



Brasília, DF | Maio de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio
para o tratamento da síndrome nefrótica em crianças e
adolescentes

2025 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde – CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNICAMP –

NATS/HC UNICAMP

Monitoramento do horizonte tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Thaís Conceição Borges

Ana Carolina de Freitas Lopes

Patente

Munique Gonçalves Guimarães – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Luiza Nogueira Losco

Marina Kuebler Silva

Andrea Brígida de Souza

Revisão

Wallace Breno Barbosa – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SECTICS/MS

MARCO LEGAL

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

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

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

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

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

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

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

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

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

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

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

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

Lista de Quadros

Quadro 1: Critérios clínicos e laboratoriais da síndrome nefrótica primária.....	11
Quadro 2: Critérios para monitoramento terapêutico.....	12
Quadro 3: Classificação da síndrome nefrótica primária de acordo com a resposta à terapia farmacológica.	13
Quadro 4: Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	15
Quadro 5: Preço proposto para as tecnologias consideradas neste relatório.....	16
Quadro 6: Custo semestral do tratamento.	17
Quadro 7: Avaliação da confiança da evidência da comparação micofenolato mofetila comparado a ciclosporina, ambos associados ao corticoide.....	23
Quadro 8: Medicamentos potenciais para o tratamento da síndrome nefrótica em crianças e adolescentes.....	30

Lista de Figuras

Figura 1: Modelo de Markov com três estados de saúde - remissão, recaída e óbito.	25
---	----

Lista de Tabelas

Tabela 1. Custos, desfechos e razão custo-efetividade incremental por criança ou adolescente com SNCD ou SNRF, na análise de custo-efetividade/utilidade.	26
Tabela 2. Resultados da análise de impacto orçamentário com valores expressos em reais.....	28

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	8
2.	CONFLITO DE INTERESSES.....	8
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	9
4.	INTRODUÇÃO	11
4.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	11
4.2.	Classificação da síndrome nefrótica	12
4.3.	Tratamento recomendado	13
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	14
5.1.	Preço proposto das tecnologias	16
5.2.	Custos dos tratamentos	17
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	18
6.1.	Efeitos desejáveis da tecnologia	18
6.1.1.	Número de recaídas em 6 meses.....	18
6.1.2.	Número de recaídas em 12 meses.....	18
6.1.3.	Número de pacientes com recaídas em 6 meses	19
6.1.4.	Número de pacientes com recaídas em 12 meses	20
6.1.5.	Taxa de resposta parcial.....	20
6.1.6.	Dose cumulativa de corticoide.....	20
6.2.	Efeitos indesejáveis da tecnologia	21
6.2.1.	Eventos adversos	21
6.2.2.	Eventos adversos graves	22
6.3.	Qualidade geral das evidências (GRADE)	22
6.4.	Balanço entre os efeitos desejáveis e indesejáveis.....	23
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	24
7.1.	Análise econômica.....	24
7.1.1.	Tipo de análise	24
7.1.2.	População-alvo.....	24
7.1.3.	Perspectiva de análise.....	24
7.1.4.	Alternativas comparadas	24
7.1.5.	Medidas de efetividade	24
7.1.6.	Estimativa de recursos e custos	25
7.1.7.	Moeda	25
7.1.8.	Modelo escolhido.....	25
7.1.9.	Pressupostos do modelo.....	26

7.1.10.	Análises de sensibilidade	26
7.1.11.	Resultados.....	26
7.1.12.	Limitações	27
7.2.	Impacto orçamentário.....	27
7.2.1.	Perspectiva de análise.....	27
7.2.2.	Horizonte temporal.....	27
7.2.3.	Custos considerados	27
7.2.4.	População.....	28
7.2.5.	Cenários e participação de mercado (market-share)	28
7.2.6.	Resultados.....	28
8.	ACEITABILIDADE.....	28
9.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	29
10.	MONITORAMENTO TECNOLÓGICO	29
11.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	30
12.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
13.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	31
14.	DISCUSSÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	31
15.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	32
	REFERÊNCIAS	32
	APÊNDICE 1.....	37
	ANEXO 1 - SÍNTese DE EVIDêNCIAS	39
	ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	72
	ANEXO 3 - ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	86

1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório de Recomendação se refere à avaliação da incorporação do micofenolato de mofetila e do micofenolato de sódio para o tratamento da síndrome nefrótica em crianças e adolescentes não respondedores aos tratamentos anteriores, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS), em decorrência da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes do MS. Os estudos que compõem este Relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital de Clínicas da Unicamp (NATS/HC Unicamp), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do micofenolato, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio

Indicação: Tratamento de crianças e adolescentes com síndrome nefrótica corticodependente (SNCD) e síndrome nefrótica com recaída frequente (SNRF), não respondedores aos tratamentos anteriores, associado ao corticoide.

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

Introdução: A síndrome nefrótica (SN) é marcada por proteinúria intensa, hipoalbuminemia, hiperlipidemia, edema e possíveis complicações, podendo evoluir para doença renal terminal em crianças. A proteinúria decorre da maior permeabilidade da membrana basal glomerular, sendo classificada em primária (lesão renal) ou secundária (associada a infecções, lúpus, diabetes, neoplasias, medicamentos). A SN primária corresponde a 90% dos casos antes dos 10 anos e 50% após essa idade. O diagnóstico baseia-se na resposta inicial aos corticoides. Cerca de 85% dos pacientes respondem ao tratamento, com remissão em até quatro semanas. A doença costuma evoluir com recaídas e remissões, resolvendo-se após a puberdade em muitos casos. Para as crianças e adolescentes com síndrome nefrótica com recaída frequente (SNRF) e síndrome nefrótica corticodependente (SNCD), além do uso de corticoide, considera-se a utilização de ciclosporina e ciclofosfamida, sendo que os medicamentos devem ser iniciados com o paciente em remissão da doença. O tacrolimo é indicado para pacientes que desenvolvem eventos adversos à ciclosporina. O micofenolato de mofetila e o micofenolato de sódio são citados pelas diretrizes atuais, mas não há recomendação clara para o seu uso, além disso, este medicamento não possui indicação aprovada junto à Anvisa para uso em crianças e adolescentes com SN, conforme consulta realizada nas bulas dos medicamentos com registro ativo.

Pergunta: O ácido micofenólico (micofenolato de mofetila - MMF ou micofenolato sódico - MFS) associado ao corticoide (CE) é mais eficaz e seguro que ciclosporina (CsA), tacrolimo (TAC) ou ciclofosfamida (CPM) com ou sem CE no tratamento de crianças e adolescentes com SN não respondedores aos tratamentos anteriores?

Evidências clínicas: Foram identificadas 1.788 publicações e, ao final do processo de seleção, foram incluídos dez estudos, sendo três revisões sistemáticas, dois ensaios clínicos randomizados e cinco estudos observacionais para a avaliação de eficácia, efetividade e segurança. Os resultados foram apresentados por meta-análise e de forma narrativa. Para a comparação entre MMF versus CsA, associados ao CE, o risco de recaídas em 12 meses foi maior no grupo tratado com MMF (certeza da evidência baixa) e o de evento adverso, hipertricose e hipertofia gengival, foi maior no grupo tratado com CsA (certeza da evidência baixa), entretanto o número de recaídas por paciente em 12 meses (certeza da evidência baixa) foi menor no grupo tratado com CsA. A diferença média entre as doses cumulativas não foi considerada clinicamente relevante, embora um dos estudos tenha apresentado diferença estatisticamente significativa, com menor dose cumulativa entre as crianças que receberam CsA (certeza da evidência baixa). Para os outros desfechos, não houve diferença entre os grupos e a certeza da evidência foi considerada muito baixa para o risco de recaídas em 6 meses e baixa para os demais desfechos. A comparação entre MMF e TAC, ambos associados ao CE, foram descritos em três estudos observacionais. O número de recaídas em 12 meses foi maior no grupo tratado com MMF. Não houve diferença estatisticamente significativa para os outros desfechos. Para esta comparação, não foi apresentada a avaliação da certeza da evidência. Os desfechos número de recaídas em 6 meses, número de pacientes com recaídas em 12 meses e eventos adversos foram descritos para a comparação entre MMF e CPM, associados ao CE, cujos resultados foram obtidos em apenas um estudo observacional com 34 pacientes. Não houve diferença entre os grupos para os desfechos avaliados. Para esta comparação, também não foi apresentada a avaliação da certeza da evidência.

Avaliação econômica: Foi realizada uma análise de custo-efetividade comparando MMF e CsA, associados ao CE, utilizando o modelo de transição de estados de Markov em ciclos de seis meses com três estados de saúde (remissão, recaída e morte). As crianças entraram no modelo com 9 anos e foram acompanhadas até os 18 anos. Nesta análise, os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) foram considerados como desfecho primário. O tratamento com MMF teve um custo menor em R\$ 8.403 com diminuição de 0,016 QALY (R\$ 524.722/QALY perdido).

Análise de impacto orçamentário: A análise do impacto orçamentário estimou a população a partir da demanda epidemiológica, com horizonte temporal de cinco anos. Foram considerados os custos médicos diretos de aquisição dos medicamentos, exames laboratoriais, acompanhamento ambulatorial e hospitalizações. Foi considerado um *market share* constante de 20% para o comparador MMF e corticoide e 80% para CsA e corticoide. Nesta análise, o impacto orçamentário previsto foi de -R\$ 2.741.379,64 em cinco anos.

Recomendações internacionais: Não foram identificadas recomendações sobre o uso do MMF e MFS para tratamento de SN em crianças e adolescentes nas agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde da Inglaterra (NICE), do Canadá (CDA-AMC), da Escócia (SIGN), de Portugal (INFARMED) e da Austrália (PBAC).

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foi detectada uma tecnologia para compor o esquema terapêutico de crianças e adolescentes portadores da síndrome nefrótica primária. O obinutuzumabe está em fase 3 de pesquisa clínica, recrutando pacientes com idade entre 6 e 25 anos.

Considerações finais: Foram incluídos dez estudos para avaliar eficácia, efetividade e segurança, com evidência geralmente de baixa ou muito baixa certeza. A comparação MMF vs. CsA mostrou maior risco de recaídas com MMF (certeza da evidência baixa) e mais eventos adversos (hipertricose e hipertofia gengival) com CsA (certeza da evidência baixa). A análise de custo-efetividade, utilizando o modelo de transição de estados de Markov, indicou que o tratamento com MMF e CE é uma alternativa de menor custo frente à CsA e CE, com a redução do QALY (R\$524.722/QALY perdido). A análise de impacto orçamentário, com horizonte de cinco anos, previu um impacto de -R\$2.741.379, considerando um *market share* constante de 20% para MMF e corticoide e 80% para CNI e corticoide. Apesar do uso não previsto em bula, as doses de MMF utilizadas nos ECR para tratamento de crianças e adolescentes com SN foi a mesma já utilizada como imunossupressora em pacientes transplantados no âmbito do SUS.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 30/2025 esteve aberta durante o período de 1º a 10 de abril de 2025 e recebeu três inscrições. Contudo, verificou-se que os inscritos não atendiam às especificidades desta Chamada. A Secretaria-Executiva da Conitec também realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou um participante para este tema. Assim, não houve a participação.

Discussão preliminar da Conitec: Na reunião, discutiu-se a proposta de avaliação do MMF/MFS para inclusão no PCDT da Síndrome Nefrótica em Crianças e Adolescentes, em atualização, com foco em oferecer alternativas terapêuticas ao uso prolongado de corticoides e visando reduzir eventos adversos como atraso no crescimento. Embora o MMF tenha efetividade possivelmente inferior a outras opções, seu perfil de segurança mais tolerável o torna relevante no contexto pediátrico, sendo utilizado de forma complementar e em associação aos demais medicamentos imunossupressores já disponíveis, indicado após falha de resposta ou intolerância às opções padrão. Destacou-se ainda que, embora o MMF seja mais estudado, na prática clínica utiliza-se o micofenolato de sódio (MFS), com menor toxicidade gastrointestinal. O MMF também permite uso em crianças menores, apesar da análise econômica ter considerado aquelas a partir de 9 anos. Por fim, ressaltou-se que o MMF não concorre diretamente com o rituximabe, sendo utilizado de forma complementar ou subsequente.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, reunidos na 140ª reunião ordinária realizada em 07/05/2025, deliberaram, por unanimidade, pela submissão da matéria à consulta pública, com recomendação preliminar favorável à incorporação do micofenolato de mofetila e do micofenolato de sódio para o tratamento de crianças e adolescentes com síndrome nefrótica corticodependente e recaída frequente. Considerou-se a possibilidade de oferecer alternativas terapêuticas ao tratamento padrão, de forma complementar e em associação, para as crianças e adolescentes que não respondem ou são intolerantes aos medicamentos já disponíveis.

4. INTRODUÇÃO

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A síndrome nefrótica (SN) é clinicamente caracterizada pela excreção elevada de proteínas na urina, resultando na redução dos níveis de albumina no sangue. Esse desequilíbrio provoca aumento nos níveis de lipídios, edema e pode levar a várias complicações, eventualmente resultando em doença renal terminal em crianças e adolescentes^{1,2}. A proteinúria ocorre devido ao aumento da permeabilidade da membrana basal glomerular, podendo ser classificada em duas categorias: primária, quando surge devido a danos intrínsecos nos rins (podocitopatia), e secundária, quando está associada a outras condições como infecções congênitas e doenças crônicas³. A SN primária representa a maioria dos casos diagnosticados em crianças antes dos dez anos de idade, e é mais prevalente em meninos até a adolescência, mas após essa fase de desenvolvimento, não há diferença significativa entre os sexos^{3,4}.

A incidência da SN pode apresentar variações conforme o país ou grupo étnico, variando de 1,15 a 16,9 casos a cada 100.000 crianças⁵. De acordo com uma revisão sistemática com meta-análise, a incidência da SN é estimada em 2,92 casos a cada 100.000 crianças por ano, sendo a doença glomerular crônica mais comum na infância². Embora dados específicos sobre a incidência da SN na população brasileira não tenham sido identificados, informações disponíveis no repositório da Rede Brasileira de Síndrome Nefrótica na Infância (REBRASNI), com base em levantamentos realizados em dois centros de tratamento no Estado de São Paulo, nos anos de 2017 e 2018, identificaram 454 pacientes, com idades entre zero e 18 anos, em acompanhamento. A mediana da idade de início da SN foi de 3,1 anos, variando de 0,3 a 14,9 anos, sendo a maioria do sexo masculino (57,3%) e de origem caucasiana (76,9%). Aproximadamente 20% dessas crianças foram diagnosticadas com síndrome nefrótica corticorresistente (SNCR), e dessas, 34,5% evoluíram para doença renal terminal¹.

Os primeiros sinais clínicos da SN são o aparecimento de edema em regiões como pálpebras, órgãos genitais (grandes lábios ou bolsa escrotal) e membros inferiores. Em casos mais severos, pode ocorrer edema generalizado, conhecido como anasarca, acompanhado por ascite (acúmulo de líquido na cavidade abdominal) e derrame pleural e pericárdico⁴. O diagnóstico da SN é estabelecido com base na presença de todos os critérios clínicos e laboratoriais⁶⁻⁸ descritos no Quadro 1, sendo fundamental o diagnóstico diferencial com as SN secundárias, como aquelas associadas às doenças que afetam os glomérulos renais, infecções e neoplasias⁹.

Quadro 1: Critérios clínicos e laboratoriais da síndrome nefrótica primária.

Sinais e sintomas	Critérios clínicos e laboratoriais
Edema	Sinais clínicos de edema, como aumento de peso, sinal de Godet* positivo (ex. membros, dorso, face), entre outros.
Proteinúria nefrótica	Proteinúria acima de 50 mg/Kg/dia ou acima de 40 mg/m ² /h ou acima de 3,5 g/24h/1,73 m ² ou índice de proteinúria/creatinina 2 (mg/mg) ou 3 cruzes de proteína na tira reagente de urianálise

Hipoalbuminemia	Albumina sérica < 3,0 g/dL
Hiperlipidemia	Colesterol total igual ou acima de 240 mg/dL ou triglicerídeos igual ou acima de 200 mg/dL

*Sinal de Godet ou sinal do cacifo: teste clínico que indica a presença de edema após pressão digital que leva a depressão da pele.

4.2. Classificação da síndrome nefrótica

Aproximadamente 85% dos pacientes apresentam redução da proteinúria após o tratamento com corticoides^{6,7} e cerca da metade das crianças alcançam a remissão em até oito dias, com a maioria atingindo essa condição em até quatro semanas após o primeiro episódio⁴.

De acordo com a resposta inicial à terapia com corticoides, são definidos os critérios de monitoramento da SN em crianças e adolescentes⁶⁻⁸ (Quadro 2).

Quadro 2: Critérios para monitoramento terapêutico.

