). Deste ponto de vista é importante que o tratamento, além de eficaz, faça com que o paciente mantenha o uso.

A adesão à medicação é um desafio importante no tratamento de doenças crônicas, como a RCU, que requer um manejo de longo prazo para induzir e manter a remissão clínica. Os pacientes com RCU citam como os principais influenciadores negativos da adesão a complexidade do regime de tratamento, a quantidade de comprimidos e a frequência da dose (57).

A taxa de adesão ao 5-ASA é baixa na prática clínica, aproximadamente 50% dos pacientes tem baixa adesão devido ao uso de múltiplas doses diárias necessárias ao medicamento (58), resultando em risco cinco vezes maior de recaída, provável aumento do risco de câncer colorretal, redução da qualidade de vida e maiores custos de saúde para ambientes hospitalares e ambulatoriais. São várias as causas que afetam a não adesão do paciente à terapia. As características dos pacientes que estão relacionadas a não adesão são: idade (pacientes mais jovens apresentam menor adesão), estado civil (solteiros) e tempo de trabalho diário (trabalho em tempo integral). Em relação à terapia, as causas que afetam a não adesão são esquecimento, alto custo dos medicamentos, falta de compreensão do regime medicamentoso, ansiedade gerada por possíveis eventos adversos, falta de confiança nos julgamentos médicos e regime de dosagem complexo. O último aspecto influencia negativamente a adesão à medicação tanto em ambientes de ensaios clínicos quanto na prática do mundo real (40,57). Em relação a essa característica, a mesalazina em dose única diária pode ser preferível aos medicamentos com múltiplas doses ao dia, pois a simplificação dos regimes de tratamento melhora a adesão e impacta positivamente na qualidade de vida desses pacientes (40,57).

Uma análise sobre frequência de dosagem e adesão à medicação demonstrou que estes pacientes parecem ser mais aderentes com posologias únicas ao dia em comparação com regimes de medicação que necessitam de maior frequência de consumo; as taxas de adesão percentual média destes pacientes foram significativamente menores para todos os regimes administrados com frequência maior que uma vez por dia (regimes de 2 vezes, 3 vezes e 4 vezes ao dia) quando comparado com regimes de uma vez ao dia (56).

Um estudo brasileiro comparando as duas tecnologias da mesalazina apontou que o uso de uma única dose diária na manutenção da remissão é eficaz e está relacionado à maior adesão do paciente em

comparação com os regimes de doses múltiplas diárias (61). Do ponto de vista econômico, a dose única diária é dominante sobre a dose duas vezes ao dia. A mesalazina em apresentação de sachê pode otimizar o tratamento, permitindo a dose alta de 2 a 4 g/dia, com possibilidade de dose única diária (1 a 2 sachês uma vez ao dia). Este estudo, conduzido em 2013, estimou que a incorporação da mesalazina sachê resultaria em economia de aproximadamente R\$ 1.044.541 em 5 anos para o Sistema Único de Saúde (61). Além do benefício econômico, essa apresentação traz a vantagem de facilitar a deglutição, favorecendo o consumo, aceitabilidade e adesão ao tratamento da RCU.

2.4 Necessidades médicas não atendidas

Diante de todas as evidências demonstradas previamente, existe uma necessidade médica não atendida em relação à adesão ao tratamento dos pacientes com RCU. Embora a adesão ao tratamento seja uma questão complexa e multifatorial, há necessidade de estratégias de melhoria visando otimizar a efetividade do tratamento. Dentre os fatores que interferem na adesão ao tratamento, a frequência da dosagem das medicações é um elemento relevante. A não-adesão interfere significativamente em custos para os sistemas de saúde, pode ocasionar desfechos que interferem na qualidade de vida do paciente (a troca por medicações que apresentam eventos adversos expressivos, como baixa na imunidade e aumento do risco de infecções), além de altas taxas de recaídas e falta de controle da doença. As soluções para esses problemas incluem abordar as preocupações dos pacientes, simplificar os regimes diários e utilizar novas formulações, como formulações orais em sachês uma vez ao dia.

3. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

3.1 Objetivo da Revisão Sistemática de Literatura

Esta revisão sistemática de literatura (RLS) tem por objetivo identificar as principais evidências relacionadas à eficácia, adesão e segurança de mesalazina sachê para o tratamento via oral de retocolite ulcerativa (RCU) idiopática (leve a moderada), em todas as extensões da doença, em terapia de indução e manutenção da remissão em detrimento de outras opções terapêuticas e apresentações disponíveis.

3.2 Metodologia

3.2.1 Definindo a pergunta a ser respondida

O acrônimo PICO-S (*Patient, Intervention, Comparator, Outcome and Study Design*) indicado na Tabela 4 e 5 descreve a pergunta de estudo e estratégia que foi utilizada na identificação das evidências relevantes para os objetivos do estudo (62,63).

Tabela 4. Estratégia PICO para RSL sobre mesalazina sachê para o tratamento de RCU idiopática (leve a moderada) em todas as extensões em terapia de indução da remissão.

P	Pacientes adultos (≥ 18 anos) com RCU idiopática ativa (leve a moderada) em todas as extensões em terapia de indução à remissão.
I	Mesalazina sachê (oral) – grânulos de liberação prolongada
C	Mesalazina (demais apresentações orais)
O	Desfecho primário: <u>Eficácia</u> - Remissão Clínica, endoscópica e combinada - Resposta Clínica, endoscópica e combinada - Cicatrização da Mucosa Desfecho secundário: <u>Segurança</u> - Eventos adversos <u>Outros desfechos</u> - Adesão ao tratamento (preferência, aceitabilidade, satisfação) - Eficácia farmacocinética - Qualidade de vida relacionada à saúde
S	Revisões Sistemática com Meta-análise Ensaio clínico randomizado e controlado por placebo Estudos observacionais

RCU: Retocolite ulcerativa

Pergunta de Pesquisa 1: Qual a eficácia e segurança do uso de mesalazina sachê para o tratamento via oral na RCU idiopática (leve a moderada) em todas as extensões em terapia de indução à remissão?

Tabela 5. Estratégia PICO para RSL sobre mesalazina sachê para o tratamento de RCU idiopática (leve a moderada) em todas as extensões em terapia de manutenção da remissão.

P	Pacientes adultos (≥ 18 anos) com RCU idiopática (leve a moderada) em todas as extensões em terapia de manutenção da remissão.
I	Mesalazina sachê (oral) – grânulos de liberação prolongada
C	Mesalazina (demais apresentações orais)
O	Desfecho primário: <u>Eficácia</u> - Remissão Clínica Sustentada Desfecho secundário: <u>Segurança</u> - Eventos adversos <u>Outros desfechos</u> - Adesão ao tratamento (preferência, aceitabilidade, satisfação) - Eficácia farmacocinética - Qualidade de vida relacionada à saúde
S	Revisões Sistemática com Meta-análise Ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo Estudos observacionais

RCU: Retocolite ulcerativa

Pergunta de Pesquisa 2: Qual a eficácia e segurança do uso de mesalazina sachê para o tratamento via oral na RCU idiopática (leve a moderada) em todas as extensões em terapia de manutenção da remissão?

3.2.2 Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão:

- Adultos (idade ≥ 18 anos);
- Pacientes com RCU idiopática (leve a moderada) em todas as extensões;
- Revisões sistemática com meta-análises (RSL com MA) que demonstrem os desfechos de interesse (eficácia, adesão e segurança) relacionados à mesalazina sachê com comparação direta ou indireta com mesalazina em demais apresentações, em terapia oral de indução e manutenção;
- Ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo;
- Estudos observacionais;
- Publicações completas em inglês, português e espanhol;

- Todos os estudos referentes ao assunto desde a primeira publicação até o dia **20 de dezembro de 2021**.

Critérios de exclusão:

- Indivíduos com idade inferior a 18 anos.
- Estudos que demonstram desfechos não relacionados a mesalazina sachê e a doença de interesse;
- Estudos de caso ou série de casos, estudos em animais, artigos de opinião e/ou comentários, protocolos de pesquisa e/ou estudos piloto com ausência de resultados, resumos de congressos e/ou conferências;
- Estudos com indisponibilidade de leitura do artigo completo.

3.2.3 Bases de dados utilizadas

Foram elaboradas estratégias de busca direcionadas à pergunta de estudo com amplo escopo de exploração. As seguintes bases de dados foram utilizadas:

- MEDLINE: Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos e Banco de Dados Médico dos Institutos Nacionais de Saúde, utilizando a interface PubMed;
- LILACS: Banco de Dados de Ciências da Saúde da América Latina e Caribe;
- CENTRAL: Registro Central Cochrane de Ensaio Controlados;
- Virtual Health Library - Bireme - BVS;
- SciELO (Scientific Electronic Library Online).

3.2.4 Termos de busca propostos

A Tabela 6 descreve as estratégias e termos de busca que foram utilizados na busca nas bases de dados eletrônicas. Os termos de busca definidos foram adaptados conforme os requerimentos individuais de cada base de dados. O número total de artigos encontrados para cada pesquisa pode variar conforme a data de realização da pesquisa.

Tabela 6. Estratégia de busca - valor clínico (eficácia e segurança) do uso de Mesalazina sachê para o tratamento RCU idiopática (leve a moderada) em todas as extensões em terapia de indução e manutenção. Os resultados demonstrados nesta tabela, referem-se a busca realizada no dia 20 de dezembro de 2021. As buscas realizadas posteriormente a esta data, poderão apresentar resultados diferentes.

#1	Intervenção	(((((mesalamine[MeSH Terms]) OR (mesalazine[Title/Abstract])) OR (5-aminosalicylic acid[Title/Abstract])) OR (5-ASA[Title/Abstract])) OR (pentasa[Title/Abstract]) OR (prolonged-released[Title/Abstract] AND mesalazine[Title/Abstract]) OR ((delayed-action preparations[MeSH Terms]) AND (mesalamine[MeSH Terms]))) OR ((delayed-action preparation*[Title/Abstract] OR prolonged-action preparation*[Title/Abstract]) AND mesalazine[Title/Abstract]))	5.575
#2	Patologia	((ulcerative colitis[Title/Abstract]) OR (ulcerative colitis[MeSH Terms])) OR (ulcerative[Title/Abstract] AND colitis[Title/Abstract])	53.452
#3	Perspectivas do paciente	((patient preference[MeSH Terms]) OR (choice behavior[MeSH Terms]) OR (patient experience[Title/Abstract]) OR (patient expectation[Title/Abstract]) OR (patient satisfaction[MeSH Terms]) OR (patient perspectives[Title/Abstract]) OR (patient values[Title/Abstract]) OR (Medication Adherence[Mesh]) OR (Treatment Adherence and Compliance[Mesh]))	329.833
<u>Eficácia e Segurança</u> #1 AND #2 + filtros: <i>estudos randomizados e revisão sistemática</i>		(((((((((mesalamine[MeSH Terms]) OR (mesalazine[Title/Abstract])) OR (5-aminosalicylic acid[Title/Abstract])) OR (5-ASA[Title/Abstract])) OR (pentasa[Title/Abstract]) OR (prolonged-released[Title/Abstract] AND mesalazine[Title/Abstract])) OR ((delayed-action preparations[MeSH Terms]) AND (mesalamine[MeSH Terms]))) OR ((delayed-action preparation*[Title/Abstract] OR prolonged-action preparation*[Title/Abstract]) AND mesalazine[Title/Abstract])) AND (((ulcerative colitis[Title/Abstract]) OR (ulcerative colitis[MeSH Terms])) OR (ulcerative[Title/Abstract] AND colitis[Title/Abstract])) AND ((random* OR systematic[sb])) (adult OR adults)	329

<u>Adesão ao tratamento</u> (satisfação, preferências e aceitabilidade) #1 AND #2 AND #3	<pre> ((((((((mesalamine[MeSH Terms]) OR (mesalazine[Title/Abstract]) OR (5-aminosalicylic acid[Title/Abstract]) OR (5-ASA[Title/Abstract]) OR (pentasa[Title/Abstract]) OR (prolonged- released[Title/Abstract] AND mesalazine[Title/Abstract]) OR ((delayed-action preparations[MeSH Terms]) AND (mesalamine[MeSH Terms]))) OR ((delayed-action preparation*[Title/Abstract] OR prolonged-action preparation*[Title/Abstract] AND mesalazine[Title/Abstract]) AND (((ulcerative colitis[Title/Abstract] OR (ulcerative colitis[MeSH Terms]) OR (ulcerative[Title/Abstract] AND colitis[Title/Abstract]))) AND (((patient preference[MeSH Terms]) OR (choice behavior[MeSH Terms]) OR (patient experience[Title/Abstract]) OR (patient expectation[Title/Abstract]) OR (patient satisfaction[MeSH Terms]) OR (patient perspectives[Title/Abstract]) OR (patient values[Title/Abstract]) OR (Medication Adherence[Mesh]) OR (Treatment Adherence and Compliance[Mesh]))) AND (adult OR adults) </pre>	108
---	---	------------

3.2.5 Identificação dos estudos

A triagem de título e resumo conforme critérios de elegibilidade foi realizada por meio do *software* Rayyan® (64). As publicações selecionadas foram então avaliadas em sua íntegra (texto integral) com base nos critérios de inclusão e exclusão. Todas as etapas de seleção foram realizadas por dois pesquisadores independentes e, em caso de divergência, a decisão foi por meio de consenso.