Resposta	Definição
Remissão completa	Razão proteína/creatinina ≤ 0,2 mg/mg na primeira urina da manhã ou < 100 mg/m ² na urina de 24 h, ou ausência de proteinúria ou traços (tira reagente de urianálise/urina I em três dias consecutivos)
Remissão parcial	Razão proteína/creatinina > 0,2 mg/mg e < 2 mg/mg na primeira urina da manhã e albumina sérica ≥ 3 g/dL (se disponível)
Recaída	Recorrência da proteinúria nefrótica (3 cruzes de proteína na tira reagente de urianálise por três dias consecutivos com ou sem edema)
Recaída frequente	Duas ou mais recaídas em seis meses do início da doença ou três ou mais recaídas em 12 meses
Recaída infrequente	Menos de duas recaídas em seis meses após remissão inicial ou menor de três recaídas em 12 meses
Corticodependência	Recaída durante ou até 14 dias após o uso de altas doses de prednisona (1,5 a 2,0 mg/kg/dia)

Fonte: Adaptado de Rovin et al. 2021⁶, Trautmann et al. 2020⁷ e 2023⁸.

A SN é uma condição crônica que tende a seguir um curso de recaídas e remissões, frequentemente resolvendo-se espontaneamente após a puberdade. No entanto, em 15% a 25% dos casos, a SN pode persistir e progredir até a idade adulta⁶. O tratamento de pacientes que não respondem ao uso de corticoides é complexo devido à natureza heterogênea da etiologia da doença, à ausência de remissão após terapia imunossupressora, às complicações associadas à toxicidade dos medicamentos, às infecções, à ocorrência de trombose, ao risco de progressão para a doença renal terminal e à possibilidade de recorrência da doença após o transplante renal⁷. Com base no comportamento da doença, os pacientes são classificados de acordo com a resposta à terapia farmacológica, descrita no Quadro 3.

Quadro 3: Classificação da síndrome nefrótica primária de acordo com a resposta à terapia farmacológica.

Classificação	Definição
SN corticossensível (SNCS)	Remissão completa dentro de quatro semanas do início da terapia com corticoide na dose padrão.
SN corticorresistente (SNCR)	Falha em alcançar a remissão completa após quatro semanas de terapia com corticoide, desde que tenha havido aderência adequada e nenhuma intercorrência durante a corticoterapia (infecções de vias aéreas, diarreia ou outras infecções)
SN com resistência secundária a corticoide	Paciente sensível a corticoide após a terapia inicial, com falha terapêutica ao corticoide na recaída.
Respondedor tardio	Remissão completa em seis semanas do início do tratamento.
SN corticodependente (SNCD)	Duas recaídas consecutivas durante a terapia com altas doses de corticoide (1,5 a 2,0 mg/kg/dia em dias consecutivos ou em dias alternados) ou dentro de 15 dias após descontinuação da terapia com alta dose de corticoide. Pacientes com recaída durante ou até 14 dias após baixas doses de manutenção, NÃO são córtico-dependentes.
SNCR e respondedor a inibidores de calcineurina	Remissão parcial após seis meses de tratamento e/ou remissão completa após 12 meses de tratamento com inibidor de calcineurina em doses adequadas.
SNCR e resistente a inibidores de calcineurina	Ausência de remissão parcial após seis meses de tratamento com inibidor de calcineurina em doses adequadas.
SNCR e multirresistente a outros medicamentos	Ausência de remissão completa após 12 meses de tratamento com dois medicamentos poupadões de corticoides com mecanismos de ação distintos.

Fonte: Adaptado de Rovin et al. 2021⁶; Noone et al. 2018⁵ e Trautmann et al. 2023⁸. SN = síndrome nefrótica.

4.3. Tratamento recomendado

No tratamento inicial, recomenda-se o uso de corticoides, que resultará em remissão da proteinúria em cerca de 85% dos pacientes. Para crianças e adolescentes a **prednisona** é administrada em dose única, pela manhã, seguindo a recomendação de 60 mg/m²/dia ou 2 mg/kg/dia por **quatro semanas** em dias consecutivos seguido por 40 mg/m² em dias alternados por mais **quatro semanas ou** 60 mg/m²/dia ou 2 mg/kg/dia por **seis semanas** em dias consecutivos, seguido por 40 mg/m² em dias alternados por mais **seis semanas**. A opção por seis semanas é sugerida para crianças com idade inferior a seis anos de idade, e quando a negativação da proteinúria não ocorre até o sétimo dia de tratamento. Após o tratamento inicial, a recorrência da doença poderá ser classificada em recaída infrequente e recaída frequente (Quadro 2)^{6,7}.

Para as crianças e adolescentes com SNCS, recaídas frequentes e SNCD, além do uso do corticoide, o PCDT publicado em 2018⁹ considera a utilização de ciclofosfamida (CPM) e ciclosporina (CsA) para os pacientes com recaída frequente, sendo que os medicamentos devem ser iniciados com o paciente em remissão da doença. Recomenda-se a administração da **prednisona**, 60 mg/m²/dia ou 2 mg/kg/dia (máximo 60 mg/dia) até o desaparecimento da proteinúria

por três dias, uma vez ao dia pela manhã. Após a dose da prednisona é reduzida para $40\text{ mg/m}^2/48\text{ h}$ ou $1,5\text{ mg/kg}/48\text{ h}$ por quatro semanas. A CPM pode ser administrada por via oral, na dose de 2 mg/kg/dia por 12 semanas e para a CsA recomenda-se a dose de 150 mg/m^2 ou 6 mg/kg/dia via oral (duas doses diárias) e manter o nível sérico de vale entre 100-200 ng/mL⁹.

Para os pacientes com SNCR, as diretrizes atuais recomendam o uso da CsA e do tacrolimo (TAC). O uso de CPM não está recomendado pelo PCDT atual para crianças e adolescentes com SNCR. A CsA é recomendada em associação com a prednisona, por contribuir para a não progressão para insuficiência renal⁹. O esquema terapêutico recomendado é de $100-150\text{ mg/m}^2$ ou $4-6\text{ mg/kg/dia}$ (duas doses diárias), com o objetivo de manter o nível sérico de vale entre 150-200 ng/mL nos primeiros seis meses e entre 100-150 ng/mL após seis meses, associada a prednisona, via oral, $30\text{ mg/m}^2/\text{dia}$ por 30 dias e $30\text{ mg/m}^2/48\text{ h}$ durante os cinco meses subsequentes. O TAC é indicado para pacientes que desenvolvem eventos adversos (EA) a CsA (nefrotoxicidade, hipertricose e hiperplasia gengival), na dose de $0,1$ a $0,2\text{ mg/kg/dia}$ (2 doses diárias). Se houver remissão parcial o TAC deverá ser mantido por 12 meses e se não houver resposta após 3-6 meses com as doses recomendadas e nível sérico adequado, deve-se suspender o tratamento⁹.

O **micofenolato de mofetila (MMF)** é citado pelas diretrizes atuais, mas não há recomendação clara para o seu uso, além disso, este medicamento não possui indicação aprovada junto à Anvisa para uso em crianças e adolescentes com SN^{10,11}.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O MMF é a pró-droga do ácido micofenólico, um agente antiproliferativo com ação imunossupressora por inibição não competitiva da inosina 5'-monofosfato desidrogenase. A inibição da ação desta enzima limita a via da síntese *de novo* da guanina, principalmente nos linfócitos T e B, resultando na diminuição da resposta proliferativa destas células (Merative Micromedex 2023).

Existem atualmente duas apresentações dos derivados do micofenolato: o micofenolato de mofetila (MMF) e o micofenolato de sódio (MFS). O MFS possui indicação em bula para profilaxia de rejeição aguda de transplante renal e o MMF está indicado para profilaxia de rejeição aguda de transplante renal, cardíaco e hepático. A utilização do medicamento para pacientes pediátricos é considerada *off label*¹⁰. No entanto, tanto o MMF quanto o MFS estão previstos no SUS para atendimento de pacientes pediátricos para imunossupressão após transplante hepático¹², renal¹³ ou cardíaco¹⁴.

Considerando o tratamento específico da SN em crianças e adolescentes, o MMF ou o MFS podem ser considerados para crianças que não responderam aos tratamentos anteriores e com eventos adversos graves (EAG) associados aos múltiplos agentes imunossupressores¹⁵.

As características do micofenolato estão descritas no Quadro 4.

Quadro 4: Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento	
Princípio ativo	Ácido micofenólico	
Composição	Micofenolato de mofetila (MMF)	Micofenolato de sódio (MFS)
Nomes comerciais	CellCept® Mofecell® Mofilen®	Myfortic® Fenosuprex® Mycosodium
Apresentação	Comprimido revestido 500 mg	Comprimidos revestidos de liberação retardada 180 mg e 360 mg
Detentores dos registros	Produtos Roche Químicos E Farmacêuticos S.A Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda EMS S.A. Accord Farmacêutica Ltda Farma Vision Importação e Exportação de Medicamentos Ltda Instituto Biochimico Indústria Farmacêutica LTDA	Novartis Biociências S.A. Accord Farmacêutica Ltda Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda EMS S/A Fundação Baiana de Pesquisa Científica e Desenvolvimento Tecnológico, Fornecimento e Distribuição de Medicamentos – BAHIAFARMA Germed Farmacêutica Ltda.
Fabricantes	Roche Accord Cristália EMS Farma Vision Emcure Pharmaceuticals Limited	Novartis Accord Cristália EMS Fundação Baiana de Pesquisa Científica e Desenvolvimento Tecnológico, Fornecimento e Distribuição de Medicamentos – BAHIAFARMA Laboratório Químico Farmacêutico do Exército
Indicação aprovada na Anvisa	Profilaxia da rejeição aguda de órgãos e para o tratamento da primeira rejeição ou da rejeição refratária de órgãos em pacientes adultos receptores de transplantes renais alógénicos. Profilaxia da rejeição aguda de órgãos, em pacientes adultos receptores de transplante cardíaco alógênico. Profilaxia da rejeição aguda de órgãos em pacientes adultos receptores de transplante hepático alógênico. Terapia de indução e manutenção de pacientes adultos com nefrite lúpica classe III à V, diagnosticados de acordo com a classificação da Sociedade Internacional de Nefrologia / Sociedade de Patologia Renal.	Profilaxia da rejeição aguda de transplante em pacientes submetidos a transplante renal alógênico.

Indicação proposta	Síndrome nefrótica primária em crianças e adolescentes que não responderam aos tratamentos anteriores.	
Posologia e Forma de Administração	<p>Doses recomendadas para população pediátrica (em outras condições clínicas) Não existem dados disponíveis para transplante cardíaco ou hepático em pacientes pediátricos.</p>	<p>Doses recomendadas para população pediátrica (em outras condições clínicas) A segurança e eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Os dados de farmacocinética disponíveis para pacientes pediátricos submetidos a transplante renal são limitados (dose única 450 mg/m²).</p>
	<p>Armazenamento Armazenados em temperatura ambiente</p> <p>Via de administração O micofenolato de mofetila e o micofenolato de sódio devem ser administrados por via oral.</p> <p>Reações adversas Algumas reações adversas são semelhantes entre o micofenolato de mofetila e o micofenolato sódico e incluem: leucopenia, diarreia, neoplasias e infecções oportunistas.</p>	
Patente	Não foram identificadas patentes relacionadas à formulação, novo uso ou produto desta composição.	BR112013018277 (formulação, vigência prevista até 18/01/2032)*.

*Para mais informações, consultar o Apêndice 1.

Fonte: Roche. Cellcept®. Micofenolato de mofetila. Comprimidos revestidos [Internet]. 2022. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101000539>

Novartis. Myfortic®. Comprimidos revestidos gastrorresistentes [Internet]. 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=100680897>

5.1. Preço proposto das tecnologias

O Quadro 5 mostra os preços propostos para cada medicamento.

Quadro 5: Preço proposto para as tecnologias consideradas neste Relatório.

Medicamento	Forma farmacêutica	Preço CMED PMVG 18% (R\$) *	Preço BPS (R\$) **
Micofenolato de mofetila	Comprimido 500 mg	R\$ 11,61	R\$ 1,30
Ciclosporina	Solução oral 100 mg/mL	R\$ 292,21	R\$ 217,14
	Cápsula 25 mg	R\$ 1,68	R\$ 1,09
	Cápsula 50 mg	R\$ 3,37	R\$ 2,37
	Cápsula 100 mg	R\$ 5,72	R\$ 4,94
	Solução oral 3 mg/mL 60mL	R\$ 9,38	R\$ 4,00
Prednisolona	Comprimido 5 mg	R\$ 0,35	R\$ 0,06
	Comprimido 20 mg	R\$ 0,86	R\$ 0,14

Legenda: BPS – Banco de Preços em Saúde; CMED - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG - preço máximo de venda ao governo. *Considerado o menor valor entre os medicamentos disponíveis em cada apresentação. **Considerada a mediana de preço. Fonte: CMED - <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>; Painel de preços em saúde - <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/banco-de-precos/painel>. Acesso em 7 de abril de 2025.

5.2. Custos dos tratamentos

O custo do tratamento foi calculado considerando a superfície corporal média de crianças de 9 anos e os custos unitários descritos no Quadro 5. O Quadro 6 apresenta as doses e posologias dos medicamentos e o custo semestral do tratamento, baseado nos dados do BPS.

Quadro 6: Custo semestral do tratamento.

Medicamento	Posologia	Custo diário	Custo tratamento
Micofenolato de mofetila	1200 mg/m ² /dia, em 2 doses	R\$ 3,90	R\$ 713,70
Ciclosporina	150 mg/m ² /dia, em 2 doses	R\$ 8,40	R\$ 1.537,20
Prednisona	Recaída: 60 mg/m ² /dia por 4 semanas, seguido de 40 mg/m ² em dias alternados por 4 semanas, seguido por 0,2 mg/Kg/dia	-	R\$ 12,52
	Remissão: 0,2 mg/Kg/dia	R\$ 0,06	R\$ 10,98

Legenda: Considerada a mediana de preço utilizando as formas farmacêuticas em comprimido. Fonte: Painel de preços em saúde - <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/banco-de-precos/painel>. Acesso em 7 de abril de 2025.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

Este PTC buscou responder a seguinte pergunta de pesquisa: “O ácido micofenólico (micofenolato de mofetila - MMF ou micofenolato sódico - MFS) associado ao corticoide (CE) é mais eficaz e seguro que a ciclosporina (CsA), tacrolimo (TAC) ou ciclofosfamida (CPM) com ou sem CE, no tratamento de crianças e adolescentes com síndrome nefrótica que falharam aos tratamentos anteriores?”

Uma revisão da literatura foi conduzida e cinco desfechos de interesse elencados foram divididos entre primários (críticos): número de recaídas em 6 e 12 meses, pacientes em recaídas em 6 e 12 meses e taxa de resposta parcial e; secundários (importantes): dose cumulativa de corticoide, eventos adversos (EA) e eventos adversos graves (EAG). A partir da seleção de registros nas plataformas Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane Library e Epistemonikos, foram incluídos dez estudos, sendo três revisões sistemáticas (RS)¹⁶⁻¹⁸, dois ensaios clínicos randomizados (ECR)^{19,20} e cinco estudos observacionais²¹⁻²⁵. Em todos os estudos incluídos os pacientes receberam como co-intervenção a terapia com corticoide. Considerando que as três RS incluem os mesmos ensaios clínicos, optou-se por descrever os desfechos relatados na de melhor qualidade metodológica. Os resultados foram apresentados de forma narrativa e por meio de meta-análise, quando possível.

6.1.1. Número de recaídas em 6 meses

Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados

O desfecho não foi avaliado nas RS e ECR incluídos.

Estudos observacionais

O número de recaídas em 6 meses foi avaliado por Wang et al. (2016)²⁴ tendo sido de 0,76 (DP = 1,05) no grupo que recebeu MMF e de 0,41 (DP = 0,71) no grupo que recebeu TAC ($\chi^2 = 5,358$; $p = 0,147$).

6.1.2. Número de recaídas em 12 meses

Revisões sistemáticas

A RS de Larkins et al. (2024)¹⁶, avaliou a taxa de recaída por ano, sendo que a diferença de médias favoreceu o grupo que recebeu CsA, quando comparado ao grupo que recebeu MMF ($DM = 0,83$; IC de 95%: 0,33 a 1,33; $I^2=0\%$, 3 ECR, 142 participantes).

Ensaios clínicos randomizados

O desfecho não foi avaliado nos ECR incluídos.

Estudos observacionais

A meta-análise com dois estudos observacionais²¹⁻²³ comparou o número de recaídas por pacientes em 12 meses e não identificou diferença entre o grupo que recebeu MMF com aquele que recebeu CsA ($DM = -0,32$; IC de 95%: -0,94 a 0,30; $I^2 = 76\%$, 2 estudos observacionais, 82 participantes). Na comparação entre MMF e TAC, o número de recaídas foi maior entre os pacientes tratados com MMF ($DM = 0,30$; IC de 95%: 0,17 a 0,43; 1 estudo observacional, 211 pacientes)²¹⁻²³.

O estudo de Alsaran et al. (2017)²¹ avaliou a comparação MMF e CPM e não houve diferença no número de recaídas em 12 meses ($DM = -0,30$ recaídas; IC de 95%: -0,83 a 0,23; 1 estudo observacional, 34 pacientes).

6.1.3. Número de pacientes com recaídas em 6 meses

Revisões sistemáticas

As RS incluídas não avaliaram os desfechos de interesse aos 6 meses de tratamento.

Ensaios clínicos randomizados

O número de pacientes com recaídas em 6 meses foi avaliado na meta-análise que incluiu dois ECR^{19,20}. Não houve diferença entre o grupo que recebeu MMF e aquele que recebeu CsA ($RR = 2,95$; IC de 95%: 0,94 a 9,28; $I^2 = 0\%$, 2 ECR, 82 participantes).