3.2.6 Recuperação e Extração dos Dados

Os artigos que atenderem todos os critérios de inclusão e que não preencherem nenhum dos critérios de exclusão foram recuperados eletronicamente via *website* da revista, base de dados apropriada ou em forma impressa. A descrição dos estudos incluiu os seguintes dados:

- Autor, ano;
- Delineamento do estudo;
- Local de realização do estudo;

- Número de participantes;
- População;
- Tecnologia avaliada vs. comparador;
- Dosagem/frequência/duração do tratamento com a medicação;
- Desfechos de interesse (eficácia, adesão e segurança);
- Resultados por braço do estudo;
- Tamanho do efeito (IC 95%);
- Direção do efeito.

3.2.7 Análise de qualidade de estudo

A avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas foi realizada através da ferramenta AMSTAR-2 (Assessment of Multiple Systematic Reviews) (65) e as avaliações dos ensaios clínicos pelas ferramentas Risk of bias of randomized trials (RoB 2.0) e GRADE (66–68).

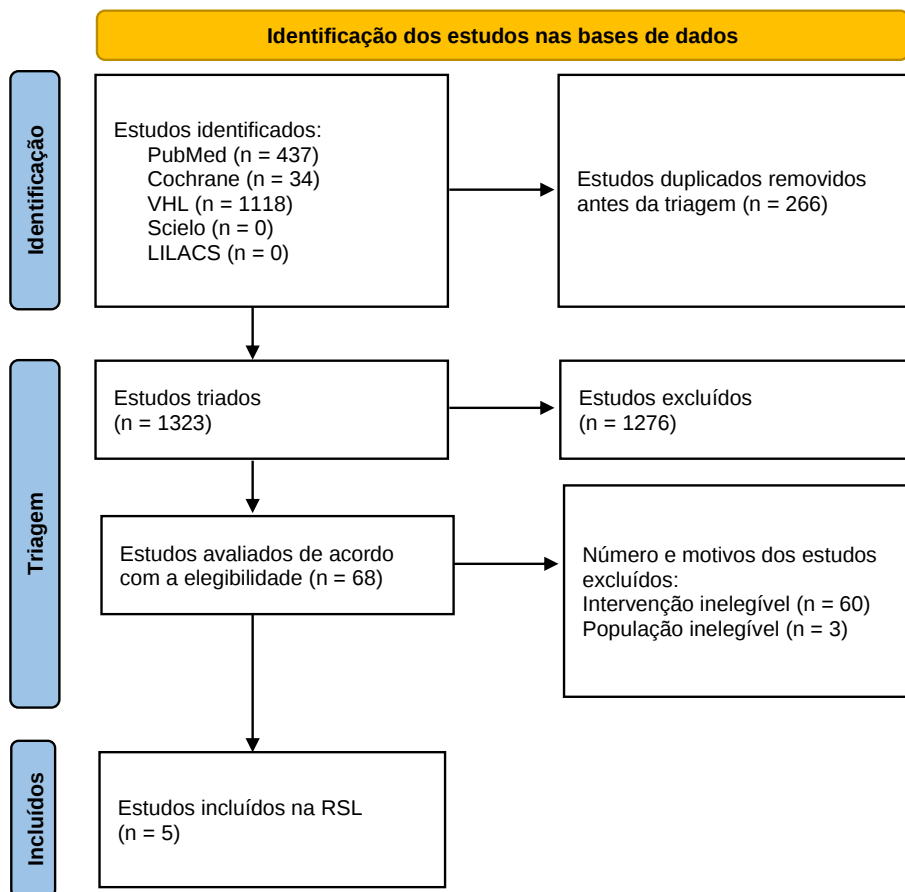
3.3 Resultados

3.3.1 Seleção dos estudos

A RSL deste dossiê incluiu estudos desde a primeira publicação até 20 de dezembro de 2021. Como busca ativa, artigos relevantes das listas de referência dos artigos incluídos, bem como de revisões sistemáticas e meta-análises, também foram avaliados para elegibilidade. A seleção dos estudos foi realizada de forma independente e cega por dois autores (RBG e VPN). Quaisquer discrepâncias foram resolvidas por consenso entre RBG, VPN e RP.

A RSL contemplou 1.323 estudos após a remoção dos estudos duplicados. Em uma avaliação preliminar de elegibilidade (título e resumo), foram excluídos 1.276 estudos. Em posterior análise mais detalhada (estudos na íntegra), foram excluídos 63 estudos pelos seguintes motivos: não apresentar comparação entre as apresentações de mesalazina (sachê vs. comprimidos) (n = 60), população incorreta (voluntários saudáveis e não específico de RCU) (n = 3) (Anexo A). Ao final, 5 estudos atenderam aos critérios de inclusão e foram selecionados para a síntese dos dados (Figura 5).

Figura 5. Fluxograma de seleção dos estudos



3.3.2 Caracterização dos estudos incluídos

Destes estudos incluídos, dois são ensaios clínicos randomizados abertos com comparação direta entre eficácia, segurança e adesão de mesalazina grânulos vs. comprimidos (69,70). Além desses ensaios clínicos, foram incluídos três estudos observacionais que demonstram adesão e aceitabilidade de mesalazina grânulos vs. comprimidos (71–73). Os achados reportados a seguir estão demonstrados nas Tabelas 7 a 10. Adicionalmente, a tabela 11 mostra a relação de ensaios clínicos em andamento ou para iniciar registrados no *clinicaltrials.gov*.

Inicialmente a PICO da RSL contemplava como desfecho primário eficácia, expressa através da remissão clínica sustentada. Contudo, esse desfecho não foi identificado nos estudos. Para expressar a

eficácia da tecnologia os desfechos foram modificados para proporção de pacientes em remissão, e melhora ou piora do quadro clínico. Os desfechos secundários contemplados na PICO foram segurança (eventos adversos reportados), adesão ao tratamento (proporção de pacientes que aderiram ou preferiram determinado tipo de apresentação de mesalazina), qualidade de vida e eficácia farmacocinética. Este último desfecho não foi identificado nos estudos apresentados na RSL. Porém, existem evidências conduzidas com voluntários saudáveis e estes estudos foram contemplados na seção de Evidências Adicionais. O tamanho do efeito dos desfechos das comparações entre mesalazina grânulos e comprimidos foram expressos por valores de p.

As variáveis extraídas e síntese dos dados para esta RSL foram baseadas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos (74) e Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement (62).

Foram incluídos para análise das evidências desta RSL pacientes ambulatoriais com RCU ativa, com média de idade acima de 30 anos, sendo sua maioria do sexo masculino. Os estudos incluídos demonstraram achados de um período de 8 a 12 semanas com doses de mesalazina sachê de 2 g a 4 g/dia e comprimidos de 400 mg a 3.600 mg/dia (Tabela 7 e 9).

3.3.3 Síntese dos resultados dos desfechos avaliados

Em termos de achados, o ensaio clínico de Farup et al. (69) demonstrou ausência de diferença estatisticamente significativa na eficácia e segurança entre as apresentações de grânulos e comprimidos, podendo concluir que ambas as apresentações têm mesma eficácia e são seguras. Com relação à adesão ao tratamento, este autor encontrou uma alta proporção de adesão (97%) e tal evidência deve ser interpretada com cautela, pois apresenta o viés do desenho do estudo. Apesar da ausência de diferença estatisticamente significativa para a preferência do paciente por grânulos ou comprimidos, pode-se observar que, numericamente, o estudo apresentou maior proporção de pacientes preferindo grânulo em uma frequência menor ao dia (2x/dia). O ensaio clínico randomizado de Yagisawa et al. (70) demonstrou que uma maior proporção de pacientes referiu maior dificuldade em ingerir comprimidos e maior facilidade em ingerir grânulos, além de uma maior proporção de pacientes deixaram de ingerir comprimidos devido a aceitabilidade. Os desfechos de eficácia e segurança deste estudo foram aferidos através do autorrelato das percepções dos pacientes. Por este motivo, não demonstramos estes dados por entender que são frágeis à interpretação (Tabela 7).

Os estudos observacionais que demonstraram evidências sobre adesão ao tratamento e qualidade de vida (71–73) reportaram que a taxa de adesão para apresentação em grânulos foi significativamente maior do que comprimido após o período de 2-3 meses de uso da tecnologia. A qualidade de vida dos pacientes que consumiram grânulos foi significativamente melhor do que aqueles que faziam uso de comprimidos em todos os domínios (saúde física e mental, relações sociais e meio ambiente) (Tabela 8).

Tabela 7. Características dos ensaios clínicos randomizados abertos incluídos na RSL.

Autor, ano	Local	Objetivos	Número de participantes (n)	Fase do tratamento	População	Tecnologia avaliada versus comparador	Dosagem/frequência/duração
Farup et al., 2001	Noruega	Comparar os efeitos da mesalazina 4g/dia administrada em sachês de 1g de grânulos de liberação prolongada com comprimidos de liberação prolongada de 0,5 g.	Grânulos - 2x/dia = 74 Grânulos - 4 x/dia = 76 Comprimidos = 77	Indução	Pacientes em sua maioria homens (> 55%), com média de idade de 43 anos, e RCU leve a moderadamente ativa	Grânulos (1g) vs. Comprimido de liberação prolongada (500mg)	Grânulos 1g: 2 sachês 2x/dia (4g/dia) Grânulos 1g: 1 sachê 4x/dia (4g/dia) Comprimidos 500mg: 2 cp 4x/dia (4g/dia) Duração: 8 semanas
Yagisawa et al., 2019	Japão	Avaliar a aceitabilidade das 2 formulações de mesalazina de liberação controlada em relação à adesão do paciente.	33 pacientes G1 = 18 pacientes G2 = 15 pacientes	NR	Pacientes ambulatoriais com RCU ativa. G1: comprimidos de mesalazina de liberação controlada; G2: grânulos. Duração: 6-9 ($\pm$ 3) semanas. Em seguida, cada grupo mudou para a outra formulação por mais 6-9 ($\pm$ 3) semanas.	Grânulos vs. Comprimidos	PENTASA® comprimidos: 500 mg/comp PENTASA® grânulos: 2 g/sachê Duração: 6-9 ($\pm$ 3) semanas.

RCU: retocolite ulcerativa; G: grupo; NR: não reportado.

Tabela 8. Características dos estudos observacionais incluídos na RSL.

Autor, ano	Delineamento do estudo	Local	Objetivos	Número de participantes (n)	População	Tecnologia avaliada versus comparador	Dosagem/frequência/duração
Nakagawa et al., 2019	Coorte prospectivo	Japão	Investigar a taxa de adesão após a mudança de comprimidos de 5-ASA para grânulos.	<i>Inicialmente 2 grupos:</i> G1 permaneceu com comprimidos (n=79) G2 trocou para grânulos (n=42). <i>Após 2-3 meses o G2 foi redividido em:</i> G3 trocou de volta para comprimidos G4 permaneceu com grânulos	Pacientes ambulatoriais com RCU tratados com comprimidos de 5-ASA. 79 pacientes continuaram o tratamento com o comprimido de 5-ASA e 42 pacientes mudaram de comprimidos para grânulos. -Pacientes que tomavam 8 ou 9 comprimidos por dia preferiram mudar de comprimidos para grânulos. -Pacientes tratados com comprimidos e em remissão: se mantiveram em uso de comprimidos -Pacientes que sentiam que a medicação diária era um fardo, que achou difícil tomar o comprimido por causa do tamanho, e que achou que o número de comprimidos era demais, preferiu mudar para grânulos.	Grânulos vs. Comprimidos	A dose diária e a frequência não foram reportadas. G1: comprimido de 5-ASA G2: trocou os comp. de 5-ASA por grânulos, sem alterar o esquema [Pentasa® e Salazopyrin® têm a mesma frequência de administrações e dose por administração]. A frequência de administrações de Asacol® não foi alterada. A dose por administração foi alterada de 2.400 mg ou de 3.600 mg (em comp. de 400mg ou 800mg) para 3.000 mg (em grânulos de 1 a 2g).
Robinson et al., 2013	Coorte retrospectivo	Reino Unido	Investigar o impacto da não adesão e troca de medicação na estabilidade dos sintomas de pacientes DII.	1.200 pacientes: 200 pacientes em cada grupo de medicação (Asacol 400mg, Asacol 800mg, Pentasa 500mg comprimidos, Pentasa 1000mg sachês, Mesren 400mg, Mezavant XL 1200mg)	Pacientes com RCU ativa, média de idade de 50 anos, sendo metade da amostra de indivíduos do sexo masculino.	Grânulos vs. Diversas apresentações de comprimidos	Asacol 400mg Asacol 800mg Pentasa 500mg comprimidos Pentasa 1000mg sachês Mesren 400mg Mezavant XL 1200mg Duração: 3 anos
Keil et al., 2018	Estudo observacional multicêntrico	República Checa	Avaliar a taxa de adesão à mesalazina em pacientes com RCU. Examinar os fatores de risco de não adesão.	198 pacientes	Pacientes com RCU ativa, sendo a maioria com idade entre 30 e 49 anos e mais da metade da amostra de indivíduos do sexo masculino. Um total de 145 pacientes foi tratado com mesalazina > 5 anos e 53 pacientes < 5 anos.	Grânulos vs. Comprimidos	Nº doses de mesalazina por dia: 1 dose (n = 70 pacientes) 2 doses (n = 88 pacientes) 3 doses (n = 36 pacientes) Outro esquema posológico (n = 4 pacientes)

comp: comprimidos; RCU: retocolite ulcerativa; DII: doença inflamatória intestinal.

Tabela 9. Resultados apresentados pelos ensaios clínicos randomizados abertos.

Autor, ano	Tecnologia avaliada versus comparador	Desfechos	Medida do desfecho	Resultados por braço	Tamanho do efeito	Direção do efeito
Farup et al., 2001	Grânulos (1g) vs. Comprimido de liberação prolongada (500mg)	Pacientes em remissão	Proporção (%)	Gr 2x/dia: 39 Gr 4x/dia: 37 Comp 4x/dia: 31	NR	Ausência de diferença estatisticamente significativa: eficácia semelhante
		Pacientes em melhora	Proporção (%)	Gr 2x/dia: 39 Gr 4x/dia: 39 Comp 4x/dia: 36	NR	Ausência de diferença estatisticamente significativa: eficácia semelhante
		Pacientes sem mudanças	Proporção (%)	Gr 2x/dia: 11 Gr 4x/dia: 17 Comp 4x/dia: 18	NR	Ausência de diferença estatisticamente significativa: eficácia semelhante
		Pacientes em piora	Proporção (%)	Gr 2x/dia: 11 Gr 4x/dia: 7 Comp 4x/dia: 14	NR	Ausência de diferença estatisticamente significativa: eficácia semelhante
		Nenhum ou apenas um pequeno inconveniente com a ingestão de drogas	Proporção (%)	Gr 2x/dia: 88 Gr 4x/dia: 80 Comp 4x/dia: 83	NR	Ausência de diferença estatisticamente significativa: eficácia semelhante
		Segurança	NR	NR	NR	Todos os tratamentos foram bem tolerados e não houve diferenças clinicamente ou estatisticamente significativas entre os grupos.
		Adesão	Proporção (%)	Gr 2x/dia, Gr 4x/dia, e comp 4x/dia = 97	NR	Ausência de diferença estatisticamente significativa: adesão semelhante
		Preferência do paciente: frequência da dose ótima	Proporção (%)	Gr 2x/dia: 78 Gr 4x/dia: 26 Comp 4x/dia: 34	NR	Ausência de diferença estatisticamente significativa: maior proporção de preferência observada da dose de grânulos (2 sachês de 1g) 2x/dia
Yagisawa et al., 2019	Grânulos vs. Comprimidos	Pacientes que acharam os comprimidos/grânulos difíceis de ingerir	Proporção (%)	Gr: 33 Comp: 76	p = 0,0005	Diferença estatisticamente significativa: maior proporção de pacientes achou difícil ingerir comprimidos.
		Formulação que os pacientes acharam mais fácil de ingerir	Proporção (%)	Gr: 73 Comp: 21	p = 0,004	Diferença estatisticamente significativa: maior proporção de pacientes achou mais fácil ingerir grânulos.

		Taxa de adesão	Proporção média (%) $\pm$ DP	Gr: 94 $\pm$ 8 Comp: 91 $\pm$ 11	p = 0,139	Ausência de diferença estatisticamente significativa: as duas apresentações apresentam taxas de adesão semelhantes.
		Pacientes deixaram de ingerir a medicação por causa de sua aceitabilidade	Proporção (%)	Gr: 3 Comp: 18	p = 0,0456	Diferença estatisticamente significativa: maior proporção de pacientes deixou de ingerir comprimidos devido à aceitabilidade.

DP: desvio padrão; Gr: Grânulos; Comp: comprimidos; NR: não reportou

Tabela 10. Resultados apresentados pelos estudos observacionais.

Autor, ano	Delineamento do estudo	Tecnologia avaliada versus comparador	Desfechos	Medida do desfecho	Resultados por braço	Tamanho do efeito (IC 95%)	Direção do efeito
Nakagawa et al., 2019	Coorte prospectivo	Grânulos vs. Comprimidos	Taxa de adesão de 5-ASA	Proporção média (%) $\pm$ DP	Gr: 94 $\pm$ 10.6 Comp: 92.3 $\pm$ 11.5	p = 0,213	Ausência de diferença estatisticamente significativa: as duas apresentações apresentam taxas de adesão semelhantes.
			Taxa de adesão de 5-ASA após 2-3 meses de uso de grânulos	Proporção média (%) $\pm$ DP	Gr: 94.2 $\pm$ 10.9 Gr 2-3m: 97.3 $\pm$ 7.0	p = 0,008	Diferença estatisticamente significativa: adesão aumentou depois de trocar comprimidos por grânulos.
Robinson et al., 2013	Coorte retrospectivo	Grânulos vs. Diversas apresentações de comprimidos	Taxa de adesão	Proporção (%)	A400: 32.5 A800: 44.0 P500: 30.0 PS1000: 39.5 M400: 42.5 M1200: 46.0	p > 0,05	Ausência de diferença estatisticamente significativa: as seis apresentações apresentam taxas de adesão semelhantes.
Keil et al., 2018	Estudo observacional multicêntrico	Grânulos vs. Comprimidos	Taxa de adesão	Proporção média (%) $\pm$ DP	Gr: 91.1 $\pm$ 15.4 Comp: 88.9 $\pm$ 16.8	NR	Observada maior proporção de taxa de adesão em grânulos.
			Qualidade de vida (4 domínios): D1: saúde física D2: saúde psicológica D3: relações sociais D4: meio ambiente	NR	NR	D1, D2, D3 e D4: p < 0,001	Em todos os quatro domínios: a qualidade de vida foi significativamente melhor para pacientes em uso de grânulos do que para pacientes em uso de comprimidos (p $\leq$ 0,001).

DP: desvio padrão; Gr: grânulos; Comp: comprimidos; Gr 2-3m: uso de grânulos depois de 2-3 meses; A400: Asacol 400mg; A800: Asacol 800mg; P500: Pentasa 500mg comprimidos; PS1000: Pentasa 1000mg sachês; M400: Mesren 400mg; M1200: Mezavant XL 1200mg

Tabela 11. Ensaios clínicos registrados no clinicaltrials.gov com uso de mesalazina em pacientes com RCU.

Número do Registro	Título do Estudo	Intervenção	Data de Início	Data de Finalização
NCT04133194	Adherence of a 1.600 mg Single Tablet 5-ASA Treatment of Ulcerative Colitis	Drug: Mesalazine	November 28, 2019	May 2023
NCT05119140	HCQ for Non Europeans With Mild to Severe UC	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Mesalamine	February 2022	December 2023
NCT04499495	Assessment of 5-Aminosalicylic Acid Prescription Patterns and Treatment Outcomes in Patients With Ulcerative Colitis in Korea	Other: PENTASA (mesalamine/ 5-Aminosalicylic acid (5-ASA)	October 25, 2021	June 14, 2022
NCT02537210	Aminosalicylic Acid Withdrawal Study in Long Standing Inactive Ulcerative Colitis	Drug: Mesalazine Drug: Placebo oral capsule	September 2015	August 2022
NCT02910245	Mercaptopurine Therapy in Ulcerative Colitis	Drug: Mercaptopurine (Purinethol) Drug: Placebo Drug: Mesalamine Drug: Prednisone	November 2016	April 30, 2022
NCT05205603	Efficacy of Mesalazine Combined With Biologics in the Treatment of Moderate to Severe Ulcerative Colitis	Drug: Infliximab Drug: Vedolizumab Drug: Mesalazine	January 15, 2022	January 15, 2025
NCT03804931	Fecal Microbiota Transplantation for Ulcerative Colitis	Procedure: Fecal microbiota transplantation Procedure: Infusion of Saline Drug: 5-Aminosalicylic acid(5-ASA) and/or Prednisone	January 20, 2019	December 31, 2030
NCT03441893	Role of Intestinal Protozoa and Helminths in the Course of Ulcerative Colitis	Diagnostic Test: parasitological diagnostics (coproscopy) Drug: Nitazoxanide 500Mg Oral Tablet Drug: Mesalazine 250Mg Tablet and nitazoxanide 500Mg Oral Tablet Drug: Mesalazine 250Mg	January 1, 2015	December 31, 2025

3.3.4 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

De acordo com a ferramenta Risk of bias 2.0 (RoB 2), para cada estudo primário são avaliados cinco domínios referentes a possíveis vieses do estudo. Os cinco domínios são os seguintes:

1. Viés no processo de randomização
2. Viés devido a desvios da intervenção pretendida
3. Viés devido a dados faltantes
4. Viés na aferição dos desfechos
5. Viés no relato dos desfechos

Cada domínio pode ser avaliado como: baixo risco de viés, algumas preocupações ou alto risco de viés. O julgamento sobre o risco de viés decorrente de cada domínio é proposto por um algoritmo, com base em questões sinalizadoras, que auxiliam o revisor a avaliar os fatores importantes para a avaliação de cada domínio. Além disso, para cada desfecho avaliado por estudo teremos o risco de viés geral, que é considerado como sendo o menos favorável entre todos os domínios avaliados.

Ambos os estudos foram julgados como em alto risco de viés. Enquanto o estudo de Farup et al. (69) pontuou como baixo risco em um dos domínios (viés na aferição dos desfechos), o estudo de Yagisawa et al. (70) não foi julgado como de baixo risco para nenhum dos cinco domínios. É importante notar que o estudo de Yagisawa apresentou seus resultados de eficácia e segurança baseado em uma pergunta aberta em que os pacientes autor relatavam suas percepções.

Para avaliação da qualidade dos estudos observacionais, utilizou-se a ferramenta Newcastle-Ottawa Scale (NOS), a qual é composta por 8 itens dentre 3 grandes domínios diferentes: 1) seleção, 2) comparabilidade e 3) desfechos. A pontuação máxima para cada estudo é de 9 pontos (o item 5, do domínio 'comparabilidade', pode pontuar de 0 a 2), com maiores escores indicando menor risco de viés. Não há ponto de corte validado na literatura para indicar baixo ou alto risco de viés, e a avaliação da qualidade deve preferencialmente ser interpretada dentro do contínuo de 0 a 9.

Tabela 12. Avaliação de Risco de Viés dos estudos observacionais realizada através da ferramenta Newcastle Ottawa

	Seleção				Comparabilidade	Desfechos			PONTUAÇÃO FINAL
Estudo	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	
Nakagawa, 2018	0	1	1	1	0	1	1	1	6
Keil, 2018	1	1	0	0	0	0	1	1	4
Robinson, 2013	1	1	1	0	1	1	1	0	6
Geral	2	3	2	1	1	2	3	2	16

O risco de viés dos estudos observacionais está sumarizado na Tabela 12. A pontuação para dois estudos observacionais foi de 6/9 pontos (72,73) e de 4/9 pontos para um estudo (71). Apenas o estudo de Robinson et al. (72) apresentou dados pareados, conferindo maior comparabilidade, embora tenha sido o único estudo a não pontuar no item 8 por apresentar grande perda de acompanhamento. O estudo de Keil et al. (71) apresentou fragilidades no domínio relacionado ao processo de seleção dos participantes, enquanto o estudo de Nakagawa et al. (73) a apresentou a melhor pontuação no domínio relacionado à aferição dos desfechos.