Estudos observacionais

A meta-análise incluindo dois estudos de coorte^{22,24} não identificou diferença estatisticamente significativa comparando o número de pacientes com recaídas em 6 meses entre aqueles que receberam MMF ou TAC ($RR = 1,65$; IC de 95%: 0,90 a 3,04; $I^2 = 0\%$, 2 estudos observacionais, 268 participantes).

6.1.4. Número de pacientes com recaídas em 12 meses

Revisões sistemáticas

Na RS de Larkins et al. (2024)¹⁶, o risco de recaídas foi maior entre os pacientes que receberam MMF, quando comparado a CsA (RR = 1,57; IC de 95%: 1,08 a 2,30; $I^2 = 0\%$, 3 ECR, 114 participantes) e não houve diferença em relação a CPM (RR = 0,97; IC de 95%: 0,65 a 1,45; 1 ECR, 69 participantes).

Ensaios clínicos randomizados

Não foram identificados ECR diferentes daqueles já incluídos nas RS acima para avaliação deste desfecho.

Estudos observacionais

Entre os participantes que receberam MMF e CsA ou TAC, em relação ao número de pacientes com recaída em 12 meses, não houve diferença estatisticamente significativa comparando o MMF com CsA (RR = 1,73; IC de 95% 0,18 a 16,99, 1 estudo observacional, 28 participantes)²¹ e na comparação do MMF com TAC (RR = 3,00; IC de 95%: 0,67 a 13,39, $I^2 = 53\%$, 1 estudo observacional, 285 participantes)²².

O estudo de Alsaran et al. (2017)²¹ comparou MMF com CPM. Não houve diferença no número de pacientes com recaídas em 12 meses (RR = 1,60; IC de 95%: 0,16 a 15,60, 1 estudo observacional, 27 participantes).

6.1.5. Taxa de resposta parcial

Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados

As RS e as ECR incluídas não apresentaram dados de resposta parcial.

Estudos observacionais

A meta-análise incluindo os estudos de Wang et al. (2016)²⁴ e Kim et al. (2014)²⁵ comparou pacientes tratados com MMF e aqueles tratados com TAC em relação a resposta parcial e não encontrou diferença estatisticamente significativa (RR = 0,41; IC de 95%: 0,04 a 4,06; $I^2=68\%$, 2 estudos observacionais, 139 participantes).

6.1.6. Dose cumulativa de corticoide

Revisões sistemáticas

As RS incluídas não apresentaram dados de dose cumulativa de corticoide.

Ensaios clínicos randomizados

A dose cumulativa de corticoide foi relatada em dois ECR^{19,20}. No estudo de Dorresteijn et al. (2008)²⁰, a dose cumulativa média de corticoide com o tratamento com MMF foi de 0,13 mg/Kg/dia (DP = 0,16), e para os pacientes tratados com CsA foi de 0,08 mg/Kg/dia (DP = 0,12). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,35$). O estudo de Gellerman et al. (2013)¹⁹ reportou dose cumulativa média de corticoide de 0,20 mg/Kg/dia no grupo que recebeu MMF e de 0,01 mg/Kg/dia no grupo que recebeu CsA ($p=0,02$).

Estudos observacionais

Quatro estudos de coorte²¹⁻²⁴ foram incluídos na meta-análise. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratados com MMF e CsA ou TAC (DM = - 0,00; IC de 95%: -0,06 a 0,06; $I^2 = 93\%$, 4 estudos observacionais, 358 participantes)(MMF vs CsA: DM = - 0,06; IC de 95%: -0,20 a 0,09; $I^2 = 83\%$, 2 estudos observacionais, 82 participantes)²¹⁻²⁴ e (MMF vs TAC: DM = 0,03; IC de 95%: -0,05 a 0,11; $I^2 = 97\%$, 2 estudos observacionais, 276 participantes)²¹⁻²⁴

O estudo de Alsaran et al. (2017)²¹⁻²⁴ também avaliou os pacientes que utilizaram CPM e não houve diferença significativa entre a dose cumulativa de corticoide entre os pacientes que receberam MMF ou CPM (DM = -0,02 mg/Kg/dia; IC de 95%: -0,08 a 0,04, 1 estudo observacional 27 participantes).

6.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

6.2.1. Eventos adversos

Revisões sistemáticas

A RS de Larkins et al. (2024)¹⁶ avaliou os dados de EA por tipo de evento. Não houve diferença entre os grupos que receberam MMF e CsA em relação à ocorrência de hipertensão (RR = 0,30; IC de 95%: 0,09 a 1,07; $I^2=40\%$, 3 ECR, 144 participantes), linfopenia (RR = 0,64; IC de 95%: 0,08 a 4,85; $I^2=0\%$, 2 ECR, 84 participantes), redução da taxa de filtração glomerular (RR = 0,33; IC de 95%: 0,01 a 7,45; 1 ECR, 24 participantes), pneumonia (RR = 3,00; IC de 95%: 0,13 a 67,06; 1 ECR, 24 participantes) e diarreia (RR = 9,00; IC de 95%: 0,51 a 160,17; 1 ECR, 60 participantes). Hipertricose e hipertrofia gengival foram observadas com maior frequência no grupo tratado com CsA, indicando risco aumentado para esses participantes em comparação com aqueles que receberam MMF (RR = 0,23; IC de 95%: 0,10 a 0,50; $I^2 = 0\%$; 3 ECR; 140 participantes e RR = 0,09; IC de 95%: 0,02 a 0,47; $I^2 = 0\%$; 3 ECR, 144 participantes, respectivamente).

Ensaios clínicos randomizados

Para este desfecho, não foram identificados ECR adicionais aos incluídos na RS acima.

Estudos observacionais

Três estudos de coorte^{21,22,24} avaliaram o número de pacientes com EA e na meta-análise, comparando MMF com os pacientes tratados com CNI (CsA ou TAC). As crianças tratadas com MMF tiveram menor risco de EA quando comparado

a CsA (RR = 0,23; IC de 95%: 0,09 a 0,58; 1 estudo observacional, 28 participantes)²¹ e não houve diferença estatisticamente significativa quando comparado ao TAC (RR = 0,52; IC de 95%: 0,15 a 1,84; $I^2 = 87\%$; 2 estudos observacionais, 283 participantes)^{22,24}.

Alsaram et al. (2017)²¹ avaliaram a ocorrência de EA em pacientes que utilizaram MMF e CPM, sem observar diferença estatisticamente significativa (RR = 0,60; IC de 95%: 0,17 a 2,18; 1 estudo observacional, 27 participantes).

6.2.2. Eventos adversos graves

Revisões sistemáticas

As RS incluídas não apresentaram estes dados.

Ensaios clínicos randomizados

Gellerman et al. (2013)¹⁹ avaliaram a ocorrência de EAG. Entre os pacientes que receberam MMF, houve relato de dois EA graves, sendo uma infecção do trato respiratório e um caso de herpes simplex em 20 pacientes avaliados. No grupo que recebeu CsA, ocorreram cinco EA graves em 21 pacientes, sendo três infecções do trato respiratório, uma enterite e uma hepatite aguda (RR = 0,42; IC de 95%: 0,09 a 1,92; 1 ECR; 41 participantes).

Estudos observacionais

Três estudos observacionais²²⁻²⁴ avaliaram a ocorrência de EAG. Na comparação entre MMF e CsA não foi relatado nenhum EAG²³. Não houve diferença entre os grupos que receberam MMF comparado ao TAC (RR = 0,34; IC de 95%: 0,02 a 5,65, $I^2 = 62\%$, 2 estudos observacionais, 283 participantes)^{22,24}. Os EA graves associados ao MMF foram sintomas gastrointestinais e varicela, e no grupo que recebeu TAC foram sintomas neurológicos, anemia refratária, pancreatite, peritonite e pneumonia.

6.3. Qualidade geral das evidências (GRADE)

A avaliação da certeza da evidência foi analisada aplicando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)²⁶. Foram incluídas as comparações entre MMF e CsA, ambos associados ao CE (**Erro! Autoreferência de indicador não válida.**).

A certeza da evidência em relação ao desfecho número de pacientes em recaída em 6 meses foi considerada muito baixa, devido ao risco de viés do estudo e a imprecisão da estimativa. Para os desfechos, número de pacientes com recaídas em 12 meses, número de recaídas em 12 meses, dose cumulativa de corticoide e eventos adversos, a confiança na evidência foi considerada baixa, devido ao risco de viés nos estudos e imprecisão das estimativas encontradas.

Quadro 7: Avaliação da confiança da evidência da comparação micofenolato mofetila comparado a ciclosporina, ambos associados ao corticoide.

Desfechos	Seguimento	Certeza
Número de recaídas	12 meses	⊕⊕○○ Baixa
Número de pacientes com recaída	6 meses	⊕○○○ Muito baixa
	12 meses	⊕⊕○○ Baixa
Dose cumulativa de corticoide	12 meses	⊕⊕○○ Baixa
Eventos adversos	12 meses	⊕⊕○○ Baixa
Eventos adversos graves	12 meses	⊕⊕○○ Baixa

6.4. Balanço entre os efeitos desejáveis e indesejáveis

Para a comparação **MMF versus CsA**, associados ao CE, foram avaliados todos os desfechos, exceto a taxa de resposta parcial, que não foi relatada por nenhum dos estudos incluídos. O risco de recaídas em 12 meses foi maior no grupo tratado com MMF (certeza da evidência baixa) e o de EA (hipertricose e hipertofia gengival) foi maior no grupo tratado com CsA¹⁶ (certeza da evidência baixa)¹⁶. A dose cumulativa de corticoide apresentou resultados conflitantes, que não puderam ser combinados devido à ausência de valores para o desvio-padrão em um dos estudos¹⁹. A diferença média entre as doses cumulativas não foi considerada clinicamente relevante, embora em um dos estudos tenha apresentado diferença estatisticamente significativa¹⁹ (certeza da evidência baixa). Para os outros desfechos, não houve diferença entre os grupos e a certeza da evidência foi considerada muito baixa para o risco de recaídas em 6 meses e baixa para os demais desfechos.

Todos os desfechos elencados foram avaliados na comparação entre **MMF e TAC**, ambos associados ao CE, e foram descritos em três estudos observacionais^{22,24,25}. O número de recaídas em 12 meses foi maior no grupo tratado com MMF²². Não houve diferença estatisticamente significativa para os outros desfechos. Na meta-análise indireta¹⁷, publicada em uma das RS, o risco de recaídas em 12 meses foi maior no grupo tratado com MMF. Para esta comparação, não foi apresentada a avaliação da qualidade da evidência.

Os desfechos número de recaídas em 6 meses, número de pacientes com recaídas em 12 meses e EA foram descritos para a comparação entre **MMF e CPM**, associados ao CE, cujos resultados foram obtidos em apenas um estudo observacional com 34 pacientes²¹. Não houve diferença entre os grupos, para os desfechos avaliados. Entretanto, na RS

com meta-análise indireta¹⁷, o risco de recaída em 12 meses foi maior no grupo tratado com MMF. Para esta comparação, também não foi apresentada a avaliação da qualidade da evidência.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Análise econômica

Foi conduzida uma análise de custo-efetividade da inclusão do MMF no tratamento de pacientes menores de 18 anos com SNRF ou SNCD, sob a perspectiva do SUS. Abaixo, estão resumidos os principais elementos e resultados da análise, enquanto a análise completa pode ser encontrada no Anexo 2 deste Relatório.

7.1.1. Tipo de análise

Adotou-se um modelo de custo-utilidade orientado pelas Diretrizes Metodológicas de Avaliações Econômicas do Ministério da Saúde (Brasil, 2014).

7.1.2. População-alvo

Crianças e adolescentes com idade entre 0 e 18 anos, com síndrome nefrótica, classificados SNCD ou SNRF, que não responderam aos tratamentos anteriores.

7.1.3. Perspectiva de análise

Sistema Único de Saúde (SUS).

7.1.4. Alternativas comparadas

Intervenção: MMF associado ao CE

Comparador: CsA associada ao CE.

7.1.5. Medidas de efetividade

Desfecho primário: anos de vida ajustados pela qualidade (QALY).

As estimativas de efetividade foram obtidas da meta-análise apresentada na síntese de evidências. Já a avaliação da qualidade de vida considerou o estudo PREDNOS 2²⁷, que utilizou os instrumentos PedsQL™ de acordo com a faixa etária e calculou a utilidade de acordo com os instrumentos CHU-9D e EQ-5D-3L. As probabilidades de óbito foram obtidas na Tábua de Mortalidade do IBGE²⁸ para ambos os sexos.

7.1.6. Estimativa de recursos e custos

Os custos médicos diretos estimados incluíram a aquisição dos medicamentos, exames e consultas de monitoramento, bem como os custos relacionados à internação por recaída. A dose do MMF foi definida de acordo com os ensaios clínicos descritos na síntese de evidências^{20,29}. A frequência de realização de exames laboratoriais e do acompanhamento ambulatorial foram validadas junto ao especialista.

7.1.7. Moeda

As análises estão descritas em Real (R\$).

7.1.8. Modelo escolhido

Foi utilizado um modelo de transição de estados de Markov com ciclos de 6 meses e com três estados de saúde: remissão, recaída e óbito (Figura 1).

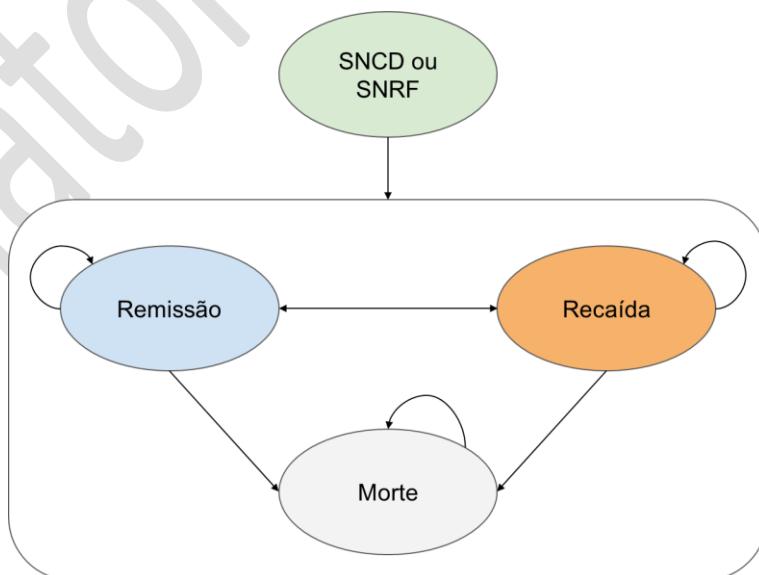


Figura 1: Modelo de Markov com três estados de saúde - remissão, recaída e óbito.

7.1.9. Pressupostos do modelo

Os pacientes foram incluídos no modelo com nove anos de idade, por ser a idade mediana na qual transicionam para medicamentos de segunda linha. Os tratamentos com CE, CsA e MMF foram mantidos até o final da puberdade. Considerou-se que 25% dos pacientes em recaída precisam de internação hospitalar, sendo a pneumonia considerada como causa principal de internação^{30,31}.

7.1.10. Análises de sensibilidade

Foram conduzidas análises de sensibilidade probabilísticas e determinísticas com variação dos parâmetros de acordo com as distribuições estatísticas, bem como cenário alternativo com fator de correção de 2,8 para os procedimentos disponíveis no SIGTAP³². As simulações de Monte Carlos foram conduzidas com iterações na linguagem *Visual Basic (VBA)*.

7.1.11. Resultados

No cenário base, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$524.722 de economia por QALY com a utilização do MMF.

Tabela 1. Custos, desfechos e razão custo-efetividade incremental por criança ou adolescente com SNCD ou SNRF, na análise de custo-efetividade/utilidade.

Comparadores	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade (QALY)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI (R\$/QALY)
Sem fator de correção					
CsA+CE	17.822		10,294		
MMF+CE	9.420	-8.403	10,277	- 0,016	524.722
Com fator de correção (2,8)					
CsA+CE	22.482		10,294		
MMF+CE	15.344	-7.138	10,277	- 0,016	445.760

Fonte: elaboração própria. Legenda: MMF - micofenolato de mofetila; CE - corticosteroide; CsA - ciclosporina.

7.1.12. Limitações

O modelo possui limitações que devem ser observadas na análise dos resultados. As crianças e adolescentes entram no modelo com nove anos, mas pode haver casos com idade inferior. O CE, CsA e MMF foram mantidos para todos os pacientes em recaída, mas estes medicamentos podem ser suspensos a critério clínico. A probabilidade das crianças de permanecer em recaída e os dados de qualidade de vida foram obtidos de referências internacionais e podem não refletir o cenário brasileiro. Adicionalmente, a avaliação da qualidade de vida em crianças exige a utilização de diferentes instrumentos, pois precisam se adequar a faixa etária e ao nível de desenvolvimento.

7.2. Impacto orçamentário

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO) com o objetivo de avaliar as consequências financeiras da incorporação do MMF para o tratamento de crianças e adolescentes com SNCD ou SNRF que não responderam aos tratamentos anteriores, na perspectiva do SUS. Abaixo estão descritos os principais elementos e resultados do modelo. Os dados detalhados estão descritos no Anexo 3.