3.3.5 Avaliação da qualidade da evidência

O Sumário dos Achados (Tabela 13) apresenta a avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE. A qualidade da evidência dos estudos randomizados foi julgada como de baixo a moderado nível, com preocupações em relação ao risco de viés dos estudos primários, heterogeneidade e evidência indireta. Os motivos para a classificação da confiança da evidência demonstrada na Tabela 13 encontram-se abaixo.

Tabela 13. Avaliação da qualidade da evidência através da ferramenta GRADE.

População: pacientes com retocolite ulcerativa idiopática leve a moderada em todas as extensões

Intervenção: mesalazina grânulos de liberação prolongada

Comparação: mesalazina (demais apresentações orais)

Delineamento: ensaios clínicos randomizados

Desfechos	Nº de participantes (Nº de estudos)	Estudos incluídos	Efeito	Qualidade da evidência (GRADE)	Interpretação
Eficácia terapêutica	227 (1)	Farup, 2001	Grânulos foram não-inferiores aos comprimidos	⊕⊕○○ BAIXA ^{a,d,e,f}	Grânulos de liberação prolongada podem ser não-inferiores aos comprimidos
Segurança	260 (2)	Farup, 2001 Yagisawa, 2019	Não houve diferença entre grupos para eventos adversos	⊕⊕⊕○ MODERADA ^{a,b,d,f}	Provavelmente não há diferença importante na segurança do tratamento entre diferentes formulações
Adesão ao tratamento	260 (2)	Farup, 2001 Yagisawa, 2019	Aderência em ambos estudos foi alta (>90%) e similar entre os grupos comparados	⊕⊕⊕○ MODERADA ^{a,b,d,f}	Provavelmente não há diferença importante na aderência ao tratamento entre diferentes formulações
Aceitabilidade	260 (2)	Farup, 2001 Yagisawa, 2019	Comprimidos foram menos aceitáveis que grânulos em um estudo (Yagisawa), enquanto não houve diferença em outro (Farup).	⊕⊕⊕○ MODERADA ^{a,c,d,f}	Comprimidos podem ser menos aceitáveis, mas também pode não haver diferença importante

Abordagem GRADE para avaliar a qualidade da evidência

^a Graduado para baixo em 1 nível por risco de viés

^b Heterogeneidade não foi um problema pois os resultados dos estudos são consistentes entre si, tanto em direção quanto em magnitude de efeito

^c Graduado para baixo em 1 nível por heterogeneidade, pois os resultados dos estudos são inconsistentes entre si

^d Imprecisão não foi um problema pois o número total de pacientes incluídos foi maior que 200, um limiar aceitável considerando o Tamanho Ótimo da Informação (Guyatt et al., 2011)

^e Graduado para baixo em 1 nível por evidência indireta, pois a escala utilizada para avaliar eficácia não é considerada o padrão-ouro

^f Viés de publicação não foi considerado um problema, visto que não há evidência de viés de publicação e a busca pela literatura foi completa

3.3.6 Evidências Adicionais

Nesta seção serão demonstradas evidências de eficácia de mesalazina em apresentação sachê que não se enquadram na PICO da RSL. Contudo, tais evidências são complementares e suportam a premissa de que o uso de mesalazina em sachê é tão eficaz quanto o uso de comprimidos. Além disso, destaca que a prescrição de uma única dose diária favorece a adesão dos pacientes ao tratamento e, consequentemente, o controle da doença.

Wilding et al., 2000 - *Gastrointestinal spread of oral prolonged-release mesalazine microgranules (Pentasa) dosed as either tablets or sachet* (75)

O estudo teve por objetivo avaliar a disposição, dispersão e movimentos dos grânulos de liberação prolongada de Pentasa® após administração única de comprimidos (2×500 mg) ou de uma nova apresentação em sachê de 1 g (dose unitária, microgrânulos em saco de alumínio). Tal objetivo deve-se ao fato de que existe a prescrição de doses mais altas de mesalazina para o tratamento de doenças inflamatórias intestinais envolvendo o uso de 8 ± 16 comprimidos por dia.

Trata-se de um estudo cruzado randomizado com oito voluntários saudáveis. Ambas as formulações foram radiomarcadas por ativação de nêutrons e dosadas no estado de jejum. A localização das preparações no intestino foi avaliada ao longo de 24 h por cintilografia.

O teste de dissolução em pH 7,5 mostrou propriedades de liberação de mesalazina *in vitro* comparáveis para as apresentações de comprimidos e sachês. A disposição *in vivo* dos microgrânulos administrados como comprimidos ou sachês foi comparável em termos de esvaziamento gástrico, trânsito do intestino delgado e chegada ao cólon. Além disso, o tempo médio de meia-vida de Pentasa® Sachê foi 22 minutos, enquanto o de comprimidos foi 17 minutos.

Através deste estudo, conclui-se que os sachês de Pentasa® 1 g em dose unitária oferecem a mesma liberação de mesalazina que os comprimidos de Pentasa® 500 mg, ou seja, são bioequivalentes. A liberação do fármaco ocorre em todo o trato gastrointestinal, do estômago ao cólon, com a vantagem de menos doses orais e facilidade de deglutição.

Gandia et al., 2007 - *Is Once-Daily Mesalazine Equivalent to the Currently Used Twice-Daily Regimen? A Study Performed in 30 Healthy Volunteers* (76)

O estudo teve por objetivo comparar o perfil farmacocinético de um novo regime de dosagem de mesalazina uma vez ao dia (1×4 g/d) com a dosagem atual de duas vezes ao dia (2×2 g/d) usado em muitos países europeus.

Trata-se de um estudo randomizado, de 2 vias, cruzado realizado em 30 voluntários. As 2 dosagens foram administradas oralmente durante 8 dias, separadas por um *washout* de 2 semanas. As concentrações plasmáticas de mesalazina e N-acetil-mesalazina foram determinadas nos dias 1 e 8 por um método validado de cromatografia líquida de alta eficiência e $C(\max)$, $t(\max)$ e AUCs calculadas. O tratamento seguiu 2 esquemas: 2 g duas vezes ao dia (grupo A) ou 4 g uma vez ao dia (grupo B). Cada sujeito recebeu o tratamento em ordem aleatória (grupo A/B e grupo B/A). Os 2 períodos de administração foram separados por um período de *washout* de 2 semanas durante o qual nenhuma

mesalazina foi tomada, de modo a evitar qualquer efeito residual. A bioequivalência foi obtida para um intervalo de confiança de 90% da razão AUC(0-24h) (teste/referência) para mesalazina e N-acetil-mesalazina nos dias 1 e 8, dentro do intervalo de 0,80 a 1,25. A bioequivalência foi demonstrada no dia 1 para mesalazina e N-acetil-mesalazina e no dia 8 para mesalazina. Como é desejável oferecer aos pacientes uma preparação com administração menos frequente para aumentar a adesão, este regime de uma vez ao dia pode ser uma opção de dosagem atraente.

Flourié et al., 2013 - *Randomised clinical trial: once- vs. twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis* (41)

Trata-se de um estudo de não inferioridade que tem por objetivo comparar a eficácia e segurança da mesalazina de liberação prolongada uma vez (OD) vs. duas vezes (BD) ao dia (Pentasa®, Ferring, Saint-Prex, Suíça) para RCU leve a moderada ativa. A hipótese do estudo é de que os regimes de dosagem múltipla são inconvenientes e desfavorecem a adesão ao tratamento.

Os pacientes elegíveis (n = 206) foram randomizados para 8 semanas de mesalazina (4 g/dia), ou OD com dois sachês de 2 g de grânulos de mesalazina pela manhã (n = 102) ou BD com um sachê de 2 g pela manhã e um à noite (n = 104). Os pacientes também receberam 4 semanas de enema de mesalazina 1 g/dia. A atividade da doença foi avaliada na randomização, semanas 4, 8 e 12 usando o *UC Disease Activity Index* (UC-DAI). A remissão clínica e endoscópica (desfecho primário) foi avaliada após 8 semanas. Os pacientes registraram a frequência das fezes e sangramento retal em um diário.

O desfecho primário, não inferioridade na remissão clínica e endoscópica com mesalazina OD vs. mesalazina BD em 8 semanas, foi alcançado (população com intenção de tratar: 52,1% vs. 41,8%, respectivamente, intervalo de confiança de 95% -3,4, 24,1; P = 0,14). Melhoria da pontuação UC-DAI (92% vs. 79%; P = 0,01) e cicatrização da mucosa (87,5% vs. 71,1%; P = 0,007) foram significativamente melhores, tempo de remissão significativamente menor (26 vs. 28 dias; P = 0,04) e segurança semelhante com dosagem OD vs. BD. Aceitabilidade e adesão foram semelhantes para ambos os braços do estudo. A aceitabilidade foi numericamente, mas não estatisticamente maior na semana 8 no braço OD em comparação com o braço BD [média (desvio-padrão [dp]): OD 73,2 (22,3%), BD 66,3 (29,4%); P = 0,10]. A adesão foi alta com taxas médias de adesão de 100% observadas para mesalazina oral e enema de mesalazina em ambos os braços de tratamento.

Pode-se concluir que quando combinado com enema de mesalazina, a mesalazina de liberação prolongada 4 g uma vez ao dia é tão eficaz e bem tolerada quanto 2 g duas vezes ao dia para induzir a remissão em pacientes com RCU leve a moderadamente ativa.

3.4 Discussão

Existe uma necessidade médica não atendida de terapias que favorecem e que considerem a adesão ao tratamento e conforto posológico. Para o caso de pacientes com RCU a posologia atual do uso de comprimidos se refere a um comprimido com um tamanho que dificulta a deglutição, além de que, para atingir altas doses ou mesmo a dosagem recomendada para os pacientes, é necessário o fracionamento da ingestão destes comprimidos durante todo o dia. Consequentemente, a adesão ao tratamento pode ser prejudicada, resultando em altas taxas de recaídas, pior controle da doença e qualidade de vida (a troca por medicações que apresentam eventos adversos expressivos, como baixa na imunidade e aumento do risco de infecções) e maior custo ao sistema de saúde. A apresentação de mesalazina sachê de 2 g propicia a adesão ao tratamento, facilita a ingestão da medicação, além de apresentar um conforto posológico, pois é capaz de atingir altas doses com menor frequência de uso ao dia. Assim, favorece toda a cascata de tratamento, além de ser custo-efetiva. As evidências apresentadas nesta RSL demonstram essa vantagem de mesalazina sachê, além de ser tão eficaz e segura quanto o uso de comprimido. Além disso, em evidências adicionais, demonstramos que mesmo em uso de comprimido, a prescrição em menor frequência também apresenta maior adesão quando comparada a diversas vezes ao dia. Para isso, a mesalazina sachê pode, com sucesso, atingir esse objetivo.

Além dessas evidências, é válido salientar sobre as leis que regem o acesso aos medicamentos essenciais (ME) e priorização por produtos custo-efetivos e de eficácia (Lei nº 8080 e Lei nº 12401/2011). Tal acesso aos ME, aqueles destinados a atender às necessidades prioritárias de saúde da população brasileira, é objetivo tanto da Política Nacional de Medicamentos (PNM) como da Política de Assistência Farmacêutica. A seleção de ME está associada à efetivação do acesso a essas políticas e é reconhecida como elo estratégico principal para a promoção do uso racional de medicamentos (77).

Sabe-se que a mesalazina comprimido está incorporada no SUS (2). O objetivo deste documento é adicionar uma nova apresentação dessa tecnologia que é custo-efetiva e favorece a adesão do paciente ao tratamento. Não temos com esse instrumento o objetivo de substituir a tecnologia já disponível, mas sim ampliar o leque de possibilidades terapêuticas e de prescrição permitindo que o indivíduo com RCU seja atendido conforme suas necessidades.

A literatura relacionada à mesalazina para o tratamento de RCU já está consolidada e demonstra eficácia e segurança. Os estudos sobre a apresentação em sachê estão disponíveis na literatura, porém apresentam objetivos de: 1) comparar a eficácia em doses e frequência de uso diferentes; e 2) demonstrar que uma única dose diária apresenta mesma eficácia e segurança, além de adesão ao tratamento e melhoria da qualidade de vida do paciente. Pesquisas futuras podem ser direcionadas à comparação das apresentações em doses e frequências diferentes em um mesmo estudo. Além disso, tal evidência favorecerá a comparação indireta das apresentações disponíveis através de RSL com meta-análise em rede e aumentará a robustez dos achados. Na relação de ensaios clínicos em andamento ou para iniciar registrados no *clinicaltrials.gov* não investigam esta comparação direta (Tabela 11).