7.2.1. Perspectiva de análise

Foi adotada a perspectiva do SUS.

7.2.2. Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme as recomendações para análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde³³.

7.2.3. Custos considerados

A AIO considerou os custos médicos diretos, incluindo a aquisição de medicamentos, exames laboratoriais, consultas e internações. Os custos dos medicamentos foram obtidos no Banco de Preços em Saúde (BPS)³⁴ e os demais custos foram obtidos no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS (SIGTAP)³⁵.

7.2.4. População

O cálculo da população elegível considerou as projeções populacionais de nove a 17 anos para os anos de 2026 a 2028³⁶. A partir desta população, foram considerados os dados de prevalência (REF) e incidência da SN³⁷, a estimativa de crianças com recaída frequente ou dependentes de corticoide³⁸, bem como a taxa de resposta à segunda linha de tratamento (CsA+CE)³⁸.

7.2.5. Cenários e participação de mercado (*market-share*)

No enário atual, todos os pacientes elegíveis ao tratamento de segunda linha para a SNCD e SNRF recebem o cuidado padrão e utilizam CE e CsA. No cenário proposto, estimamos a taxa de difusão constante do MMF em 20% ao ano.

7.2.6. Resultados

Considerando o horizonte temporal de cinco anos, A AIO mostra que o uso do MMF associado ao CE gera um impacto de -R\$ 2.741.379, sendo negativo a partir do primeiro ano (Tabela 2).

Tabela 2. Resultados da análise de impacto orçamentário com valores expressos em reais.

Custos (R\$)	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Total (R\$)
Cenário atual	4.504.334	5.194.547	5.884.315	6.570.493	7.250.244	29.403.935
Cenário proposto	4.084.387	4.710.250	5.335.710	5.957.914	6.574.291	26.662.555
Impacto orçamentário	-419.946	-484.296	-548.604	-612.578	-675.952	-2.741.379

Fonte: elaboração própria.

8. ACEITABILIDADE

A adesão terapêutica e conveniência não foram desfechos considerados prioritários pelos especialistas consultados na reunião de escopo, para atualização do PCDT da Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes. Tanto o MMF ou MFS devem ser administrados por via oral. A dose recomendada de MMF para imunossupressão no transplante hepático é de 1200 mg/m²/dia dividida em duas administrações por via oral, mesma dose utilizada nos ensaios clínicos identificados na síntese de evidências. Já a dose recomendada de MFS para profilaxia de rejeição aguda de transplante renal é de 7,5 a 15 mg/kg/dia ou 400 mg/m² por dose (máximo de 1440 mg/dia) por via oral de 12/12 h¹²⁻¹⁴.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

O MMF e o MFS estão previstos no SUS para atendimento de pacientes pediátricos para imunossupressão após transplante hepático, renal ou cardíaco¹²⁻¹⁴. A sua indicação não está aprovada junto à Anvisa para uso em crianças e adolescentes com SN¹⁰. Faz parte do rol de dispensação de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) do Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF) do Ministério da Saúde³⁹. Outras barreiras não são esperadas para implementação e viabilidade.

10. MONITORAMENTO TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados da Anvisa, ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento da síndrome nefrótica em crianças e adolescentes. A busca foi realizada em abril de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 N04-0, fases de estudo 2,3,4⁴⁰
- (2) ClinicalTrials: *Nephrotic syndrome / Child (birth - 17) / Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020*⁴¹
- (3) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Nephrotic syndrome) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinica) Link to highest status)*⁴²

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias⁴³⁻⁴⁵.

Foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT vigente da Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes⁹, a saber: prednisona, metilprednisolona, ciclosporina, ciclofosfamida, tacrolimo, enalapril, losartana e albumina para o tratamento das complicações em pacientes internados. Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*)⁴⁶ e CDA (*Canada's Drug Agency*)⁴⁷.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectou-se uma tecnologia para compor o esquema terapêutico da síndrome nefrótica primária em crianças e adolescentes (Quadro 8).

Quadro 8: Medicamentos potenciais para o tratamento da síndrome nefrótica em crianças e adolescentes.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a população em análise (agência (ano))	Recomendações de agências de ATS
Obinutuzumabe	Inibidor de CD-20	Intravenosa	Fase 3 ^a	-	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em abril de 2025.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; Nice - National Institute for health and care excellence; CDA - Canada's Drug Agency. ^a Ativo, ainda não recrutando

O obinutuzumabe é um anticorpo monoclonal inibidor de antígeno de superfície de linfócitos B CD20. Apesar de já ter registro para outras indicações clínicas nas agências pesquisadas, para síndrome nefrótica primária ainda não possui autorização de comercialização. Os estudos de fase 3 de pesquisa clínica (NCT05627557; NCT05786768) foram iniciados para avaliar o medicamento em comparação com o micofenolato mofetila e rituximabe, respectivamente, em pacientes com idade igual ou superior a 2 anos a 25 anos com síndrome nefrótica idiopática. Esse é um estudo multicêntrico, com centro no Brasil. A previsão de conclusão desses estudos é para o segundo semestre de 2026⁴⁸.

Destaca-se que durante as buscas, foram detectados estudos em andamento que estão avaliando a eficácia do rituximabe biossimilar para o tratamento da síndrome nefrótica primária em crianças e adolescentes^{41,42}.

11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada em abril de 2025 uma busca por pareceres e/ou recomendações do uso de ácido micofenólico para SNCD e SNRF no *National Institute for Health and Care Excellence - NICE* (Inglaterra), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN* (Escócia), *Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada - CDA-AMC* (Canadá), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC* (Austrália) e Autoridade Nacional do Medicamentos e Produtos de Saúde I.P. - INFARMED (Portugal). Todavia, não foram encontradas recomendações ou pareceres publicados sobre o tema.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados, apresentados por meta-análise e de forma narrativa, para a maioria dos estudos, mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa no número de pacientes com recaídas em 6 e 12 meses entre aqueles que receberam MMF comparado a CsA, embora uma das RS, incluindo os mesmos ECR tenha apontado maior risco de recaída em 12 meses nos pacientes tratados com MMF. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa para recaídas em 6 meses e baixa para 12 meses. Em relação aos eventos adversos, houve diferença estatisticamente significativa apenas para hipertricose e hipertrofia gengival, associadas ao uso de CsA. A análise de custo-efetividade, utilizando um

modelo de transição de estados de Markov, indicou que o tratamento com MMF e CE levou a diminuição dos custos e de QALY em comparação ao CNI e CE (R\$524.722/QALY perdido). A análise de impacto orçamentário, com horizonte de cinco anos, previu um impacto de -R\$2.741.379, considerando um *market share* constante de 20% para MMF e corticoide e 80% para CNI e corticoide. Apesar do uso não previsto em bula, as doses de MMF utilizadas nos ECR para tratamento de crianças e adolescentes com SN foi a mesma já utilizada como imunossupressora em pacientes transplantados no âmbito do SUS.

13. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 30/2025 esteve aberta durante o período de 1º a 10 de abril de 2025 e recebeu três inscrições. Contudo, verificou-se que os inscritos não atendiam às especificidades desta Chamada. A Secretaria-Executiva da Conitec também realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou um participante para este tema. Assim, não houve a participação.

14. DISCUSSÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Na reunião, os membros da plenária e especialistas discutiram sobre a proposta de avaliação do MMF para inclusão no PCDT da Síndrome Nefrótica em Crianças e Adolescente. A principal motivação é oferecer alternativas terapêuticas ao uso crônico de corticoides, reduzindo, desta forma, os eventos adversos ao longo da infância e adolescência, como atraso no crescimento e outras complicações metabólicas. Foi destacado que, embora o MMF possa ter efetividade inferior a outras opções, ele apresenta perfil de segurança mais tolerável, o que é particularmente relevante no contexto pediátrico. Assim, o MMF será utilizado de forma complementar e em associação aos demais medicamentos imunossupressores já disponíveis, indicado após falha de resposta ou intolerância às opções padrão (corticoides, ciclofosfamida, ciclosporina, tacrolimo).

Outras considerações clínicas foram discutidas, destacando-se que o MMF é a forma mais estudada, mas que, na prática clínica utiliza-se o MFS, que apresenta menor toxicidade gastrointestinal, um dos principais efeitos colaterais observados com o MMF. Além disso, o especialista destacou que há maior flexibilidade para o uso do MMF, quanto à faixa etária, sendo possível sua aplicação em crianças menores, embora a análise econômica e de impacto orçamentário tenham focado em crianças a partir de nove anos, por ser a idade média da população incluída no estudo e também a de maior frequência de indicação na prática clínica. Adicionalmente, o MMF é considerado complementar ao rituximabe, não sendo concorrente direto, mas sim utilizado quando o rituximabe não for adequado ou em sequência a ele.

15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, reunidos na 140ª reunião ordinária realizada no dia 07 de maio de 2025, deliberaram, por unanimidade, pela submissão da matéria à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do micofenolato de mofetila e do micofenolato de sódio para o tratamento de crianças e adolescentes com síndrome nefrótica corticodependente e recaída frequente. A decisão foi com base na possibilidade de oferecer alternativas terapêuticas ao tratamento padrão, de forma complementar e em associação, para as crianças e adolescentes que não respondem ou são intolerantes aos medicamentos já disponíveis.

REFERÊNCIAS

1. Feltran LS, Watanabe A, Guaragna MS, Machado IC, Casimiro FMS, Neves PDMM, et al. Brazilian Network of Pediatric Nephrotic Syndrome (REBRASNI). *Kidney Int Rep* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 Apr 11];5(3):358–62. Available from: <https://www.kireports.org/action/showFullText?pii=S2468024919315487>
2. Veltkamp F, Rensma LR, Bouts AHM, Florquin S, Guikema JE, Haverman L, et al. Incidence and relapse of idiopathic nephrotic syndrome: Meta-analysis. *Pediatrics* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Apr 11];148(1):2020030494. Available from: [/pediatrics/article/148/1/e2020029249/179943/Incidence-and-Relapse-of-Idiopathic-Nephrotic-Syndrome](https://pediatrics.aappublications.org/article/148/1/e2020029249/179943/Incidence-and-Relapse-of-Idiopathic-Nephrotic-Syndrome)
3. Vivarelli M, Gibson K, Sinha A, Boyer O. Childhood nephrotic syndrome [Internet]. Vol. 402, www.thelancet.com. 2023. Available from: www.thelancet.com
4. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal change disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2017 [cited 2025 Apr 11];12(2):332–45. Available from: https://journals.lww.com/cjasn/fulltext/2017/02000/minimal_change_disease.17.aspx
5. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *The Lancet* [Internet]. 2018 Jul 7 [cited 2025 Apr 11];392(10141):61–74. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673618305361>
6. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2025 Apr 11];100(4):S1–276. Available from: <https://www.kidney-international.org/action/showFullText?pii=S0085253821005627>
7. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2020; 35:8 [Internet]. 2020 May 7 [cited 2025 Apr 11];35(8):1529–61. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-020-04519-1>

8. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2022;38:3 [Internet]. 2022 Oct 21 [cited 2025 Apr 11];38(3):877–919. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-022-05739-3>
9. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 1, de 10 de janeiro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes [Internet]. Brasília; 2018. Available from: <http://portalsms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>,
10. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. CellCept® (micofenolato de mofetila). 2024.
11. Novartis. Sandimmun Neoral®. Ciclosporina. Cápsulas [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 4]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2500101127884/?substancia=1999&situacaoRegistro=V>
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência T e IE. Portaria Conjunta nº 4, de 10 de janeiro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Imunossupressão no Transplante Hepático em Pediatria [Internet]. 2019 Jan. Available from: <http://portalsms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>,
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência T e IE em S. Portaria Conjunta nº 1, de 05 de janeiro de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Imunossupressão em Transplante Renal [Internet]. 2021 Jan. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-Pcdt>,
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência T e IE em Saúde. Portaria Conjunta nº 2, de 05 de Janeiro de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Imunossupressão no Transplante Cardíaco [Internet]. Brasília; 2021 Jan. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos>
15. Niaudet P. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children [Internet]. UpToDate. 2025 [cited 2025 Apr 11]. p. 1–31. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-idiopathic-nephrotic-syndrome-in-children>
16. Larkins NG, Hahn D, Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2024 Nov 8 [cited 2025 Apr 11];2024(11). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002290.pub6/full>
17. Fu HD, Qian GL, Jiang ZY. Comparison of Second-Line Immunosuppressants for Childhood Refractory Nephrotic Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of Investigative Medicine* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Apr 11];65(1):65–71. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1136/jim-2016-000163>

18. Xiang X, Qiu SY, Wang M. Mycophenolate Mofetil in the Treatment of Steroid-Dependent or Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children: A Meta-Analysis. *Front Pediatr* [Internet]. 2021 Jun 15 [cited 2025 Apr 11];9:671434. Available from: www.frontiersin.org
19. Gellermann J, Weber L, Pape L, Tönshoff B, Hoyer P, Querfeld U. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin a in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2013 [cited 2025 Apr 11];24(10):1689–97. Available from: https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2013/10000/mycophenolate_mofetil_versus_cyclosporin_a_in.21.aspx
20. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levchenko EN, Nauta J, Hop WCJ, van der Heijden AJ. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2025 Apr 11];23(11):2013–20. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-008-0899-6>
21. Alsaran K, Khalid M, Al-Talhi A, Al-Kanani E. Experience with second line drugs in frequently relapsing and steroid dependent childhood nephrotic syndrome in a large Saudi center. *Int J Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2017 Jun [cited 2025 Apr 12];4(2):66–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30805504/>
22. Basu B, Babu BG, Mahapatra TKS. Long-term efficacy and safety of common steroid-sparing agents in idiopathic nephrotic children. *Clin Exp Nephrol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2025 Apr 12];21(1):143–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27108294/>
23. Tunçay S, Mir S, Hakverdi G. What is The Best Choice in Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: Mycophenolate Mofetil Plus Dexamethasone or Cyclosporine A. *Saudi J Kidney Dis Transpl* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Apr 12];32(4):1019–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35229801/>
24. Wang J, Mao J, Chen J, Fu H, Shen H, Zhu X, et al. Evaluation of mycophenolate mofetil or tacrolimus in children with steroid sensitive but frequently relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2025 Apr 12];21(1):21–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26697959/>
25. Kim J, Patnaik N, Chorny N, Frank R, Infante L, Sethna C. Second-line immunosuppressive treatment of childhood nephrotic syndrome: a single-center experience. *Nephron Extra* [Internet]. 2014 Jan 4 [cited 2025 Apr 12];4(1):8–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24575119/>
26. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. 2008 Apr 24 [cited 2025 Apr 11];336(7650):924–6. Available from: <https://www.bmjjournals.org/content/336/7650/924>
27. Afentou N, Frew E, Mehta S, Ives NJ, Woolley RL, Brettell EA, et al. Economic Evaluation of Using Daily Prednisolone versus Placebo at the Time of an Upper Respiratory Tract Infection for the Management of Children with Steroid-

- Sensitive Nephrotic Syndrome: A Model-Based Analysis. *Pharmacocon Open* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Apr 12];6(4):605–17. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s41669-022-00334-6>
28. Brasil. Tábuas Completas de Mortalidade (IBGE) [Internet]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2023 [cited 2025 Apr 11]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>
29. Gellerman J, Querfeld U. Frequently relapsing Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome (SSNS) in children and adolescents: treatment with Mycophenolate Mofetil (MMF) vs. Cyclosporina (CsA). *Pediatric Nephrology* 2011 26:9 [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2025 Apr 11];26:1579. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-011-1957-z>
30. Wang CS, Yan J, Palmer R, Bost J, Wolf MF, Greenbaum LA. Childhood Nephrotic Syndrome Management and Outcome: A Single Center Retrospective Analysis. *Int J Nephrol* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Apr 11];2017(1):2029583. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2017/2029583>
31. Kumar M, Ghunawat J, Saikia D, Manchanda V. Incidence and risk factors for major infections in hospitalized children with nephrotic syndrome. *Brazilian Journal of Nephrology* [Internet]. 2019 Sep 12 [cited 2025 Apr 11];41(4):526–33. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/szTsPnKrLFFBTcXTKgH6k8s/?lang=en>
32. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional [Internet]. 2018 [cited 2025 Apr 20]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf
33. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 1st ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2012 [cited 2025 Apr 11]. 1–74 p. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/artigos_publicações/diretrizes_diretrizes_metodológicas_análise_impacto-1.pdf/view
34. Brasil. Banco de Preços em Saúde (BPS) [Internet]. Ministério da Saúde. 2025 [cited 2025 Apr 11]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/banco-de-precos>
35. Brasil. Informações de Saúde (TABNET) [Internet]. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. DATASUS. 2025 [cited 2025 Apr 11]. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>
36. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 20]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>
37. Afentou N, Frew E, Mehta S, Ives NJ, Woolley RL, Brettell EA, et al. Economic Evaluation of Using Daily Prednisolone versus Placebo at the Time of an Upper Respiratory Tract Infection for the Management of Children with Steroid-

Sensitive Nephrotic Syndrome: A Model-Based Analysis. *Pharmacocon Open* [Internet]. 2022 Apr;6(4):605–17. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s41669-022-00334-6>

38. Wang CS, Yan J, Palmer R, Bost J, Wolf MF, Greenbaum LA. Childhood Nephrotic Syndrome Management and Outcome: A Single Center Retrospective Analysis. *Int J Nephrol* [Internet]. 2017 Apr;2017(1):2029583. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2017/2029583>
39. Brasil. Ministério da Saúde. Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 12]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/seccs/daf/ceaf>
40. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Página inicial da Anvisa [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 12]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/>
41. ClinicalTrials. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
42. Clarivate Analytics Cortellis. Drug Report [Internet]. [cited 2025 Apr 12]. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
43. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Página inicial da Anvisa [Internet]. [cited 2025 Apr 12]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
44. European Medicines Agency - EMA. Página Inicial da EMA [Internet]. [cited 2025 Apr 12]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
45. U.S. Food and Drug Administration - FDA. Página Inicial da FDA - Approved Drugs [Internet]. [cited 2025 Apr 12]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
46. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Página Inicial do NICE. [cited 2025 Apr 12]; Available from: <https://www.nice.org.uk>
47. Canada's Drug Agency - CDA. Página Inicial da CDA [Internet]. [cited 2025 Apr 12]. Available from: <https://www.cda-amc.ca/>
48. ClinicalTrials.gov. Clinical Trials [Internet]. [cited 2025 Apr 12]. Available from: https://clinicaltrials.gov/search?cond=Nephrotic%20syndrome&studyComp=2020-01-01_&aggFilters=ages:child,phase:2%203%204,studyType:int&rank=28&page=1&limit=100

APÊNDICE 1

Patentes vigentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics¹, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³; INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)⁵, a fim de localizar potenciais patentes relacionadas aos medicamentos. A busca foi realizada em 11 de abril de 2025, utilizando as seguintes estratégias de busca:

(1) Cortellis e Orange book: buscou- se, individualmente, os seguintes termos: ["\"mycophenolate sodium\"] e ["\"mycophenolate mofetil\"]

(2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;

(3) INPI: foi utilizado no campo “Contenha o Número do Pedido” o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram levados em conta documentos de patente que estão ativos para o princípio ativo, oriundos da pesquisa citada, sendo que informações sobre documentos que estão em avaliação ou em domínio público no banco de dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foram desconsideradas.

Com base nas pesquisas realizadas, foi encontrado 1 (um) documento patentário relacionado ao micofenolato de sódio (MFS), conforme demonstrado na Tabela 1:

Tabela 1. Patente vigente do micofenolato de sódio depositada no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
BR112013018277	Composição farmacêutica de liberação pulsátil de pulso único e uso da mesma	EMS.S.A. (BR/SP)	18/01/2032	Formulação ^(a)

(a)Formulação - Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulação, estágios de processamento do composto "bruto" à formulação finalizada, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética. (Fonte: Cortellis Intelligence)

Para o micofenolato de mofetila (MMF) não foram identificadas patentes vigentes relacionadas a esta composição.

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996)⁶, e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas no art. 42 da Lei nº 9.279/1996⁶.

A Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula⁷.

É sobremodo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI)⁶.

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em:
<https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 11 de abr. de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 11 de abr. de 2025.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em
<https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 11 de abr. de 2025.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em
<https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 11 de abr. de 2025.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 11 de abr. de 2025.
6. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 11 de abr. de 2025.
7. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em:
https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 11 de abr. de 2025.

ANEXO 1 - SÍNTese DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico Científico

Micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio para síndrome nefrótica em crianças e adolescentes

Maio de 2025

1. APRESENTAÇÃO

Este parecer técnico científico (PTC) se refere à avaliação da incorporação do micofenolato de mofetila e do micofenolato de sódio para o tratamento da síndrome nefrótica em crianças e adolescentes não respondedores aos tratamentos anteriores, demandado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Esta síntese de evidências clínicas foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (NATS/HC Unicamp), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar eficácia e segurança do micofenolato para a indicação proposta.

2. CONFLITO DE INTERESSES

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: O ácido micofenólico (micofenolato de mofetila - MMF ou micofenolato sódico - MFS) associado ao corticoide (CE) é mais eficaz e seguro que a ciclosporina (CsA), tacrolimo (TAC) ou ciclofosfamida (CPM) com ou sem CE, no tratamento de crianças e adolescentes com síndrome nefrótica não respondedores aos tratamentos anteriores?

População-alvo: Tratamento de crianças e adolescentes com síndrome nefrótica corticodependente (SNCD) e síndrome nefrótica com recaída frequente (SNRF), não respondedores aos tratamentos anteriores com corticoide.

Tecnologia: MMF ou MFS associado aos corticoides

Comparador: CsA, TAC ou CPM associados ou não aos corticoides

Processo de busca e análise de evidências científicas: Foi realizada busca nas bases de dados Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane Library e Epistemonikos em abril de 2025. Após a triagem por dois pesquisadores foram selecionados dez estudos, sendo três revisões sistemáticas (RS), dois ensaios clínicos randomizados (ECR) e cinco estudos observacionais.

Síntese das evidências: Para a comparação MMF versus CsA, associados ao CE, foram avaliados todos os desfechos, exceto a taxa de resposta parcial, que não foi relatada por nenhum dos estudos incluídos. O risco de recaídas em 12 meses foi maior no grupo tratado com MMF ($RR = 1,57$; IC de 95%: 1,08 a 2,30; $I^2 = 0\%$, 3 ECR, 114 participantes) (certeza da evidência baixa) e o de EA (hipertricose e hipertofia gengival) foi maior no grupo tratado com CsA ($RR = 0,23$; IC de 95%: 0,10 a 0,50; $I^2 = 0\%$; 3 ECR; 140 participantes e $RR = 0,09$; IC de 95%: 0,02 a 0,47; $I^2 = 0\%$; 3 ECR, 144 participantes, respectivamente) (certeza da evidência baixa), entretanto o número de recaídas por paciente em 12 meses (certeza da evidência baixa) foi menor neste grupo (CsA) ($DM = 0,83$; IC de 95%: 0,33 a 1,33; $I^2=0\%$, 3 ECR, 142 participantes). A dose cumulativa de corticoide apresentou resultados conflitantes, que não puderam ser combinados por meio de meta-análise e a diferença média entre as doses cumulativas não foi considerada clinicamente relevante. Para os outros desfechos não houve diferença entre os grupos e a certeza da evidência foi considerada muito baixa para o risco de recaídas em 6 meses e baixa para os demais desfechos. Todos os desfechos elencados foram avaliados na comparação entre **MMF e TAC**, ambos associados ao CE, e foram descritos em três estudos observacionais. O número de recaídas em 12 meses foi maior no grupo tratado com MMF ($DM = 0,30$; IC de 95%: 0,17 a 0,43; 1 estudo observacional, 211 pacientes). Não houve diferença estatisticamente significativa para os outros desfechos. Para esta comparação não foi apresentada a avaliação da qualidade da evidência. Os desfechos número de recaídas em 6 meses, número de pacientes com recaídas em 12 meses e EA foram descritos para a comparação entre **MMF e CPM**, associados ao CE, cujos resultados foram obtidos em apenas um estudo observacional com 34 pacientes. Não houve diferença entre os grupos, para os desfechos avaliados. Para esta comparação também não foi apresentada a avaliação da qualidade da evidência.

Número de recaídas em 12 meses	() alta	() moderada	(X) baixa	() muito baixa
Número de pacientes com recaídas em 6 meses	() alta	() moderada	() baixa	(X) muito baixa
Número de pacientes com recaídas em 12 meses	() alta	() moderada	(X) baixa	() muito baixa
Dose cumulativa de corticoide	() alta	() moderada	(X) baixa	() muito baixa
Eventos adversos	() alta	() moderada	(X) baixa	() muito baixa
Eventos adversos graves	() alta	() moderada	(X) baixa	() muito baixa

4. CONTEXTO

4.1. Objetivo do parecer

O objetivo deste parecer técnico-científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança do ácido micofenólico, para o tratamento de crianças e adolescentes com síndrome nefrótica corticodependente (SNCD) ou com recaídas frequentes (SNRF), visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2. Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Este PTC faz parte da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes do Ministério da Saúde¹. Em reunião de escopo realizada em 30 de Junho de 2023, envolvendo metodologistas, especialistas e técnicos do Ministério da Saúde, foi sugerido que o ácido micofenólico fosse avaliado como opção terapêutica para o tratamento de crianças e adolescentes com SNCD ou SNRF que não responderam aos tratamentos anteriores.

5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

Este PTC buscou responder a seguinte pergunta de pesquisa: O ácido micofenólico (micofenolato de mofetila - MMF ou micofenolato sódico - MFS) associado ao corticoide (CE) é mais eficaz e seguro que a ciclosporina (CsA), tacrolimo (TAC) ou ciclofosfamida (CPM) com ou sem CE, no tratamento de crianças e adolescentes com síndrome nefrótica não respondedores aos tratamentos anteriores? (Quadro 1)

Quadro 1: Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho], "study type" [tipo de estudo]).

População	Crianças e adolescentes com síndrome nefrótica classificados como corticodependente ou com recaídas frequentes, que não responderam aos tratamentos anteriores
Intervenção (tecnologia)	Ácido micofenólico (micofenolato de mofetila ou micofenolato de sódio) + corticoide
Comparador	Ciclosporina ou tacrolimo ou ciclofosfamida + corticoide
Desfechos (Outcomes)	<u>Primários</u> Número de recaídas em 6 e 12 meses Número de pacientes com recaídas em 6 e 12 meses Taxa de resposta parcial <u>Secundários</u>

	Dose cumulativa de corticoide Eventos adversos Eventos adversos graves
Study type (tipos de estudo)	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais com grupo comparador

5.1. População

Foram incluídos estudos envolvendo crianças e adolescentes com síndrome nefrótica (SN) que não responderam aos tratamentos anteriores, classificadas como crianças e adolescentes com SNCD ou SNRF.

5.2. Intervenção

Foram considerados os estudos que utilizaram ácido micofenólico (MMF ou MFS), por via oral, em qualquer dose e frequência de administração, associados ou não ao uso de corticoides.

5.3. Comparador

Foram incluídos os estudos que utilizaram os medicamentos CsA, TAC e CPM associados ou não a corticoides.

5.4. Desfechos

Para este PTC, foram elencados cinco desfechos de interesse, que foram definidos a seguir:

Primários (críticos)

Número de recaídas em 6 e 12 meses: avaliado pelo número médio de recaídas por paciente em 6 e 12 meses e pelo número de pacientes que tiveram recaída após o tratamento em 6 e 12 meses.

Taxa de resposta parcial: avaliada pela razão proteína/creatinina $> 0,2 \text{ mg/mg}$ e $< 2 \text{ mg/mg}$ na primeira urina da manhã e níveis de albumina sérica $\geq 3 \text{ g/dL}$.

Secundários (importantes)

Dose cumulativa de corticoide: foi considerada a dose média em mg/kg/dia de corticoide administrado após a intervenção. Os dados reportados em g/m^2 ou mg/m^2 foram modificados para adequação das unidades de medida, em mg/kg/dia^2 .

Eventos adversos (EA): avaliados pelo número de pacientes com EA.

Eventos adversos graves (EAG): avaliados pelo número de pacientes com EAG. Foi considerada a classificação *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTC) para classificação dos EA.³

5.5. Tipos de estudo

Foram considerados estudos de revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais comparativos. Foram excluídos estudos reportados apenas em resumo de congresso. Não houve seleção por fase do ensaio clínico, número de participantes por grupo ou tempo de acompanhamento.

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

6.1. Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICOT estruturada acima, foi realizada a busca em 2 de agosto de 2023, atualizada em 24 de janeiro de 2024 e em 08 de abril de 2025, nas seguintes bases de dados: Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane Library e Epistemonikos. Não houve restrição de data de publicação e idioma (Quadro 2).

Quadro 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Bases de dados	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (PubMed)	#1 (((((((((("Nephrotic Syndrome"[MeSH Terms]) OR ("Nephrotic Syndrome")) OR ("Nephrotic Syndromes")) OR ("Syndrome, Nephrotic")) OR ("Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome")) OR ("Nephrotic Syndrome, Steroid-Dependent")) OR ("Steroid Dependent Nephrotic Syndrome")) OR ("Steroid-Dependent Nephrotic Syndromes")) OR ("Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome")) OR ("Pediatric Idiopathic Nephrotic Syndrome")) OR ("Multi-Drug Resistant Nephrotic Syndrome")) OR ("Multi Drug Resistant Nephrotic Syndrome") OR ("Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome")) OR ("Nephrotic Syndrome, Steroid-Sensitive")) OR ("Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome")) OR ("Steroid-Sensitive Nephrotic Syndromes")) OR ("Syndrome, Steroid-Sensitive Nephrotic")) OR ("Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome")) OR ("Nephrotic Syndrome, Steroid-Resistant")) OR ("Steroid Resistant Nephrotic Syndrome")) OR ("Steroid-Resistant Nephrotic Syndromes")) OR ("Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome") 26.655 #2 (((((((("Mycophenolic Acid"[MeSH Terms]) OR ("Mycophenolic Acid")) OR ("Mycophenolate Mofetil")) OR ("Mofetil, Mycophenolate")) OR ("Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester")) OR ("Cellcept")) OR ("Mycophenolate Sodium")) OR ("Sodium Mycophenolate")) OR ("Mycophenolate, Sodium")) OR ("Myfortic")) OR ("Mycophenolate Mofetil Hydrochloride")) OR ("Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate")) OR ("RS 61443")) OR ("RS-61443")) OR ("RS61443") 16.944 #1 AND #2 (500)	500

EMBASE	#1 ('nephrotic syndrome')/exp OR 'edema hypertension proteinuria syndrome' OR 'epstein syndrome' OR 'idiopathic nephrotic syndrome' OR 'nephrotic syndrome' OR 'edema hypertension proteinuria syndrome' OR 'toxic nephrotic syndrome') AND ('mycophenolate mofetil')/exp OR '2 (4 morpholino) ethyl 6 (1, 3 dihydro 4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 5 isobenzofuranyl) 4 methyl 4 hexenoate' OR '2 (4 morpholiny) ethyl 6 (1, 3 dihydro 4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 5 isobenzofuranyl) 4 methyl 4 hexenoate' OR '2 morpholin 4 yethyl 6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 1h 2 benzofuran 5 yl) 4 methylhex 4 enoate' OR '2 morpholinoethyl 6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 1, 3 dihydroisobenzofuran 5 yl) 4 methylhex 4 enoate' OR '2 morpholinoethyl 6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 5 phthalanyl) 4 methyl 4 hexenoate' OR '6 (1, 3 dihydro 4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 5 isobenzofuranyl) 4 methyl 4 hexenoic acid 2 (4 morpholiny) ethyl ester' OR '6 (1, 3 dihydro 4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 5 isobenzofuranyl) 4 methyl 4 hexenoic acid 2 (morpholin 4 yl) ethyl ester' OR 'cell cept' OR 'cellcept' OR 'cellmune (mycophenolate mofetil)' OR 'cellsept' OR 'mowel' OR 'munoloc' OR 'myclausen' OR 'mycofit' OR 'mycolat' OR 'mycophenolate mofetil' OR 'mycophenolate mofetil hydrochloride' OR 'mycophenolic acid 2 morpholinoethyl ester' OR 'mycophenolic acid mofetil' OR 'myfenax' OR 'r 99' OR 'r99' OR 'ro 1061443' OR 'ro1061443' OR 'rs 61443' OR 'rs 61443 190' OR 'rs61443' OR 'rs61443 190' OR 'trixin' OR 'mycophenolic acid')/exp OR '6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 1, 3 dihydro 2 benzofuran 5 yl) 4 methylhex 4 enoic acid' OR '6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 1, 3 dihydroisobenzofuran 5 yl) 4 methylhex 4 enoic acid' OR '6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 5 phthalanyl) 4 methyl 4 hexenoic acid' OR 'ceptava' OR 'erl 080' OR 'erl 080a' OR 'erl080' OR 'erl080a' OR 'lilly 68618' OR 'lilly68618' OR 'ly 68618' OR 'ly68618' OR 'marelim' OR 'melbex' OR 'myastad' OR 'mycophenolate' OR 'mycophenolate sodium' OR 'mycophenolic acid' OR 'mycophenolic acid disodium salt' OR 'mycophenolic sodium' OR 'myfortic' OR 'nsc 129185' OR 'nsc129185' OR 'sodium mycophenolate') 2.870 #2 #1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) 1109	1109
The Cochrane Library	ID Search Hits #1 MeSH descriptor: [Nephrotic Syndrome] explode all trees 513 #2 Steroid Dependent Nephrotic Syndrome 251 #3 Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome 226 #4 Nephrotic Syndrome, Steroid-Dependent 226 #5 Steroid-Dependent Nephrotic Syndromes 0 #6 Nephrotic Syndromes 14 #7 Syndrome, Nephrotic 1651 #8 Pediatric Idiopathic Nephrotic Syndrome 88 #9 Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome 65 #10 Multi Drug Resistant Nephrotic Syndrome 9 #11 Multi-Drug-Resistant Nephrotic Syndrome 1 #12 Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome 171 #13 Nephrotic Syndrome, Steroid-Sensitive 176 #14 Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome 176 #15 Syndrome, Steroid-Sensitive Nephrotic 176 #16 Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome 186 #17 Steroid-Sensitive Nephrotic Syndromes 1 #18 Steroid-Resistant Nephrotic Syndromes 2 #19 Steroid Resistant Nephrotic Syndrome 174 #20 Nephrotic Syndrome, Steroid-Resistant 150 #21 Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome 150 #22 {OR #1-#21} 1653 #23 MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees 1737 #24 RS614435 #25 RS 61443 7 #26 RS-61443 7 #27 Mycophenolate, Sodium 589 #28 Sodium Mycophenolate 589 #29 Mycophenolate Sodium 589	10 (Cochrane Reviews) 155 (Trials)

	#30 Cellcept 275 #31 Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate 22 #32 Mycophenolate Mofetil Hydrochloride 22 #33 Mofetil, Mycophenolate 3410 #34 Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester 290 #35 Mycophenolate Mofetil 3410 #36 Myfortic 205 #37 {OR #23-#36} 4444 #38 #22 AND #37 168	
Epistemonikos	(title:(Nephrotic Syndrome) OR abstract:(Nephrotic Syndrome)) AND (title:(Mycophenolic Acid) OR abstract:(Mycophenolic Acid))	14
Total		1788

Fonte: elaboração própria.