4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

4.1 Pergunta de Pesquisa

A Tabela 14 ilustra a descrição da pergunta de pesquisa da avaliação econômica de mesalazina sachê 2 g. O desenvolvimento da análise seguiu as orientações da Diretriz para Elaboração de Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias do Ministério da Saúde no Brasil (78).

Tabela 14. Pergunta de Pesquisa da Avaliação Econômica

Questão Genérica	
Mesalazina Sachê 2g - grânulos de Liberação prolongada promove minimização de custos no Sistema Único de Saúde?	
Questão Específica	
Qual é a razão de custo – minimização, considerando o horizonte temporal de um ano e a perspectiva do Sistema Único de Saúde em incorporar mesalazina sachê 2g no tratamento de pacientes com retocolite ulcerativa (RCU)?	
Construção da Questão	
População em estudo	Pacientes adultos (≥ 18 anos) com RCU idiopática (leve a moderada) em todas as extensões em terapia de manutenção da remissão.
Intervenção	Mesalazina sachê (oral) – grânulos de liberação prolongada
Comparadores	Mesalazina (demais apresentações orais)
Desfecho	Assume-se equivalência de desfechos para as intervenções comparadas. Medida de Resultado: comparação de custos.
Perspectiva	SUS – Sistema Único de Saúde
Horizonte temporal	Um ano
Metodologia do modelo	Custo-minimização

4.2 Comparadores

4.2.1 Mesalazina

O tratamento da RCU consiste em aminossalicilatos orais e por via retal, corticoides, imunossupressores e medicamentos biológicos, e é feito de maneira a tratar a fase aguda e para manter a remissão clínica e endoscópica, sendo o seu maior objetivo atingir a remissão livre de corticoide (2).

No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Retocolite Ulcerativa há uma recomendação de tratamento de todas as extensões de RCU em terapia de manutenção da mesalazina com posologia de 2 g a 4,8 g ao dia, divididas em 2 ou 3 vezes ao dia (de 12/12h ou de 8/8h) (2). Na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - Rename consta a mesalazina 400 mg (comprimido), 500 mg (comprimido de liberação prolongada) e 800 mg (comprimido) (79).

Com base nas informações acima, os comparadores utilizados nesse dossiê foram as mesalazinas de apresentação oral.

4.3 Tipo de Análise Econômica

Trata-se de um estudo farmacoeconômico de análise de minimização de custos (AMC) dos medicamentos equivalentes terapêuticos, conforme demonstrado na análise das evidências científicas.

4.4 Efetividade

A AMC considera apenas custos imediatos do uso de um medicamento. Esta análise parte do pressuposto de que os resultados, também chamados de consequências ou desfechos, das intervenções alternativas em avaliação são equivalentes.

4.5 Dados clínicos

Com base nos dados do ensaio clínico de Farup et al. (69) que demonstrou ausência de diferença estatisticamente significativa na eficácia e segurança entre as apresentações de grânulo e comprimido de liberação controlada, podendo concluir que ambas as apresentações têm mesma eficácia e são seguras, foi proposta a análise de custo-minimização.

4.6 Mensuração e custeio de recursos

4.6.1 Medicamentos

Os custos relacionados aos medicamentos foram obtidos através do valor médio de aquisição divulgado pelo Banco de Preços em Saúde das informações de compras disponíveis dos últimos 18 meses (80), a posologia e a definição dos esquemas terapêuticos foram baseadas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Retocolite Ulcerativa (2), conforme disponibilidade de medicamentos no RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais), publicadas pelo Ministério da Saúde (79). Destaca-se que em relação ao custo de aquisição dos medicamentos, de acordo com o reajuste anual de preços dos medicamentos recente (abril/2022) de 10,89%, os preços do valor médio das compras de medicamento foram ajustados pelo percentual de aumento. Os dados referentes aos medicamentos são apresentados na tabela 15.

Tabela 15. Medicamentos - Custo

Medicamento	Unidades diárias	Custo por comprimido/sachê	Custo por dia	Custo mensal	Custo anual
Mesalazina 400 mg	5	R\$ 0,55	R\$ 2,77	R\$ 84,30	R\$ 1.011,56
Mesalazina 500 mg (liberação prolongada)	4	R\$ 3,66	R\$ 14,63	R\$ 445,43	R\$ 5.345,21
Mesalazina 800 mg	2,5	R\$ 0,73	R\$ 1,81	R\$ 55,23	R\$ 662,75
Mesalazina 2000 mg (liberação prolongada)	1	R\$ 7,38	R\$ 7,38	R\$ 224,59	R\$ 2.695,03

Assim como as outras formulações de mesalazina, a apresentação em sachê possui desoneração de Coeficiente de Adequação de Preços – CAP.

4.6.2 Eventos Adversos

Não foram custeados os eventos adversos (EAs) pois de acordo com o estudo de Farup et al. (69), não houve diferença estatisticamente significativa na eficácia e segurança entre as apresentações de grânulo e comprimido de 500 mg com liberação prolongada, podendo concluir que ambas as apresentações têm mesma eficácia e segurança. Assim os custos dos EAs seriam semelhantes entre as tecnologias e não contribuiria com a análise econômica.

4.7 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade probabilística foi realizada para considerar a variação randômica de todos os recursos cujo valor impactasse de forma relevante o modelo. Para garantir a convergência dos resultados do modelo, os resultados probabilísticos foram baseados em 1.000 iterações nas quais todos os parâmetros são randomizados. Por outro lado, a análise de sensibilidade determinística visou entender o peso individual de cada recurso sobre o resultado da análise.

Para a realização das análises, todos parâmetros do modelo foram variados dentro de um intervalo cujo valor máximo e mínimo correspondem a 10% respectivamente a mais e a menos do valor base.

4.8 Resultados

Na análise de custo-minimização (Tabela 16) a mesalazina sachê (oral) – grânulos de liberação prolongada proporcionou uma economia anual no tratamento de pacientes com RCU de -R\$ 2.650,18, quando comparada com mesalazina comprimido oral, também de liberação prolongada de 500 mg.

Tabela 16. Análise de custo minimização

Medicamento	Apresentação	Custo	Custo incremental
Mesalazina	400 mg	R\$ 1.090,60	R\$ 1.683,47
Mesalazina	500 mg (liberação prolongada)	R\$ 5.424,26	-R\$ 2.650,18
Mesalazina	800 mg	R\$ 662,75	R\$ 2.111,33
Mesalazina	2 g (sachê liberação prolongada)	R\$ 2.774,08	

4.8.1 Análise de sensibilidade

4.8.1.1 Análise de Sensibilidade Determinística

Na análise de sensibilidade determinística, a variável que mais impacta no modelo nas comparações mesalazina sachê versus mesalazina de 500 mg é o custo desta última citada. (Figura 6).

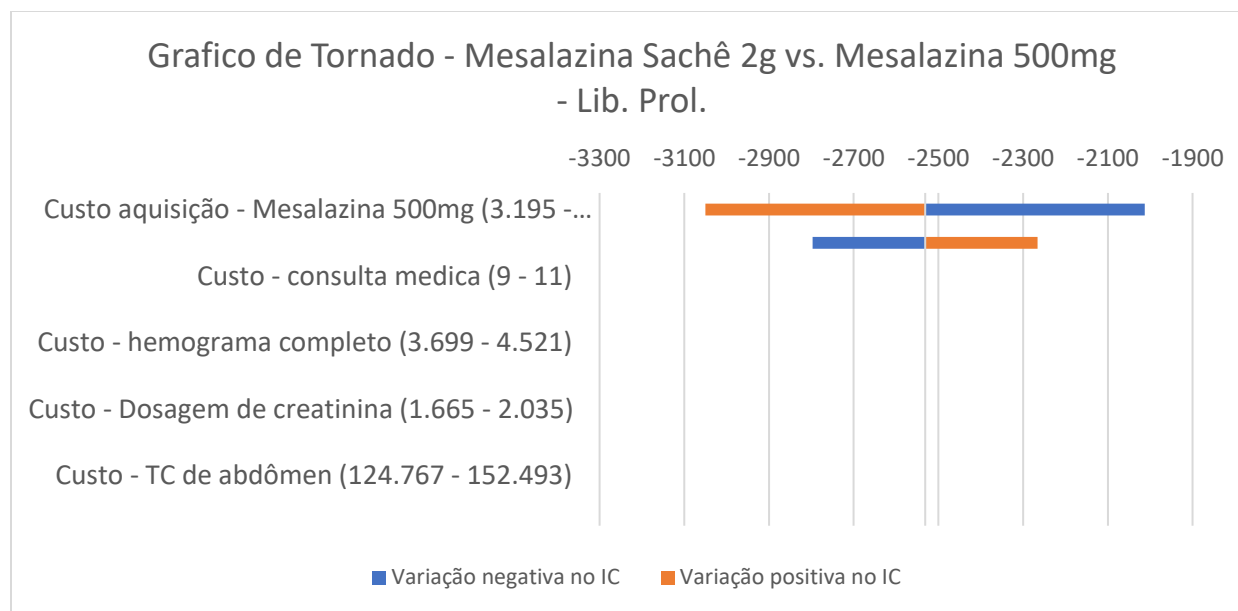


Figura 6. Análise de Sensibilidade Determinística - mesalazina Sachê 2g - Lib. Prol. vs. Mesalazina 500mg - Lib. Prol.

5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (AIO)

5.1 Objetivo do estudo

O objetivo desta análise foi estimar o impacto orçamentário da incorporação de mesalazina sachê (oral) – grânulos de liberação prolongada no Sistema Único de Saúde (SUS) para tratamento de pacientes adultos (≥ 18 anos) com RCU idiopática (leve a moderada) em todas as extensões em terapia de manutenção da remissão.

5.2 Perspectiva da análise

Neste projeto foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora dos serviços em saúde, assim foram considerados todos os custos diretos como medicamentos, exames e intervenções.

5.3 Horizonte temporal

A análise de impacto orçamentário assumiu um horizonte temporal de 5 anos sem adotar taxa de desconto, segundo a orientação das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (81).

5.4 População elegível

A população elegível foi estimada por dados epidemiológicos calculados a partir dos dados da incidência e prevalência do estudo de Quaresma et al., 2021 (14).

Para a proporção de pacientes com RCU leve a moderada, utilizou-se os dados obtidos do estudo Martins et al., 2018 (82). Posteriormente, foram aplicados os seguintes filtros na projeção da população de 2023-2027: população exclusiva do SUS (83) e o percentual de falha terapêutica da terapia sistêmica (84). Os dados utilizados para estimativa e a população elegível estão dispostas nas Tabelas 17 e 18.

Tabela 17. Parâmetros utilizados na análise de impacto orçamentário

Parâmetros	Valor	Fonte
Prevalência de retocolite ulcerativa no Brasil	0,06%	Quaresma et al., 2021 (14)
Incidência de retocolite ulcerativa no Brasil	0,007%	Quaresma et al., 2021 (14)
Proporção de retocolite ulcerativa leve a moderada	62,20%	Martins, 2018 (82)
População Adulta Estimada (2021)	153.748.413	IBGE, 2021 (85)
População Brasileira Estimada (2021)	214.828.540	IBGE, 2021 (85)
População SUS exclusiva	77,84%	ANS, 2021 (86)

Tabela 18. População elegível ao tratamento com mesalazina

Parâmetros	2022	2023	2024	2025	2026	2027
População Brasileira Estimada	214.828.540	216.284.269	217.684.462	219.029.093	220.316.530	221.545.234
População Adulta Estimada	153.748.413	154.790.249	155.792.338	156.754.663	157.676.056	158.555.414
Número estimado de adultos diagnosticados com RCU por ano	8.245	8.301	8.355	8.407	8.456	8.503
Número estimado de pacientes com RCU leve a moderada -prevalência	59.189	-	-	-	-	-
Número estimado de pacientes com RCU leve a moderada - incidência	-	5.163	5.197	5.229	5.260	5.289
População total elegível ao ano	-	64.352	69.549	74.778	80.038	85.327

5.5 Custos

Os custos das medicações (Tabela 19) foram estimados conforme apresentado na seção 4.6.1 deste documento. Os custos anuais estão dispostos abaixo:

Tabela 19. Custos dos tratamentos avaliados

Medicamento	Unidades diárias	Custo por comprimido/sachê	Custo por dia	Custo mensal	Custo anual
Mesalazina 400 mg	5	R\$ 0,55	R\$ 2,77	R\$ 84,30	R\$ 1.011,56
Mesalazina 500 mg (liberação prolongada)	4	R\$ 3,66	R\$ 14,63	R\$ 445,43	R\$ 5.345,21
Mesalazina 800 mg	2,5	R\$ 0,73	R\$ 1,81	R\$ 55,23	R\$ 662,75
Mesalazina 2000 mg (liberação prolongada)	1	R\$ 7,38	R\$ 7,38	R\$ 224,59	R\$ 2.695,03

5.6 Cenários Avaliados

Foram avaliados dois cenários: o cenário referência em que a mesalazina sachê (oral) – grânulos de liberação prolongada não está incorporada ao SUS, sendo, portanto, a mimetização do cenário atual de tratamento da RCU e o cenário proposto em que parte da população com RCU utiliza a tecnologia avaliada como opção terapêutica. A diferença entre o custo do cenário referência e o cenário proposto é o impacto orçamentário da incorporação da medicação proposta ao arsenal terapêutico no SUS (Figura 7).