6.2. Seleção de Estudos

Critérios de inclusão: foram incluídos estudos que avaliaram crianças e adolescentes com idade até 18 anos, com SN classificada como SNCD ou SNRF, que não responderam aos tratamentos anteriores e que utilizaram ácido micofenólico associado ou não aos corticoides comparados com ciclosporina, tacrolimo ou ciclofosfamida associados ou não a corticoide. Foram incluídos estudos publicados em português, inglês e espanhol.

Critérios de exclusão: Foram excluídos os estudos que consideraram as crianças e adolescentes com SNCR, SN secundária, e os estudos observacionais sem grupo comparador. Foram excluídos resumos de estudos publicados em anais de congressos.

Os registros recuperados nas bases de dados foram importados para o *EndNote Web* e as duplicatas foram removidas pelo SR-Accelerator⁴; após os registros foram importados para o aplicativo web Rayyan⁵ para triagem dos estudos. A seleção dos estudos foi realizada por meio de título e resumo (triagem) e leitura por texto completo (elegibilidade) por dois metodologistas, de forma independente. A Figura 1 apresenta o fluxograma completo das etapas da seleção de estudos.

A extração dos dados foi realizada por um dos metodologistas e conferida por outro, por meio de planilha do Microsoft Office Excel® pré-estruturada. Os seguintes dados foram extraídos:

- I. Características dos estudos, intervenções e participantes: autor, ano; país; desenho do estudo; características gerais da população; número de participantes; sexo; alternativas comparadas; duração do tratamento; critérios de inclusão e fonte de financiamento.
- II. Desfechos e resultados: na extração dos dados dos desfechos, coletou-se as médias, desvio-padrão, medianas, intervalos interquartis das variáveis contínuas. Nas variáveis categóricas, foram extraídos os números de pacientes e o total de pacientes avaliados, por desfecho de interesse.

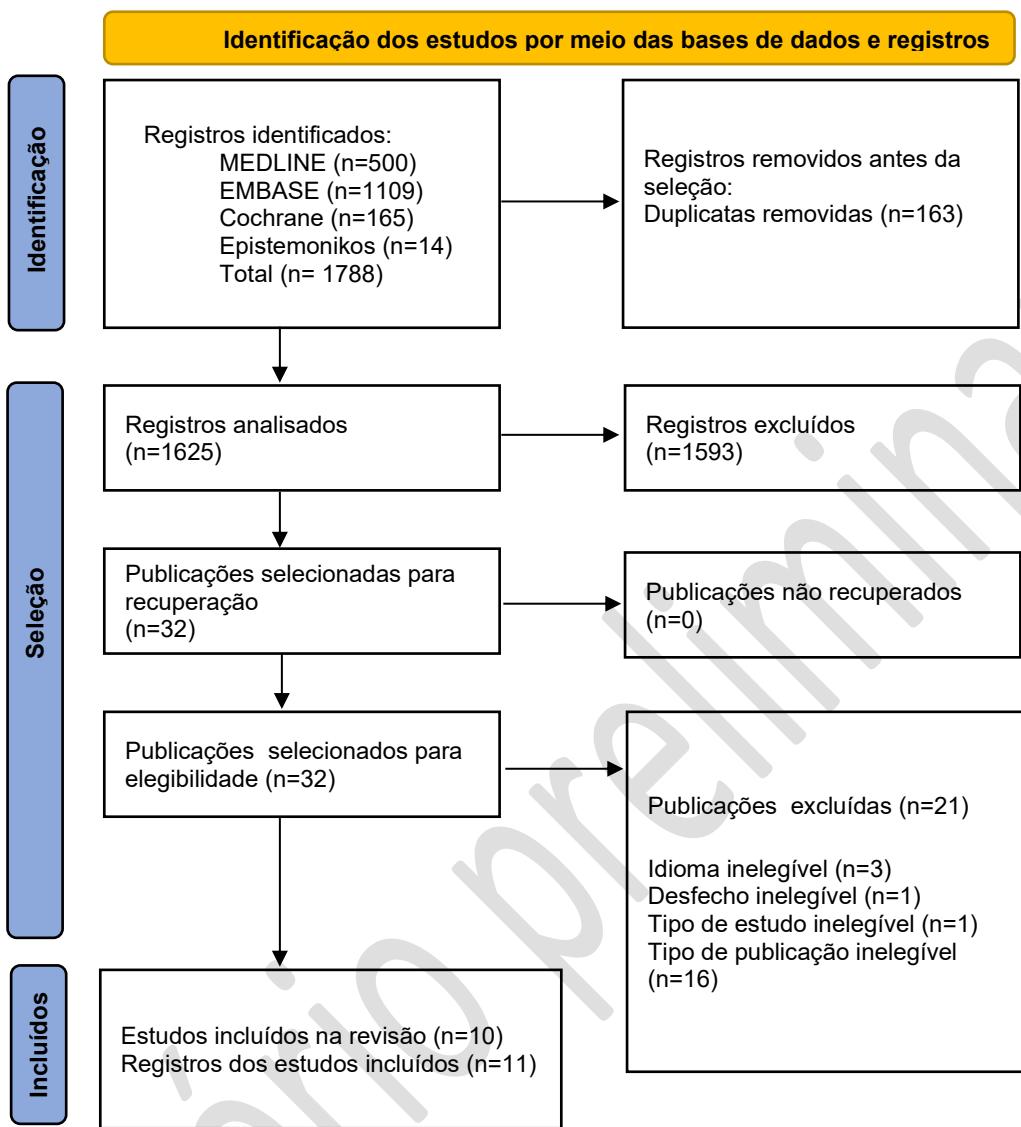


Figura 1: Fluxograma da seleção dos estudos.

6.3. Caracterização dos estudos selecionados

6.3.1. Revisões sistemáticas

Foram selecionadas três RS⁶⁻⁸ para elaboração deste parecer, cujas características e principais resultados estão descritos no Quadro 3.

Quadro 3. Características das revisões sistemáticas incluídas ($n = 3$).

Autor, ano Desenho	População (nº de estudos, nº de participantes)	Intervenção	Desfechos
		Controle	
Fu, 2016 ⁷ RS com meta-análise em rede	Crianças e adolescentes com SN refratária (7 estudos, 391 participantes)	MMF	Pacientes com recaídas (meta-análise em rede) com agrupamento de diferentes tempos de acompanhamento MMF vs TAC: OR = 49,72 (ICr de 95%: 1,65 a 2483,32) MMF vs CPM: OR = 72,05 (ICr de 95%: 1,44 a 13633,33) MMF vs CsA: OR = 11,42 (ICr de 95%: 1,03 a 131,60)
		CsA, CPM, TAC	
Larkins, 2024 ⁶ RS	Crianças e adolescentes com SNCS (3 estudos, 144 participantes) **	MMF	Pacientes com recaídas em 12 meses RR = 1,57 (IC de 95%: 1,08 a 2,30; $I^2 = 0\%$; 3 ECR; 114 participantes) Número de recaídas por ano DM = 0,83 (IC de 95%: 0,33 a 1,33; $I^2 = 0\%$; 3 ECR; 142 participantes) Eventos adversos Hipertensão RR = 0,30 (IC de 95%: 0,09 a 1,07; $I^2 = 40\%$; 3 ECR; 144 participantes) Hipertricose RR = 0,23 (IC de 95%: 0,1 a 0,5; $I^2 = 0\%$; 3 ECR; 140 participantes) Linfopenia RR = 0,64 (IC de 95%: 0,08 a 4,85; $I^2 = 0\%$; 2 ECR; 84 participantes) Hipertrofia gengival RR = 0,09 (IC de 95%: 0,02 a 0,47; $I^2 = 0\%$; 3 ECR; 144 participantes) Redução da taxa de filtração glomerular RR = 0,33 (IC de 95%: 0,01 a 7,45; $I^2 = NA$; 1 ECR; 24 participantes) Pneumonia RR = 3,00 (IC de 95%: 0,13 a 67,06; $I^2 = NA$; 1 ECR; 24 participantes) Diarreia RR = 9,00 (IC de 95%: 0,51 a 160,17; $I^2 = NA$; 1 ECR; 60 participantes)
		CsA	

Xiang, 2021 ⁸ RS	Crianças e adolescentes com SNCD ou SNRF (4 estudos, 186 participantes)**	MMF CsA, TAC	Pacientes com recaídas em 12 meses MMF vs CsA ou TAC: 57/88 vs 38/98 (RR = 1,62; IC 95%: 1,18 a 2,23; I ² = 18%; 4 ECR; 186 participantes) Dose cumulativa de corticoide*
--------------------------------	---	-----------------	--

Legenda: SNCD = Síndrome Nefrótica Corticodependente, SNCS = Síndrome Nefrótica Corticossensível, SNRF = Síndrome Nefrótica com Recaída Frequente, ECR = Ensaio Clínico Randomizado, OR: odds ratio, CsA = ciclosporina, MMF = micofenolato de mofetila, TAC = tacrolimo, CPM = Ciclofosfamida, CNI= inibidores de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo), RR = risco relativo, DM = diferença de médias, IC 95% = intervalo de confiança de 95%, ICr = intervalo de credibilidade. *Optado por não utilizar os dados da meta-análise apresentada, pois foram incluídos dados relacionados a comparador inelegível (levamisol). ** Considerados os estudos incluídos relacionados à comparação de interesse.

6.3.2. Ensaios clínicos randomizados

As características dos ECR incluídos estão descritas no Quadro 4. As características dos participantes estão descritas no Apêndice 2.

Quadro 4. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos ($n = 2$).

Autor, ano (registro)	População (n)	Desenho	Seguimento	Intervenção (n)	Desfechos
				Controle (n)	
Dorresteijn, 2008⁹	Pacientes com SNRF (n = 24)	ECR, aberto	12 meses	MMF: 1200 mg/m ² /dia, 2 vezes por dia por 12 meses + corticoide	Número de pacientes com recaídas em 6 meses MMF = 3/12 e CsA = 0/12; 24 participantes Número de pacientes com recaídas em 12 meses MMF = 5/12 e CsA = 1/12; 24 participantes Número de recaídas em 12 meses MMF = 0,83 (DP = 1,27) e CsA = 0,08 (DP = 0,29), p = 0,08; 24 participantes Dose cumulativa de corticoide MMF = 0,13 mg/Kg/dia (DP = 0,16) e CsA = 0,08 mg/Kg/dia (DP = 0,12), p = 0,21; 24 participantes Eventos adversos MMF: 1 pneumonia, 1 fadiga, 1 aumento da frequência de evacuações CsA: 3 hipertricose, 6 hipertrofias da gengiva
				CsA: 4-5 mg/kg/dia +corticoide, dose alvo de 50-150 µg/L	
Gellermann, 2013¹⁰ (ISRCTN61976169)	Pacientes com SNCD (n = 58)	ECR <i>crossover</i>	12 meses*	MMF: 1000-1200 mg/m ² /dia, em 2 doses + corticoide	Número de pacientes com recaídas em 6 meses MMF = 7/28 (25%) e CsA = 3/30 (10%) Número de pacientes com recaídas em 12 meses MMF = 11/28 (39%) e CsA = 4/30 (13%) Número de recaídas em 12 meses MMF = 1,10 (DP = NR) e CsA = 0,24 (DP = NR); 58 participantes Dose cumulativa de corticoide MMF = 0,2 mg/kg/dia e CsA = 0,01 mg/kg/dia; 58 participantes Número de eventos adversos MMF = 52 EA em 20 pacientes e CsA = 59 EA em 21 pacientes Número de eventos adversos graves MMF = 2/20 (10%) e CsA = 5/21 (23,8%)
				CsA: 150 mg/m ² /dia, em 2 doses; dose alvo de 80-100ng/mL+ corticoide	

Legenda: SNCD = Síndrome Nefrótica Corticodependente, ECR = Ensaio Clínico Randomizado, NR= não reportado; SNRF = Síndrome Nefrótica Recaída Frente, SNCR = Síndrome Nefrótica Corticorresistente, MMF = micofenolato de mofetila, CsA = Ciclosporina, EA= eventos adversos DP = desvio padrão. * O estudo conduzido por Gellermann et al. (2013) teve duração total de 24 meses, com *crossover* entre os grupos em 12 meses e não houve relato de recaídas ou outras complicações durante o período de crossover. Foram utilizados os dados da primeira metade do ensaio clínico.

6.3.3. Estudos observacionais

O Quadro 5 apresenta as características e os principais resultados dos estudos observacionais selecionados.

Quadro 5. Características dos estudos observacionais incluídos (n=5).

Autor, ano	População (n)	Desenho	Seguimento	Intervenção (n)	Desfechos			
				Controle (n)				
Alsaran, 2017 ^{11*}	Pacientes com SNRF e SNCD (n = 60)	Coorte retrospectiva	24 meses	MMF: 1200 mg/m ² /dia, em 2 doses, por 12 meses + corticoide (n = 15)	Número de recaídas em 12 meses MMF: média 1,5 (DP = 0,7) CPM: média 1,8 (DP = 0,7) CsA: média 1,5 (DP = 0,5)			
				CPM: 2 mg/kg, 1 vez por semana por 3 meses + corticoide (n = 12)	Número de pacientes com recaídas em 12 meses MMF: 2/15 (13,3%) CPM: 1/12 (8,3%) CsA: 1/13 (7,6%)			
				CsA: 5 mg/kg/dia, 2 vezes por dia por 12 meses + corticoide (n = 13)	Dose cumulativa de corticoide MMF: média 0,18 mg/kg/dia (DP = 0,07) CPM: média 0,19 mg/kg/dia (DP = 0,09) CsA: média 0,16 mg/kg/dia (DP = 0,09)			
Wang, 2016 ¹²	Pacientes com SNRF e SNCD (n = 65)	Coorte prospectiva	12 meses	MMF: 20-30 mg/kg/dia, 2 vezes ao dia por 12 meses + corticoide (n = 34)	Número de recaídas em 6 meses MMF: média 0,76 (DP = 1,05) TAC: média 0,41 (DP = 0,71)			
				TAC: 0,05-0,15 mg/kg/dia, uma vez ao dia, por 12 meses; alvo do nível sérico: 5-10 µg/L (n = 38)	Número de pacientes com recaídas em 6 meses MMF: 12/25 (48%) vs TAC: 9/32 (29%) Número de pacientes com resposta parcial em 6 meses MMF: 5/34 (14,7%) vs TAC: 4/38 (10,5%)			
					Dose cumulativa média de corticoide MMF: média 0,16 mg/kg/dia (DP = 0,02) TAC: média 0,17 mg/Kg/dia (DP = 0,03)			
Número de eventos adversos								
MMF: 10/34 (29,3%)								
TAC: 11/38 (28,9%)								
Número de eventos adversos graves								
MMF: 2/34 (5,8%)								
TAC: 2/34 (5,8%)								

Autor, ano	População (n)	Desenho	Seguimento	Intervenção (n)		Desfechos
					Controle (n)	
Basu, 2017¹³	Pacientes com SNRF e SNCD (n = 211)	Coorte retrospectiva	12 meses	MMF: 1200 mg/m ² /dia, 2 vezes ao dia por 12 meses (n = 130)		Número de pacientes com recaídas em 6 meses MMF: 7/130 (5,4%) vs TAC: 3/81 (3,7%) Número de pacientes com recaídas em 12 meses MMF: 17/130 (13,1%) vs TAC: 6/81 (7,4%) Número de recaídas em 12 meses MMF: média 0,9 (DP = 0,4) vs TAC: média 0,6 (DP = 0,5) Dose cumulativa de corticóide MMF: média 0,30 mg/Kg/dia (DP = 0,10) vs TAC: média 0,23 mg/Kg/dia (DP = 0,07) Número de pacientes com eventos adversos MMF: 15/130 (11,5%) vs TAC: 33/81 (40,7%) Número de pacientes com eventos adversos graves MMF: 0/130 (0%) vs TAC: 4/81 (4,9%)
				TAC: 0,1-0,2 mg/Kg/dia, 2 vezes ao dia por 12 meses (n=81)		
Kim, 2014¹⁴	Pacientes com SNRF e SNCD (n = 74) **	Coorte retrospectiva	NR	MMF: 1200 mg/m ² /dia, 2 vezes ao dia (n = 51)		Número de pacientes com recaídas em 12 meses MMF: 18/51 (35,2%) vs TAC: 1/23 (4,3%) Número de pacientes com resposta parcial MMF: 1/51 (1,9%) vs TAC: 4/23 (17,4%)
				TAC: 0,1 mg/Kg/dia, 2 vezes ao dia (n = 23)		
Tunçay, 2021¹⁵	Pacientes com SNCD (n = 84)	Coorte retrospectiva	36 meses	MMF: 25-36 mg/Kg/dia; duas vezes ao dia (n = 46)		Número de recaídas em 12 meses MMF: média 1,07 (DP = 0,25) vs CsA: média 1,7 (DP = 1,01) Dose cumulativa de corticóide MMF: média 0,20 mg/Kg/dia (DP = 0,20) vs CsA: média 0,34 mg/Kg/dia (DP = 0,20) Número de pacientes com eventos adversos graves Não foram identificados em nenhum dos grupos
				CsA: 3-5 mg/Kg/dia; duas vezes ao dia (n = 38)		

Legenda: CsA = ciclosporina, NR = não reportado; SNRF = Síndrome nefrótica recaída frequente, SNCD = Síndrome nefrótica corticodependente, MMF = micofenolato de mofetila, TAC = Tacrolimo, CPM = Ciclofosfamida, CsA ciclosporina, DP = desvio padrão

* Descritos apenas os desfechos com os medicamentos de interesse - MMF, CsA, CPM e TAC; dados do levamisole foram excluídos. **Descritos apenas os dados relacionados a população de interesse.