Figura 7. Modelo de Impacto Orçamentário

Para a distribuição dos pacientes em cada braço de tratamento, adotou-se a taxa da base de dados IQVIA- NRC mesalazina oral MAT 03/2022, relativo ao ano de 2023 para o cenário base. As Tabelas 20 e 21 demonstram os percentuais de mercado adotados em cada cenário.

Tabela 20. Taxa de difusão das tecnologias - Cenário base

Medicamento	Ano					
	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Mesalazina 400 mg	15%	15%	15%	15%	15%	15%
Mesalazina 500 mg liberação prolongada	34%	34%	34%	34%	34%	34%
Mesalazina 800 mg	51%	51%	51%	51%	51%	51%
Mesalazina 2 g sachê lib. Prol.	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Tabela 21. Taxa de difusão das tecnologias - Cenário proposto

Medicamento	Ano					
	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Mesalazina 400 mg	15%	15%	15%	15%	15%	15%
Mesalazina 500 mg liberação prolongada	34%	30%	25%	20%	15%	10%
Mesalazina 800 mg	51%	51%	51%	51%	51%	51%
Mesalazina 2 g sachê lib. Prol.	0%	4%	9%	14%	19%	24%

5.7 Resultado do Caso Base

Considerando a estimativa epidemiológica, a análise de impacto orçamentário apresentou uma economia com a incorporação da mesalazina sachê no SUS de R\$ 53.548.153,02 milhões em cinco anos (Tabela 22).

Tabela 22. Impacto Orçamentário Ano a Ano - Estimativa epidemiológica

Ano	Cenário Base	Cenário Proposto	Impacto Orçamentário
2023	R\$150.960.449,08	R\$144.138.622,76	-R\$6.821.826,31
2024	R\$163.151.265,35	R\$155.089.921,19	-R\$8.061.344,16
2025	R\$175.417.383,96	R\$165.415.990,88	-R\$10.001.393,09
2026	R\$187.755.601,93	R\$175.105.809,16	-R\$12.649.792,76
2027	R\$198.374.961,10	R\$182.361.164,39	-R\$16.013.796,71
TOTAL	R\$875.659.661,42	R\$822.111.508,39	-R\$53.548.153,02

5.8 Análise de Sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística foi realizada visando entender o peso individual de cada recurso sobre o resultado da análise. Os resultados mostraram que a variável que mais impacta no modelo é o custo da mesalazina de 500 mg (Figura 8).

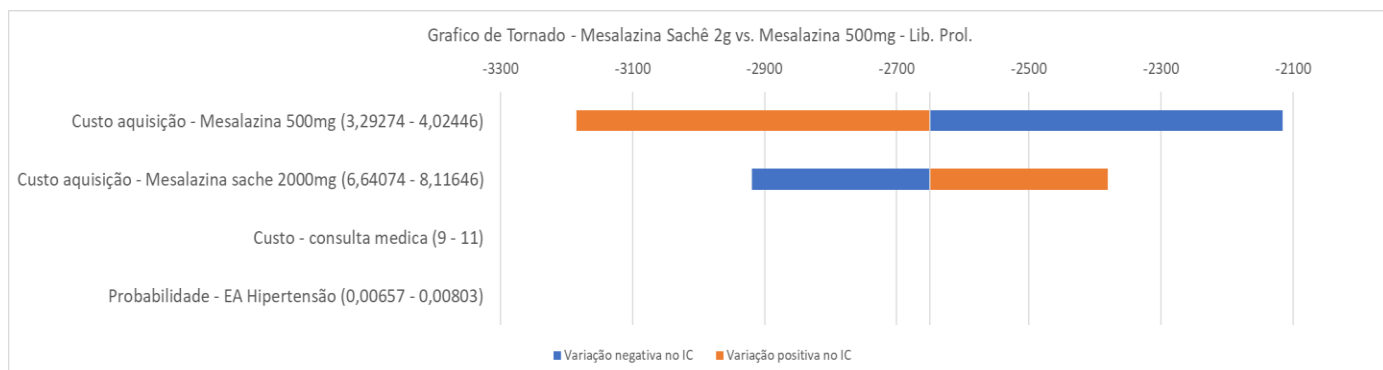


Figura 8. Análise de sensibilidade do modelo de Impacto Orçamentário

6. CONCLUSÃO

A partir de todas as evidências demonstradas neste documento, conclui-se que a apresentação de mesalazina sachê 2 g é tão eficaz e segura quanto a apresentação em comprimido disponível no SUS, além de favorecer o aumento da adesão ao tratamento e qualidade de vida do paciente.

Os dados de custo minimização mostraram que o custo anual da mesalazina sachê grânulos de liberação controlada é inferior à mesalazina de liberação controlada de 500 mg. Este resultado refletiu no impacto orçamentário mostrando que a incorporação da tecnologia poderia promover uma economia de R\$ 53,5 milhões em cinco anos.

Recomenda-se a incorporação dessa nova apresentação como uma alternativa/opção de tratamento ao paciente e ao prescritor.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bulário eletrônico ANVISA. Bula Pentasa® [Internet]. [cited 2022 May 25]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=PENTASA>
2. Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - Retocolite Ulcerativa [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 21]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20211230_Relatorio__PCDT_Retocolite_Ulcerativa.pdf
3. Ho GT, Porter RJ, Kalla R. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. *F1000Res*. 2020;9.
4. Crespi M, Dulbecco P, De Ceglie A, Conio M. Strictures in Crohn's Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020;65(7):1904–16.
5. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2006;12(30):4819–31.
6. Lee JS, Kim ES, Moon W. Chronological review of endoscopic indices in inflammatory bowel disease. *Clinical Endoscopy*. 2019;52(2):129–36.
7. Brostrom O. Prognosis in ulcerative colitis. *Medical Clinics of North America*. 1990;74(1).
8. Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(4–5):463–6.
9. Murray A, Nguyen TM, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;2020(8).
10. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, Ziade N, Hashash JG. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Disease-a-Month*. 2019;65(12):100851.
11. Selvaratnam S, Gullino S, Shim L, Lee E, Lee A, Paramsothy S, Leong RW. Epidemiology of inflammatory bowel disease in South America: A systematic review. *World Journal of Gastroenterology*. 2019;25(47):6866–75.
12. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JY, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*. 2017;390(10114):2769–78.
13. Martins KR, de ARAÚJO JM, Cruz AC, Luiz-Ferreira A. Epidemiologic aspects of inflammatory bowel disease in the western region of Minas Gerais state. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2021;58(3):377–83.
14. Quaresma AB, Damiao AOMC, Coy CSR, Magro DO, Valverde DA, Panaccione R, Coward SB, Ng SC, Kaplan GG, Kotze PG. DOP41 Temporal Trends in the epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases in the public healthcare system in Brazil: A large population-based study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021;15(Supplement_1):S079–80.
15. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in Ulcerative Colitis. *British Medical Journal*. 1955;2(4952):1386.
16. Gasparini RG. Incidência e Prevalência de Doenças Inflamatórias Intestinais no Estado de São Paulo Brasil. Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Bases. 2018.
17. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005 Jan;3(1):11–24.
18. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Laberrenne JE, Salomez JL, Lerebours E, Turck D, Cortot A, Gower-Rousseau C, Colombel JF. The changing pattern of

- Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988–2007). *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2011 May;33(10):1133–42.
19. Kornbluth A, Sachar DB, Gastroenterology and TTPC of the AC of. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. 2010;105(3).
 20. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV Jr, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A:5.
 21. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnár T, Raine T, Sebastian S, de Sousa HT, Dignass A, Carbonnel F. Third European Evidence based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(7):769–84.
 22. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Gecse KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G, Zagórowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(6):649–70.
 23. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Gearry R, Goh KL, Hamid S, Khan AG, Khalif I, Ng SC, Ouyang Q, Rey JF, Sood A, Steinwurz F, Watermeyer G, LeMair A. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2016;50(10).
 24. Ghosh S, Shand A, Ferguson A. Ulcerative colitis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;320(7242):1119–23.
 25. Damião AOMC, Vieira A, Vilela EG, Teixeira F V, Albuquerque IC de, Parente JML, Chebli JMF, Ambrogini Jr O, Saad-Hossne R, Miszputen SJ. Diretriz sobre Retocolite Ulcerativa. *International Journal of Inflammatory Bowel Disease*. 2019;5(1):12–6.
 26. Ungaro R, Colombel JF, Lissos T, Peyrin-Biroulet L. A Treat-to-Target Update in Ulcerative Colitis: A Systematic Review. Vol. 114, *American Journal of Gastroenterology*. 2019. p. 874–83.
 27. Wang Y, Parker CE, Bhanji T, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr;4(4):CD000543–CD000543.
 28. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, Bettenworth D, Sandborn WJ, Sands BE, Reinisch W, Schölmerich J, Bemelman W, Danese S, Mary JY, Rubin D, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Dotan I, Abreu MT, Dignass A. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1570–83.
 29. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, Panaccione R, Steinhart AH, Tse F, Feagan B. Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Nonhospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus. *Gastroenterology*. 2015 May;148(5):1035–1058.e3.
 30. Abdalla MI, Herfarth H. Budesonide for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2016/06/16. 2016 Aug;17(11):1549–59.
 31. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017 Apr;389(10080):1756–70.
 32. Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, Falck-Ytter C, Falck-Ytter Y, Cross RK. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2019 Feb;156(3):748–64.

33. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, Bachmann O, Bettenworth D, Chaparro M, Czuber-Dochan W, Eder P, Ellul P, Fidalgo C, Fiorino G, Gionchetti P, Gisbert JP, Gordon H, Hedin C, Holubar S, Iacucci M, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Lakatos PL, Lytras T, Lyutakov I, Noor N, Pellino G, Piovani D, Savarino E, Selvaggi F, Verstockt B, Spinelli A, Panis Y, Doherty G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022 Jan;16(1):2–17.
34. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019 Mar;114(3):384–413.
35. Singh S, Feuerstein JD, Binion DG, Tremaine WJ. AGA Technical Review on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2019 Feb;156(3):769-808.e29.
36. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, Hayee B, Lomer MCE, Parkes GC, Selinger C, Barrett KJ, Davies RJ, Bennett C, Gittens S, Dunlop MG, Faiz O, Fraser A, Garrick V, Johnston PD, Parkes M, Sanderson J, Terry H. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019 Dec;68(Suppl 3):s1–106.
37. Sans M CF. Diagnostic criteria in autoimmune diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2008;329–34.
38. Floyd DN, Langham S, Séverac HC, Levesque BG. The Economic and Quality-of-Life Burden of Crohn's Disease in Europe and the United States, 2000 to 2013: A Systematic Review. *Digestive Diseases and Sciences*. 2015;60(2):299–312.
39. de S. B. Fróes R, Carvalho ATP, de V. Carneiro AJ, de Barros Moreira AMH, Moreira JPL, Luiz RR, de Souza HS. The socio-economic impact of work disability due to inflammatory bowel disease in Brazil. *The European Journal of Health Economics*. 2018;19(3):463–70.
40. Testa A, Castiglione F, Nardone OM, Colombo GL. Adherence in ulcerative colitis: an overview. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:297–303.
41. Flourié B, Hagège H, Tucac G, Maetz D, Hébuterne X, Kuyvenhoven JP, Tan TG, Pierik MJ, Masclee AA, Dewit O, Probert CS, Aoucheta D. Randomised clinical trial: once- vs. twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Apr;37(8):767–75.
42. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, Schreiber S, Jackowski L, Butler T, Lyne A, Stephenson D, Palmen M, Joseph RE. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007 Jan;132(1):63–6.
43. Kruis W, Kiudelis G, Rácz I, Gorelov IA, Pokrotnieks J, Horynski M, Batovsky M, Kykal J, Boehm S, Greinwald R, Mueller R. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut*. 2009 Feb;58(2):233–40.
44. Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddü P, Gubergrits N, Lyne A, Butler T, Lees K, Joseph RE, Sandborn WJ. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2007 Jan;5(1):95–102.
45. D'Haens G, Sandborn WJ, Barrett K, Hodgson I, Streck P. Once-daily MMX(®) mesalamine for endoscopic maintenance of remission of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jul;107(7):1064–77.
46. Kruis W, Jonaitis L, Pokrotnieks J, Mikhailova TL, Horynski M, Bátorvský M, Lozynsky YS, Zakharash Y, Rácz I, Kull K, Vcev A, Faszczuk M, Dilger K, Greinwald R, Mueller R. Randomised clinical trial: a comparative dose-finding study of three arms of dual release mesalazine for maintaining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Feb;33(3):313–22.
47. Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, Mross M, Vinter-Jensen L, Börner N, Silvennoinen J, Tan G, Pool MO, Stijnen T, Dietel P, Klugmann T, Vermeire S, Bhatt A, Veerman H. Mesalamine once

- daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2009 Jul;7(7):762–9.
48. Hawthorne AB, Stenson R, Gillespie D, Swarbrick ET, Dhar A, Kapur KC, Hood K, Probert CS. One-year investigator-blind randomized multicenter trial comparing Asacol 2.4 g once daily with 800 mg three times daily for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Oct;18(10):1885–93.
 49. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, Joseph R. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut*. 2008 Jul;57(7):893–902.
 50. Kane S, Holderman W, Jacques P, Miodek T. Once daily versus conventional dosing of pH-dependent mesalamine long-term to maintain quiescent ulcerative colitis: Preliminary results from a randomized trial. *Patient Prefer Adherence*. 2008 Feb;2:253–8.
 51. Kane S, Huo D, Magnanti K. A pilot feasibility study of once daily versus conventional dosing mesalamine for maintenance of ulcerative colitis. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2003 May;1(3):170–3.
 52. Prantera C, Kohn A, Campieri M, Caprilli R, Cottone M, Pallone F, Savarino V, Sturniolo GC, Vecchi M, Ardia A, Bellinva S. Clinical trial: ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA: a 1-year, randomized multicentre study comparing MMX with Asacol. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Nov;30(9):908–18.
 53. Sandborn WJ, Korzenik J, Lashner B, Leighton JA, Mahadevan U, Marion JF, Safdi M, Sninsky CA, Patel RM, Friedenberg KA, Dunnmon P, Ramsey D, Kane S. Once-daily dosing of delayed-release oral mesalamine (400-mg tablet) is as effective as twice-daily dosing for maintenance of remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2010 Apr;138(4):1286–96, 1296.e1-3.
 54. Suzuki Y, Iida M, Ito H, Nishino H, Ohmori T, Arai T, Yokoyama T, Okubo T, Hibi T. 2.4 g Mesalamine (Asacol 400 mg tablet) Once Daily is as Effective as Three Times Daily in Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis: A Randomized, Noninferiority, Multi-center Trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 May;23(5):822–32.
 55. Watanabe M, Hanai H, Nishino H, Yokoyama T, Terada T, Suzuki Y. Comparison of QD and TID oral mesalazine for maintenance of remission in quiescent ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized multicenter study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Jul;19(8):1681–90.
 56. Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, Lee S, Roberts MS, Kaur R, Alam T. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm*. 2012 Sep;18(7):527–39.
 57. Kane S V. Systematic review: adherence issues in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Mar;23(5):577–85.
 58. Higgins PDR, Rubin DT, Kaulback K, Schoenfield PS, Kane S V. Systematic review: Impact of non-adherence to 5-aminosalicylic acid products on the frequency and cost of ulcerative colitis flares. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2009;29(3):247–57.
 59. Nishikawa AM, Paladini L, Delfini R, Kotze PG, Clark O. Decision Tree Construction and Cost-Effectiveness Analysis of Treatment of Ulcerative Colitis With Pentasa® Mesalazine 2 G Sachet. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2013;50(4):297–303.
 60. Robin Dimatteo M, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes A meta-analysis. *Medical Care*. 2002;40(9):794–811.
 61. Nishikawa AM, Paladini L, Delfini R, Kotze PG, Clark O. Decision Tree Construction and Cost-Effectiveness Analysis of Treatment of Ulcerative Colitis With Pentasa® Mesalazine 2 G Sachet. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2013;50(4):297–303.
 62. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting

- P, McKenzie JE. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n160.
63. Santos C, Pimenta C, Nobre M. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2007;15:508–11.
 64. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016;5(1):210.
 65. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017/09/21. 2017;358:j4008.
 66. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, Liberati A, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann H, Edejer TT, Vist GE, Williams JW Jr. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res*. 2004;4(1):1–7.
 67. Dijkers M. Introducing GRADE: a systematic approach to rating evidence in systematic reviews and to guideline development. 2013.
 68. Schünemann H, Guyatt G, Oxman A, Brożek J. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Available from: guidelinedevelopment.org/handbook. 2013;
 69. Farup PG, Hinterleitner TA, Lukás M, Hébuterne X, Rachmilewitz D, Campieri M, Meier R, Keller R, Rathbone B, Oddsson E. Mesalazine 4 g daily given as prolonged-release granules twice daily and four times daily is at least as effective as prolonged-release tablets four times daily in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2001 Aug;7(3):237–42.
 70. Yagisawa K, Kobayashi T, Ozaki R, Okabayashi S, Toyonaga T, Miura M, Hayashida M, Saito E, Nakano M, Matsubara H, Hisamatsu T, Hibi T. Randomized, crossover questionnaire survey of acceptabilities of controlled-release mesalazine tablets and granules in ulcerative colitis patients. *Intestinal Research*. 2019;17(1):87–93.
 71. Keil R, Wasserbauer M, Zádorová Z, Kojecký V, Hlava Š, Št'ovíček J, Chudý J, Roznětinská M, Drábek J, Kubišová N, Lochmannová J. Adherence, risk factors of non-adherence and patient's preferred treatment strategy of mesalazine in ulcerative colitis: multicentric observational study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2018;53(4):459–65.
 72. Robinson A, Hankins M, Wiseman G, Jones M. Maintaining stable symptom control in inflammatory bowel disease: A retrospective analysis of adherence, medication switches and the risk of relapse. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2013;38(5):531–8.
 73. Nakagawa S, Okaniwa N, Mizuno M, Sugiyama T, Yamaguchi Y, Tamura Y, Izawa S, Hijikata Y, Ebi M, Ogasawara N, Funaki Y, Sasaki M, Kasugai K. Treatment adherence in patients with ulcerative colitis is dependent on the formulation of 5-aminosalicylic acid. *Digestion*. 2019;99(2):133–9.
 74. Minsitério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em Saúde D de G e I de T e I. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico]. 2021.
 75. Wilding IR, Kenyon CJ, Hooper G. Gastrointestinal spread of oral prolonged-release mesalazine microgranules (Pentasa) dosed as either tablets or sachet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(2):163–9.
 76. Gandia P, Idier I, Houin G. Is once-daily mesalazine equivalent to the currently used twice-daily regimen? A study performed in 30 healthy volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2007;47(3):334–42.
 77. Planalto. LEI N° 12.401, DE 28 DE ABRIL DE 2011. [Internet]. 2011. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/l12401.htm
 78. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência T e IEstratégicos D de C e T. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Ministério da Saúde Brasília; 2014.

79. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T de AF e IEstratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022 [recurso eletrônico]. Ministério da Saúde, editor. Brasília; 2022. 1–181 p. Available from: World Wide Web: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2022.pdf.
80. Brasil. Ministério da Saúde. Preço de compra pública nas bases do Banco de Preços em Saúde (BPS) e Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG). 2019.
81. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil 1ª edição 1ª reimpressão [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 1–74 p. Available from: www.saude.gov.br.
82. Lima Martins A, Volpato RA, Zago-Gomes M da P. The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):87.
83. TabNet Win32 3.0: 47b - Estimativa da população SUS dependente (com base na Saúde Suplementar).
84. Hausmann J, Zabel K, Herrmann E, Schröder O. Methotrexate for maintenance of remission in chronic active Crohn's disease: long-term single-center experience and meta-analysis of observational studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Jul;16(7):1195–202.
85. IBGE. Estimativas da população residente para os municípios e para as unidades da federação | IBGE [Internet]. 2021. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html?=&t=downloads>.
86. DATASUS/ TABNET. ANS TabNet - Informações em Saúde Suplementar: Taxa de cobertura dos planos de saúde. 2019.

Anexo A

Tabelas de estudos excluídos e razões de exclusão – separados por tipo de estudo

Revisão Sistemática da Literatura

Autores	Ano	Título	Motivo da Exclusão
Ford, Alexander C. and Achkar, Jean-Paul and Khan, Khurram J. and Kane, Sunanda V. and Talley, Nicholas J. and Marshall, John K. and Moayyedi, Paul	2011	Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
	2011	Once-daily dosing vs. conventional dosing schedule of mesalamine and relapse of quiescent ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
	2012	Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
Khan, N. and Abbas, A. M. and Koleva, Y. N. and Bazzano, L. A.	2013	Long-term mesalamine maintenance in ulcerative colitis: which is more important? Adherence or daily dose	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
Nguyen, N. H. and Fumery, M. and Dulai, P. S. and Prokop, L. J. and Sandborn, W. J. and Murad, M. H. and Singh, S.	2018	Comparative efficacy and tolerability of pharmacological agents for management of mild to moderate ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analyses	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
Sehgal, P. and Colombel, J. F. and Aboubakr, A. and Narula, N.	2018	Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
Bonovas, S. and Nikolopoulos, G. K. and Piovani, D. and González-Lorenzo, M. and Pantavou, K. and Lytras, T. and Peyrin-Biroulet, L. and Danese, S.	2019	Comparative assessment of budesonide-MMX and mesalamine in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: A systematic review and network meta-analysis	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
Damião, Adilson Omar Mourão Cintra and de Azevedo, Matheus Freitas Cardoso and Carlos, Alexandre de Sousa and Wada, Marcela Yumi and Silva, Taciana Valéria Marcolino and Feitosa, Flávio de Castro	2019	Conventional therapy for moderate to severe inflammatory bowel disease: A systematic literature review	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
Jin Lu Tong, Mei Lan Huang, Xi Tao Xu, Yu Qi Qiao, Zhi Hua Ran	2012	Once-daily versus multiple-daily mesalamine for patients with ulcerative colitis: a meta-analysis	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
Siddharth Singh, Joseph D. Feuerstein, David G. Binion, William J. Tremaine	2019	AGA Technical Review on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
Murray A, Nguyen TM, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK	2020	Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis (Review)	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
Murray A, Nguyen TM, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK	2020	Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis (Review)	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
Paridaens K, Fullarton JR, Travis SPL.	2021	Efficacy and safety of oral Pentasa (prolonged-release mesalazine) in mild-to-moderate ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2021;37:1891-900. doi: 10.1080/03007995.2021.1968813.	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina

M Iacucci, S de Silva, S Ghosh	2010	Mesalazine in inflammatory bowel disease: A trendy topic once again?	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
--------------------------------	------	--	--