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

7.1. Análise do risco de viés das revisões sistemáticas

A avaliação da qualidade metodológica das RS foi realizada utilizando a ferramenta AMSTAR 2.0 (*A MeASurement Tool to Assess Systematic Reviews*)¹⁶. A versão 2.0 da ferramenta foi desenvolvida para avaliação de RS de ECR e não randomizados por meio de 16 domínios, dos quais sete são considerados críticos: registro do protocolo antes do início da RS (Item 2), adequação da busca na literatura (Item 4), justificativa para exclusão de estudos (Item 7), avaliação do risco de viés dos estudos incluídos (Item 9), métodos meta-analíticos (Item 11), interpretação dos resultados considerando o risco de viés (Item 13) e avaliação e impacto de viés de publicação (Item 15)¹⁶. Quanto maior o número de falhas nos domínios críticos, menor a confiança nos resultados (Quadro 6).

Quadro 6. Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas.

Autor, ano	Itens do AMSTAR-2															Número de falhas críticas	
	1	2*	3	4*	5	6	7*	8	9*	10	11*	12	13*	14	15*	16	
Fu, 2016 ⁷	S	N	S	PS	N	N	N	PS	S	N	N	N	N	N	N	S	5
Larkins, 2024 ⁶	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	0
Xiang, 2021 ⁸	S	N	S	PS	N	S	N	PS	S	N	N	N	S	S	S	S	2

*Domínios críticos.

Fonte: Elaboração própria. Legenda: S=sim; N=não; PS=parcialmente sim. Item 1: Pergunta e inclusão; Item 2: Protocolo; Item 3: Desenho de Estudo; Item 4: Pesquisa abrangente; Item 5: Seleção dos estudos; Item 6: Extração dos dados em duplicata; Item 7: Justificativa dos estudos excluídos; Item 8: Detalhes dos estudos incluídos; Item 9: Risco de viés; Item 10: Fontes de financiamento; Item 11: Métodos estatísticos; Item 12: Risco de viés na meta-análise; Item 13: Risco de viés em estudos individuais; Item 14: Explicação da heterogeneidade; Item 15: Viés de publicação; Item 16: Conflito de interesse.

7.2. Análise do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados

Os ECR foram avaliados por meio da ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool – ROB 2.0*¹⁷. Os desfechos de eficácia foram avaliados por intenção de tratar para evitar a superestimação dos efeitos (Figura 2). Já os desfechos de segurança foram avaliados por protocolo, para evitar subestimação do risco (Figura 3).

A análise do risco de viés dos desfechos de eficácia envolveu dois ECR classificados como de alto risco de viés. Em relação ao processo de randomização, o estudo publicado por Dorresteijn et al. (2008)⁹ foi classificado como algumas preocupações devido às diferenças observadas entre os grupos, principalmente quanto ao uso prévio de CsA. Quanto ao desvio da intervenção pretendida e desfecho incompleto, tanto o estudo Dorresteijn et al. (2008)⁹ quanto Gellerman et al. (2013)¹⁰ avaliaram os dados somente dos pacientes que completaram o tratamento. Já em relação à mensuração do desfecho, os dois ECR não reportaram como foi realizada a coleta de dados da dose cumulativa de corticoide. Por fim, não foi identificado o protocolo do estudo de Dorresteijn et al (2008)⁹, com risco de viés na seleção dos resultados reportados.

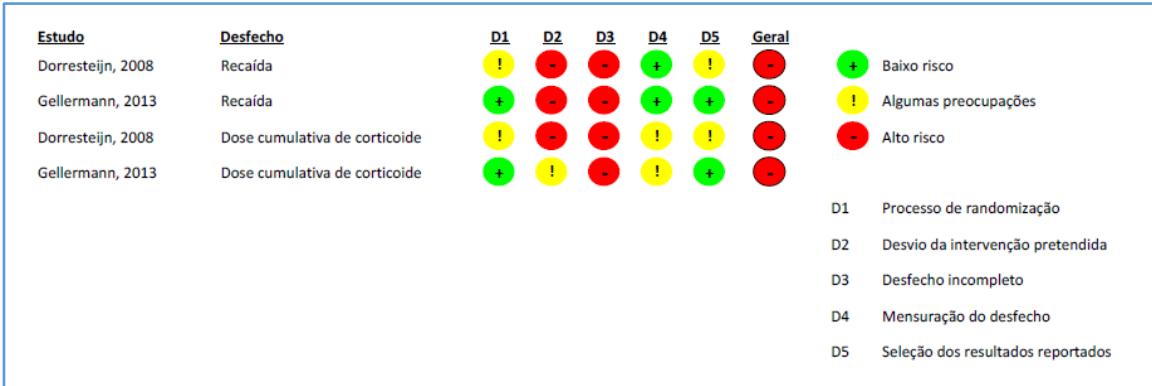


Figura 2: Risco de viés dos estudos incluídos para os desfechos de eficácia, avaliados pela ferramenta RoB 2.0. Fonte: Elaboração própria. Legenda: D: Domínio.

Gellerman et al. (2013)¹⁰ e Dorresteijn et al. (2008)⁹ descreveram EA. O principal viés nos dois estudos relaciona-se à mensuração do desfecho, devido ao fato do estudo não ser cego e os EA terem sido reportados pelos pacientes.

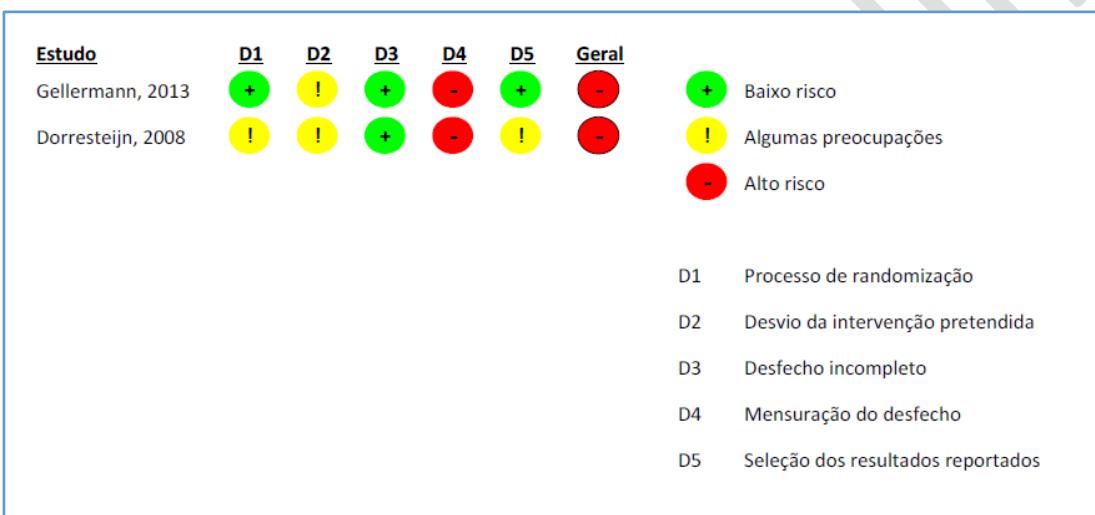


Figura 3: Risco de viés dos estudos incluídos para os desfechos de segurança, avaliados pela ferramenta Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0). Fonte: Elaboração própria. Legenda: D: Domínio.

7.3. Análise do risco de viés dos estudos observacionais

Os estudos observacionais com grupo comparador foram avaliados por meio da ferramenta *Risk of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I)¹⁸, conforme apresentado no Quadro 7.

Todos os estudos incluídos foram considerados críticos em relação ao risco de viés. Quanto ao domínio de viés por confundimento, os estudos não consideraram os fatores confundidores ou, os consideram de modo parcial nas análises. Quanto ao viés de seleção dos participantes, os estudos foram considerados com baixo risco de viés. Já em relação à classificação das intervenções, o risco de viés foi considerado sério, pois a seleção da intervenção recebida foi feita pela família ou conforme preferência do prescritor. Quanto ao desvio da intervenção pretendida, o estudo de Tunçay

et al. (2021)¹⁵ foi considerado com viés moderado, pois a falta de adesão ao tratamento motivou a exclusão dos pacientes das análises de eficácia. Em relação ao viés por dados faltantes, o estudo de Wang et al. (2016)¹² não apresentou dados de recaída e dose cumulativa de corticoide para todos os participantes e, o estudo de Tunçay et al. (2021)¹⁵ exclui os dados dos participantes que não tiveram remissão. Já quanto à medida do desfecho, apenas o estudo de Tunçay et al. (2021)¹⁵ foi considerado com baixo risco de viés, pois os avaliadores eram cegos. Quanto ao domínio de seleção dos resultados reportados, os estudos foram considerados com baixo risco de viés, pois não foram identificadas múltiplas análises e medidas para desfechos semelhantes.

Quadro 7: Risco de viés dos estudos observacionais por desfechos reportados, avaliados pela ferramenta ROBINS-I.

Autor, ano	Desfechos	Domínio 1	Domínio 2	Domínio 3	Domínio 4	Domínio 5	Domínio 6	Domínio 7	Geral
Alsaran, 2017 ¹¹	Recaída	Crítico	Baixo	Sério	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico
	Dose cumulativa de corticoide	Crítico	Baixo	Sério	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico
	Eventos Adversos	Crítico	Baixo	Sério	Baixo	Baixo	Sério	Baixo	Crítico
Wang, 2016 ¹²	Recaída	Crítico	Baixo	Sério	Baixo	Moderado	Moderado	Baixo	Crítico
	Dose cumulativa de corticoide	Crítico	Baixo	Sério	Baixo	Moderado	Moderado	Baixo	Crítico
	Eventos Adversos	Crítico	Baixo	Sério	Baixo	Baixo	Sério	Baixo	Crítico
Basu, 2007 ¹³	Recaída	Crítico	Baixo	Sério	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico
	Dose cumulativa de corticoide	Crítico	Baixo	Sério	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico
	Eventos Adversos	Crítico	Baixo	Sério	Baixo	Baixo	Sério	Baixo	Crítico
Kim, 2014 ¹⁴	Recaída	Crítico	Baixo	Sério	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico
Tunçay, 2021 ¹⁵	Recaída	Crítico	Baixo	Sério	Moderado	Crítico	Baixo	Baixo	Crítico
	Dose cumulativa de corticoide	Crítico	Baixo	Sério	Moderado	Crítico	Baixo	Baixo	Crítico
	Eventos Adversos	Crítico	Baixo	Sério	Moderado	Crítico	Baixo	Baixo	Crítico

Fonte: Elaboração própria. Legenda: Domínio 1: Viés por confundimento; Domínio 2: Viés na seleção dos participantes; Domínio 3: Viés na classificação das intervenções; Domínio 4: Viés por desvio das intervenções pretendidas; Domínio 5: Viés por dados faltantes; Domínio 6: Viés na medida dos desfechos; Domínio 7: Viés na seleção dos resultados reportados.

8. SÍNTESIS DOS RESULTADOS

A RS de Larkins et al (2024)⁶ incluiu quatro ECR^{9,10,19,20}, entretanto consideramos para este PTC apenas os ECR com resultados publicados na íntegra^{9,10}. Desta forma, somente os desfechos não descritos por Larkins et al (2024)⁶ serão relatados por meio dos resultados dos ECR. Adicionalmente, todos os ECR incluídos nesta RS⁶ incluíram apenas o micofenolato de mofetila (MMF) e não foram encontrados estudos adicionais com o micofenolato de sódio (MFS). Os desfechos relatados nas demais RS^{7,8} somente serão descritos se não tiverem sido relatados pela RS publicada por Larkins et al. (2024)⁶.

8.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

8.1.1. Número de recaídas em 6 meses

Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados

O desfecho não foi avaliado nas RS e ECR incluídos.

Estudos observacionais

O número de recaídas em 6 meses foi avaliado por Wang et al. (2016)¹² tendo sido de 0,76 (DP = 1,05) no grupo que recebeu MMF e de 0,41 (DP = 0,71) no grupo que recebeu TAC ($\chi^2 = 5,358$; $p = 0,147$).

8.1.2. Número de recaídas em 12 meses

Revisões sistemáticas

A RS de Larkins et al. (2024)⁶ avaliou a taxa de recaída por ano, sendo que a diferença de médias favoreceu o grupo que recebeu CsA, quando comparado ao grupo que recebeu MMF ($DM = 0,83$; IC de 95%: 0,33 a 1,33; $I^2=0\%$, 3 ECR, 142 participantes).

Ensaio clínico randomizado

O desfecho não foi avaliado nos ECR incluídos.

Estudos observacionais

A meta-análise com dois estudos observacionais^{11,13,15} comparou o número de recaídas por pacientes em 12 meses e não identificou diferença entre o grupo que recebeu MMF com aquele que recebeu CsA ($DM = -0,32$; IC de 95%: -0,94 a 0,30; $I^2 = 76\%$, 2 estudos observacionais, 82 participantes). Na comparação entre MMF e TAC, o número de recaídas foi maior entre os pacientes tratados com MMF ($DM = 0,30$; IC de 95%: 0,17 a 0,43; 1 estudo observacional, 211 pacientes)^{11,13,15}.

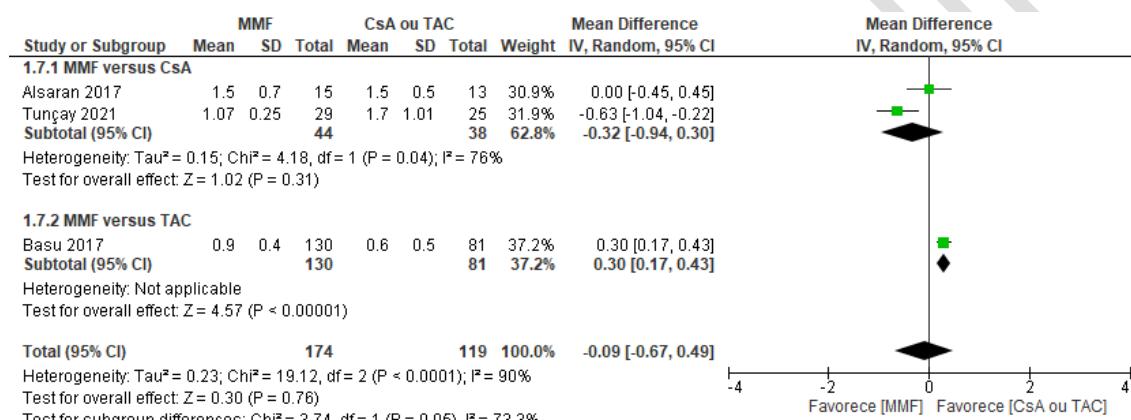


Figura 7: Gráfico de floresta do número de recaídas por paciente em 12 meses nos estudos observacionais. Fonte: elaboração própria. Legenda: MMF - micofenolato de mofetila, CsA – ciclosporina, TAC – Tacrolimo.

O estudo de Alsaran et al. (2017)¹¹ avaliou a comparação MMF e CPM e não houve diferença no número de recaídas em 12 meses ($DM = -0,30$ recaídas; IC de 95%: -0,83 a 0,23; 1 estudo observacional, 34 pacientes).

8.1.3. Número de pacientes com recaídas em 6 meses

Revisões sistemáticas

As RS incluídas não avaliaram os desfechos de interesse aos 6 meses de tratamento.

Ensaio clínico randomizado

O número de pacientes com recaídas em 6 meses foi avaliado pelos ECR de Dorresteijn et al. (2008)⁹ e Gellerman et al. (2013)¹⁰. Considerando a Figura 4, não houve diferença entre o grupo que recebeu MMF e aquele que recebeu CsA quanto ao número de pacientes com recaída em 6 meses (RR = 2,95; IC de 95%: 0,94 a 9,28, $I^2 = 0\%$, 2 ECR, 82 participantes).