Ensaio Clínico Randomizados

Autores	Ano	Título	Motivo da Exclusão
Riley, S. A. and Mani, V. and Goodman, M. J. and Herd, M. E. and Dutt, S. and Turnberg, L. A.	1988	Comparison of delayed-release 5-aminosalicylic acid (mesalazine) and sulfasalazine as maintenance treatment for patients with ulcerative colitis	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
Fockens, P. and Mulder, C. J. and Tytgat, G. N. and Blok, P. and Ferwerda, J. and Meuwissen, S. G. and Tuynman, H. A. and Dekker, W. and Gasthuis, K. and van Hees, P. A. and et al.	1995	Comparison of the efficacy and safety of 1.5 compared with 3.0 g oral slow-release mesalazine (Pentasa) in the maintenance treatment of ulcerative colitis. Dutch Pentasa Study Group	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
Raedler, A. and Behrens, C. and Bias, P.	2004	Mesalazine (5-aminosalicylic acid) micropellets show similar efficacy and tolerability to mesalazine tablets in patients with ulcerative colitis--results from a randomized-controlled trial	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
Dilger, K. and Trenk, D. and RÄssle, M. and Cap, M. and ZÄhringer, A. and Wacheck, V. and Remmler, C. and Cascorbi, I. and Kreisel, W. and Novacek, G.	2007	A clinical trial on absorption and N-acetylation of oral and rectal mesalazine	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
Dignass, A. U. and Bokemeyer, B. and Adamek, H. and Mross, M. and Vinter-Jensen, L. and BÄrner, N. and Silvennoinen, J. and Tan, G. and Pool, M. O. and Stijnen, T. and et al.	2009	Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
Kruis, W. and Kiudelis, G. and RÄjcz, I. and Gorelov, I. A. and Pokrotnieks, J. and Horynski, M. and Batovsky, M. and Kykal, J. and Boehm, S. and Greinwald, R. and et al.	2009	Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
Ito, H. and Iida, M. and Matsumoto, T. and Suzuki, Y. and Sasaki, H. and Yoshida, T. and Takano, Y. and Hibi, T.	2010	Direct comparison of two different mesalamine formulations for the induction of remission in patients with ulcerative colitis: a double-blind, randomized study	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
Lichtenstein, G. R. and Gordon, G. L. and Zakko, S. and Murthy, U. and Sedghi, S. and Pruitt, R. and Merchant, K. and Shaw, A. and Bortey, E. and Forbes, W. P.	2010	Clinical trial: once-daily mesalamine granules for maintenance of remission of ulcerative colitis - a 6-month placebo-controlled trial	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
Gross, V. and Bunganic, I. and Belousova, E. A. and Mikhailova, T. L. and Kupcinskis, L. and Kiudelis, G. and Tulassay, Z. and Gabalec, L. and Dorofeyev, A. E. and Derova, J. and Dilger, K. and Greinwald, R. and Mueller, R.	2011	3g mesalazine granules are superior to 9mg budesonide for achieving remission in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised trial	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
Hiwatashi, N. and Suzuki, Y. and Mitsuyama, K. and Munakata, A. and Hibi, T.	2011	Clinical trial: effects of an oral preparation of mesalazine at 4 g/day on moderately active ulcerative colitis. A phase III parallel-dosing study	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
Leifeld, L. and PfÄtzler, R. and Morgenstern, J. and Gibson, P. R. and Marakhouki, Y. and Greinwald, R. and Mueller, R. and Kruis, W.	2011	Mesalazine granules are superior to Eudragit-L-coated mesalazine tablets for induction of remission in distal ulcerative colitis - a pooled analysis	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina

Bokemeyer, B. and Hommes, D. and Gill, I. and Broberg, P. and Dignass, A.	2012	Mesalazine in left-sided ulcerative colitis: efficacy analyses from the PODIUM trial on maintenance of remission and mucosal healing	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
Lichtenstein, G. R. and Zakko, S. and Gordon, G. L. and Murthy, U. and Sedghi, S. and Pruitt, R. and Merchant, K. and Bortey, E. and Forbes, W. P.	2012	Mesalazine granules 1.5 g once-daily maintain remission in patients with ulcerative colitis who switch from other 5-ASA formulations: a pooled analysis from two randomised controlled trials	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
FlouriÃ©, B. and HagÃ¨ge, H. and Tucac, G. and Maetz, D. and HÃ©buterne, X. and Kuyvenhoven, J. P. and Tan, T. G. and Pierik, M. J. and Masclee, A. A. M. and Dewit, O. and Probert, C. S. and Aoucheta, D.	2013	Randomised clinical trial: once- vs. twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis	EvidÃªncias Adicionais
Watanabe, M. and Hanai, H. and Nishino, H. and Yokoyama, T. and Terada, T. and Suzuki, Y.	2013	Comparison of QD and TID oral mesalazine for maintenance of remission in quiescent ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized multicenter study	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
Lichtenstein, Gary R. and Barrett, Andrew C. and Bortey, Enoch and Paterson, Craig and Forbes, William P.	2014	Long-term safety and tolerability of once-daily mesalamine granules in the maintenance of remission of ulcerative colitis	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
Gordon, G. L. and Zakko, S. and Murthy, U. and Sedghi, S. and Pruitt, R. and Barrett, A. C. and Bortey, E. and Paterson, C. and Forbes, W. P. and Lichtenstein, G. R.	2016	Once-daily Mesalamine Formulation for Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis: a Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
Lichtenstein, G. R. and Gordon, G. L. and Zakko, S. and Murthy, U. and Sedghi, S. and Pruitt, R. and Barrett, A. C. and Bortey, E. and Paterson, C. and Forbes, W. P.	2016	Long-Term Benefit of Mesalamine Granules for Patients Who Achieved Corticosteroid-Induced Ulcerative Colitis Remission	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
Zakko, S. F. and Gordon, G. L. and Murthy, U. and Sedghi, S. and Pruitt, R. and Barrett, A. C. and Bortey, E. and Paterson, C. and Forbes, W. P. and Lichtenstein, G. R.	2016	Once-daily mesalamine granules for maintaining remission of ulcerative colitis: pooled analysis of efficacy, safety, and prognostic factors	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
Murray, A. and Nguyen, T. M. and Parker, C. E. and Feagan, B. G. and MacDonald, J. K.	2020	Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina
Wilding IR, Kenyon CJ, Hooper G	2000	Gastrointestinal spread of oral prolonged-release mesalazine microgranules (Pentasa) dosed as either tablets or sachet	EvidÃªncias adicionais
Gandia P, Idier I, Houin G	2007	Is once-daily mesalazine equivalent to the currently used twice-daily regimen? A study performed in 30 healthy volunteers	EvidÃªncias adicionais

Estudos observacionais

Autores	Ano	Título	Motivo da Exclusão
Rao, S. S. and Cann, P. A. and Holdsworth, C. D.	1987	Clinical experience of the tolerance of mesalazine and olsalazine in patients intolerant of sulphasalazine	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina (não apresenta dados sobre microgrânulos ou sachê)

López-San Román, A. and Bermejo, F. and Carrera, E. and Pérez-Abad, M. and Boixeda, D.	2005	Adhesión al tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina (não apresenta dados sobre microgrânulos ou sachê)
Bernal, I. and Domínguez, E. and García-Planella, E. and Marín, L. and Martínez, M. and Navarro, M. and Cabré, E. and Gassull, M. A.	2006	Medication-taking behavior in a cohort of patients with inflammatory bowel disease	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina/não é específico para RCU
Higgins, P. D. R. and Rubin, D. T. and Kaulback, K. and Schoenfeld, P. S. and Kane, S. V.	2009	Systematic review: impact of non-adherence to 5-aminosalicylic acid products on the frequency and cost of ulcerative colitis flares	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina (não apresenta dados sobre microgrânulos ou sachê)
Bermejo, F. and López-San Román, A. and Algaba, A. and Guerra, I. and Valer, P. and García-Garzón, S. and Piqueras, B. and Villa, C. and Bermejo, A. and Rodríguez-Agulló, J. L.	2010	Factors that modify therapy adherence in patients with inflammatory bowel disease	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina (não apresenta dados sobre microgrânulos ou sachê)
Yen, L. and Wu, J. and Hodgkins, P. L. and Cohen, R. D. and Nichol, M. B.	2012	Medication use patterns and predictors of nonpersistence and nonadherence with oral 5-aminosalicylic acid therapy in patients with ulcerative colitis	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina (não apresenta dados sobre microgrânulos ou sachê)
Khan, N. and Abbas, A. M. and Koleva, Y. N. and Bazzano, L. A.	2013	Long-term mesalamine maintenance in ulcerative colitis: which is more important? Adherence or daily dose	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina (não apresenta dados sobre microgrânulos ou sachê)
Lachaine, J. and Yen, L. and Beauchemin, C. and Hodgkins, P.	2013	Medication adherence and persistence in the treatment of Canadian ulcerative colitis patients: analyses with the RAMQ database	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina (não apresenta dados sobre microgrânulos ou sachê)
Devlen, J. and Beusterien, K. and Yen, L. and Ahmed, A. and Cheifetz, A. S. and Moss, A. C.	2014	Barriers to mesalamine adherence in patients with inflammatory bowel disease: a qualitative analysis	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina (não apresenta dados sobre microgrânulos ou sachê)
Gillespie, D. and Hood, K. and Farewell, D. and Stenson, R. and Probert, C. and Hawthorne, A. B.	2014	Electronic monitoring of medication adherence in a 1-year clinical study of 2 dosing regimens of mesalazine for adults in remission with ulcerative colitis	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina (não apresenta dados sobre microgrânulos ou sachê)
Moss, A. C. and Lillis, Y. and Edwards George, J. B. and Choudhry, N. K. and Berg, A. H. and Cheifetz, A. S. and Horowitz, G. and Leffler, D. A.	2014	Attitudes to mesalamine questionnaire: a novel tool to predict mesalamine nonadherence in patients with IBD	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina (não apresenta dados sobre microgrânulos ou sachê)
Bager, P. and Julsgaard, M. and Vestergaard, T. and Christensen, L. A. and Dahlerup, J. F.	2016	Adherence and quality of care in IBD	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina (não apresenta dados sobre microgrânulos ou sachê)
Coenen, S. and Weyts, E. and Ballet, V. and Noman, M. and Van Assche, G. and Vermeire, S. and Van Emelen, J. and Ferrante, M.	2016	Identifying predictors of low adherence in patients with inflammatory bowel disease	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina (não apresenta dados sobre microgrânulos ou sachê)
Severs, M. and Mangen, M. J. and Fidder, H. H. and van der Valk, M. E. and van der Have, M. and van Bodegraven, A. A. and Clemens, C. H. M. and Dijkstra, G. and Jansen, J. M. and de Jong, D. J. and Mahmood, N. and van de Meeberg, P. C. and van der Meulen-de Jong, A. E. and Pierik, M. and Ponsioen, C. Y. and Romberg-Camps, M. J. L. and Siersema, P. D. and Jharap, B. and van der Woude, J. C. and Zuithoff, N. P. A. and Oldenburg, B.	2017	Clinical Predictors of Future Nonadherence in Inflammatory Bowel Disease	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina (não apresenta dados sobre microgrânulos ou sachê)

Ribaldone, D. G. and Venero, M. and Saracco, G. M. and Pellicano, R. and Finocchiaro, F. and Caviglia, G. P. and Astegiano, M.	2018	The adherence to the therapy in inflammatory bowel disease: beyond the number of the tablets	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina (não apresenta dados sobre microgrânulos ou sachê)
Lee, J. and Jee, S. R. and Kim, H. W. and Baek, D. H. and Song, G. A. and Moon, W. and Park, S. J. and Kim, H. J. and Lee, J. H. and Park, J. H. and Kim, T. O.	2019	Factors associated with low adherence to oral 5-aminosalicylic acid in patients with ulcerative colitis	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina (não apresenta dados sobre microgrânulos ou sachê)
S V Kane	2006	Systematic review: adherence issues in the treatment of ulcerative colitis	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina (não apresenta dados sobre microgrânulos ou sachê)
N Khan, A M Abbas, L A Bazzano, Y N Koleva, M Krousel-Wood	2012	Long-term oral mesalazine adherence and the risk of disease flare in ulcerative colitis: nationwide 10-year retrospective cohort from the veterans affairs healthcare system	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina (não apresenta dados sobre microgrânulos ou sachê)
Kunal Srivastava Anamika Arora, Aditi Kataria, Joseph C Cappelleri, Alesia Sadosky, Andrew M Peterson	2013	Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis (não é específico de RCU, mas acho que pode ajudar no embasamento da introdução ou discussão)	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina (não apresenta dados sobre microgrânulos ou sachê)
Eleni Vangeli, Savita Bakhshi, Anna Baker, Abigail Fisher, Delaney Bucknor, Ulrich Mrowietz, Andrew J. K. Ostor, Laurent Peyrin-Biroulet, Ana P. Lacerda, John Weinman	2015	A Systematic Review of Factors Associated with NonAdherence to Treatment for Immune-Mediated Inflammatory Diseases	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina (não apresenta dados sobre microgrânulos ou sachê)
Anna Testa, Fabiana Castiglione, Olga Maria Nardone, Giorgio L Colombo	2017	Adherence in ulcerative colitis: an overview	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina (não apresenta dados sobre microgrânulos ou sachê)
Virginia Solitano, Ferdinando D'Amico, Gionata Fiorino, Kristine Paridaens, Laurent Peyrin-Biroulet, Silvio Danese	2020	Key Strategies to Optimize Outcomes in Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina (não apresenta dados sobre microgrânulos ou sachê)
Kartikeya Tripathi, Jeffrey Dong, Brooke F Mishkin, Joseph D Feuerstein	2021	Patient Preference and Adherence to Aminosalicylates for the Treatment of Ulcerative Colitis	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina (não apresenta dados sobre microgrânulos ou sachê)
Irvine, E. J. and Yeh, C. H. and Ramsey, D. and Stirling, A. L. and Higgins, P. D. R.	2008	The effect of mesalazine therapy on quality of life in patients with mildly and moderately active ulcerative colitis	excluir - não apresenta comparação entre apresentações de mesalazina (não apresenta dados sobre microgrânulos ou sachê)