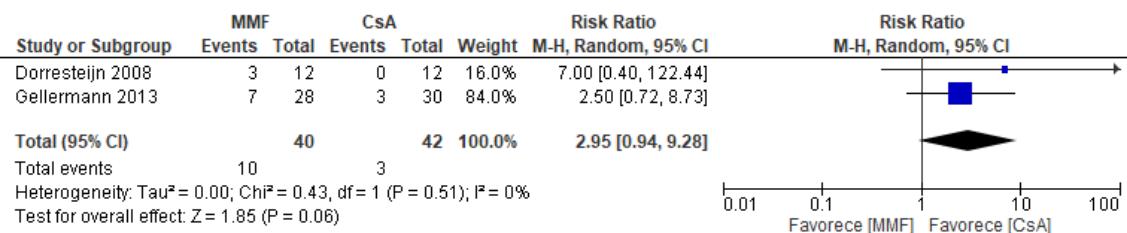


Figura 4: Gráfico de floresta do número de pacientes com recaída em até 6 meses.

Fonte: Elaboração própria. Legenda: MMF - micofenolato de mofetila, CsA - ciclosporina

Estudos observacionais

A Figura 5 apresenta a meta-análise do número de pacientes com recaída em 6 meses^{12,13}. Não houve diferença significativa entre os participantes que receberam MMF ou TAC (RR = 1,65; IC de 95%: 0,90 a 3,04; $I^2 = 0\%$, 2 estudos observacionais, 268 participantes).

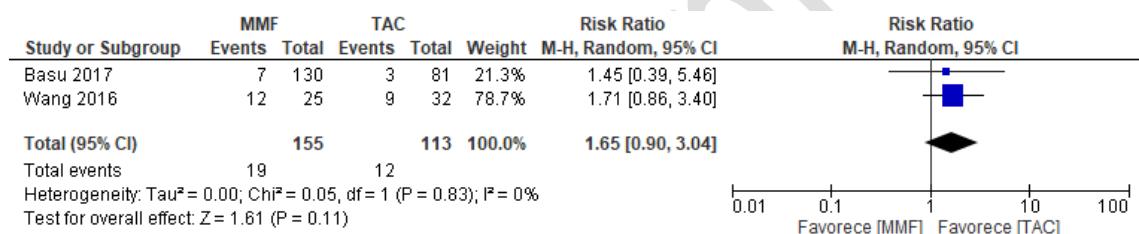


Figura 5: Gráfico de Floresta do número de pacientes com recaída em 6 meses.

Fonte: Elaboração própria. Legenda: MMF - micofenolato de mofetila, TAC – tacrolimo.

8.1.4. Número de pacientes com recaídas em 12 meses

Revisões sistemáticas

A recaída em 12 meses foi avaliada nas RS publicada por Larkins et al. (2024)⁶ e Xiang et al. (2021)⁸. A RS publicada por Larkins et al. (2024)⁶ o risco de recaídas foi maior entre os pacientes que receberam MMF, quando comparado a CsA (RR = 1,57; IC de 95%: 1,08 a 2,30; $I^2 = 0\%$, 3 ECR, 114 participantes) e não houve diferença em relação a CPM (RR = 0,97; IC de 95%: 0,65 a 1,45; 1 ECR, 69 participantes).

Já Xiang et al. (2021)⁸, houve menor risco de recaída em 12 meses entre os participantes que recebem CNI quando comparado ao MMF (RR = 1,62; IC de 95%: 1,18 a 2,23).

Na RS com meta-análise em rede realizada por Fu et al. (2016)⁷ comparando o grupo que recebeu MMF com os grupos que receberam outros medicamentos, observou-se maior chance de recaída entre os participantes que receberam MMF [MMF vs TAC (OR = 49,72; ICr de 95%: 1,65 a 2483,32; MMF vs CsA (OR = 11,42; ICr de 95%: 1,03 a 131,60) e MMF vs CPM (OR = 72,05; ICr de 95%: 1,44 a 13633,33)].

Ensaio Clínico Randomizado

Não foram identificadas informações adicionais àquelas identificadas na RS de Larkins et al. (2024)⁶.

Estudos observacionais

A Figura 6 apresenta a comparação entre os participantes que receberam MMF e CsA ou TAC em relação ao número de pacientes com recaídas em 12 meses^{11,13,14} e não identificou diferença entre o grupo que recebeu MMF com aquele que recebeu CsA (RR = 1,73; IC de 95% 0,18 a 16,99, 1 estudo observacional, 28 participantes)¹¹ ou TAC (RR = 3,00; IC de 95% 0,67 a 13,39, I² = 53%, 2 estudos observacionais, 285 participantes)^{13,14}.

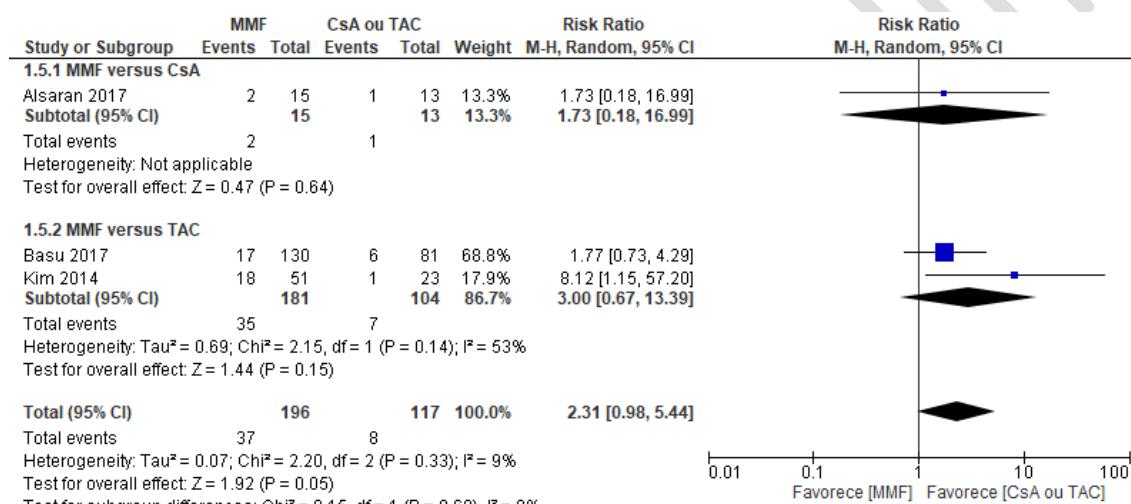


Figura 6: Gráfico de floresta do número de pacientes com recaída em 12 meses nos estudos observacionais. Fonte: elaboração própria. Legenda: MMF - micofenolato de mofetila, CsA – ciclosporina, TAC – tacrolimo.

O estudo de Alsaran et al. (2017)¹¹ comparou MMF com CPM. Não houve diferença no número de pacientes com recaídas em 12 meses (MMF vs CPM: RR = 1,60; IC de 95%: 0,16 a 15,60, 1 estudo observacional, 27 participantes).

8.1.5. Taxa de resposta parcial

Revisões sistemáticas e Ensaio Clínico Randomizado

As RS e os ECR incluídos não apresentaram dados de taxa de resposta parcial.

Estudos observacionais

Não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao número de pacientes que atingiram resposta parcial nos grupos que receberam MMF ou TAC (RR = 0,41; IC de 95%: 0,04 a 4,06; $I^2=68\%$, 2 estudos observacionais, 139 participantes)^{12,14}(Figura 8).

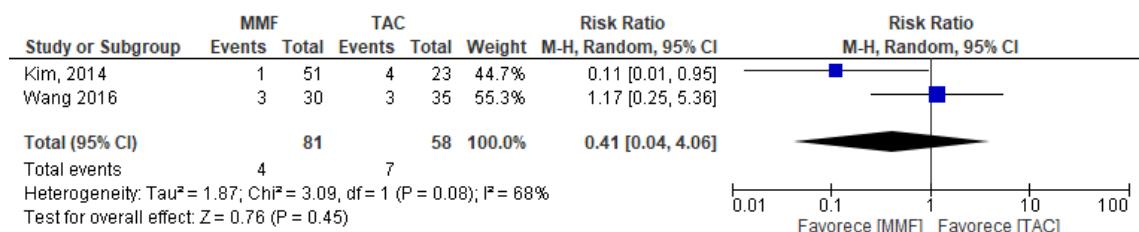


Figura 8: Gráfico de floresta do número de pacientes que atingiram resposta parcial nos estudos observacionais. Fonte: elaboração própria. Legenda: MMF - micofenolato de mofetila, TAC – tacrolimo.

8.1.6. Dose cumulativa de corticoide

Revisões sistemáticas

As RS incluídas não avaliaram a dose cumulativa de corticoides entre os comparadores de interesse para este PTC.

Ensaios clínicos randomizados

A dose cumulativa de corticoide foi relatada em dois ECR^{9,10}. No estudo de Dorresteijn et al. (2008)⁹ a dose cumulativa média de corticoide, após o tratamento com MMF foi de 0,13 mg/Kg/dia (DP = 0,16), e após a CsA de 0,08 mg/Kg/dia (DP = 0,12). Não houve diferença estatística entre os grupos (DM = 0,05; IC de 95%; -0,10 a 0,20).

O estudo de Gellerman et al. (2013)¹⁰ reportou dose cumulativa média de corticoide de 0,20 mg/Kg/dia no grupo que recebeu MMF e de 0,01 mg/Kg/dia no grupo que recebeu CsA ($p=0,02$).

Estudos observacionais

Quatro estudos observacionais^{11-13,15} avaliaram a dose cumulativa de corticoide. Não houve diferença entre os participantes que receberam MMF comparado com aqueles que receberam CsA ou TAC (DM = 0,00 mg/Kg/dia; IC de 95%: -0,06 a 0,06, $I^2 = 93\%$, 4 estudos observacionais, 358 participantes) (Figura 9).

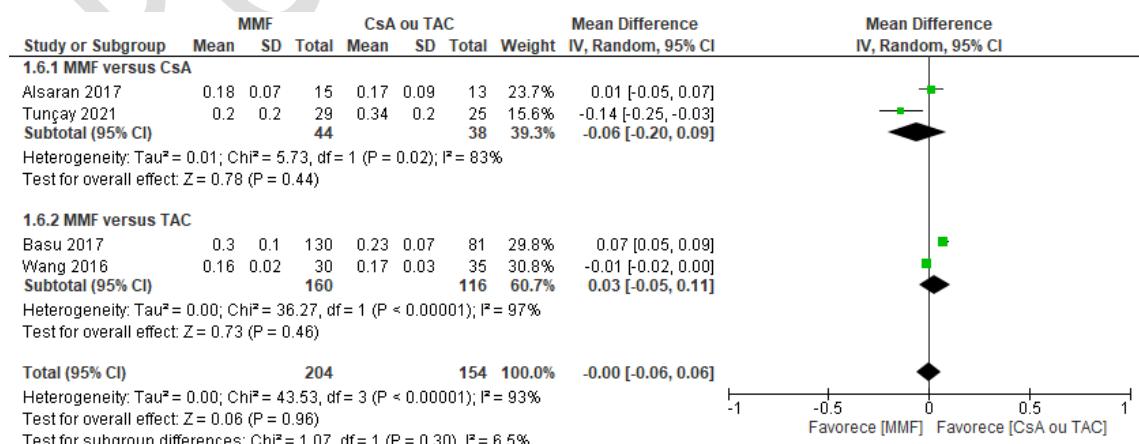


Figura 9: Gráfico de floresta da dose cumulativa de corticoide nos estudos observacionais. Fonte: elaboração própria. Legenda: MMF - micofenolato de mofetila, CsA – ciclosporina, TAC – tacrolimo.

O estudo de Alsaran et al. (2017)¹¹ também avaliou os pacientes que utilizaram CPM. Não houve diferença significativa entre a dose cumulativa de corticoide entre os pacientes que receberam MMF ou CPM (DM = -0,02 mg/Kg/dia; IC de 95%: -0,08 a 0,04, 1 estudo observacional 27 participantes).

8.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

8.2.1. Eventos adversos

Ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas

A RS de Larkins et al. (2024)⁶ avaliou os dados de EA por tipo de evento. Não houve diferença entre os grupos que receberam MMF e CsA em relação à ocorrência de hipertensão (RR = 0,30; IC de 95%: 0,09 a 1,07; I²=40%, 3 ECR, 144 participantes), linfopenia (RR = 0,64; IC de 95%: 0,08 a 4,85; I²=0%, 2 ECR, 84 participantes), redução da taxa de filtração glomerular (RR = 0,33; IC de 95%: 0,01 a 7,45; 1 ECR, 24 participantes), pneumonia (RR = 3,00; IC de 95%: 0,13 a 67,06; 1 ECR, 24 participantes) e diarreia (RR = 9,00; IC de 95%: 0,51 a 160,17; 1 ECR, 60 participantes). Hipertricose e hipertrofia gengival foram observadas com maior frequência no grupo tratado com CsA, indicando risco aumentado para esses participantes em comparação com aqueles que receberam MMF (RR = 0,23; IC de 95%: 0,10 a 0,50; I² = 0%; 3 ECR; 140 participantes e RR = 0,09; IC de 95%: 0,02 a 0,47; I² = 0%; 3 ECR, 144 participantes, respectivamente).

Ensaios clínicos randomizados

Para este desfecho, não foram identificados ECR adicionais aos incluídos na RS acima para avaliação deste desfecho.

Estudos observacionais

Três estudos observacionais¹¹⁻¹³ avaliaram EA. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo que recebeu MMF e o grupo que recebeu CsA ou TAC quanto ao número de pacientes com EA (RR = 0,41; IC de 95%: 0,17 a 1,00; I² = 79%; 3 estudos observacionais, 311 participantes) (Figura 10).

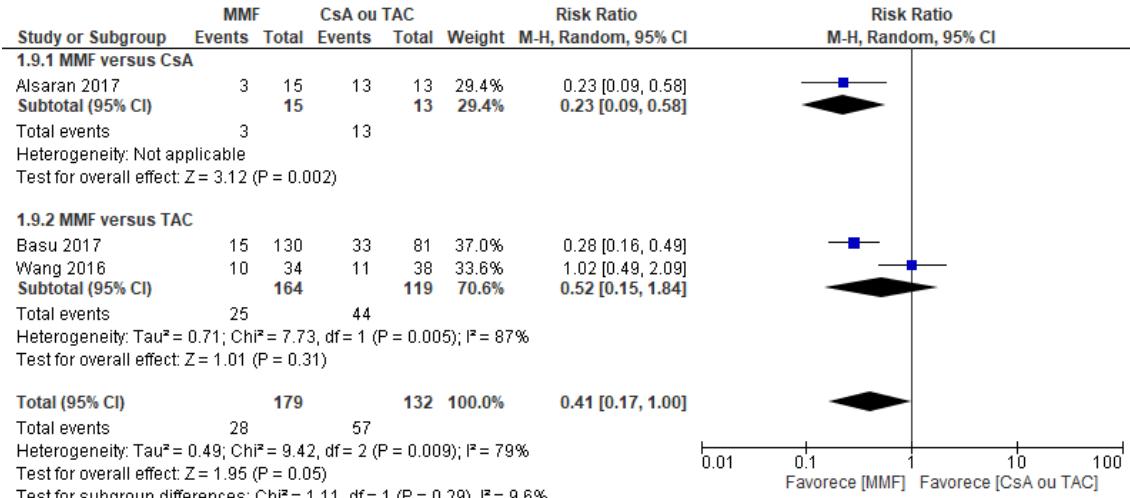


Figura 10: Gráfico de floresta do número de pacientes com eventos adversos nos estudos observacionais. Fonte: elaboração própria. Legenda: MMF - micofenolato de mofetila, CsA – ciclosporina, TAC – tacrolimo.

Alsaran et al (2017)¹¹ avaliaram a ocorrência de EA em pacientes que utilizaram CPM. Igualmente, não houve diferença entre os participantes que receberam CPM e (RR = 0,60; IC de 95%: 0,17 a 2,18; 1 estudo observacional, 27 participantes).

8.2.2. Eventos adversos graves

Revisões sistemáticas

As RS incluídas não apresentaram estes dados.

Ensaios clínicos randomizados

Gellerman et al. (2013)¹⁰ avaliaram a ocorrência de EA graves (EAG). Entre os pacientes que receberam MMF, houve relato de dois EAG, um caso de infecção do trato respiratório e um caso de herpes simplex em 20 pacientes. No grupo que recebeu CsA, ocorreram cinco EAG em 21 pacientes, sendo três infecções do trato respiratório, uma enterite e uma hepatite aguda (RR = 0,42; IC de 95%: 0,09 a 1,92; 1 ECR; 41 participantes).

Estudo observacional

Três estudos observacionais^{12,13,15} avaliaram a ocorrência de EA graves. Na comparação entre MMF e CsA não foi relatado nenhum EAG^{12,13,15}. Não houve diferença entre os grupos que receberam MMF comparado ao TAC (RR = 0,34; IC de 95%: 0,02 a 5,65, I² = 62%, 2 estudos observacionais, 283 participantes)^{12,13,15} (Figura 11). Os EAG associados ao MMF foram eventos gastrointestinais graves e varicela. Já no grupo do TAC, os EAG foram sintomas neurológicos, anemia refratária, pancreatite, peritonite e infecção do trato respiratório.

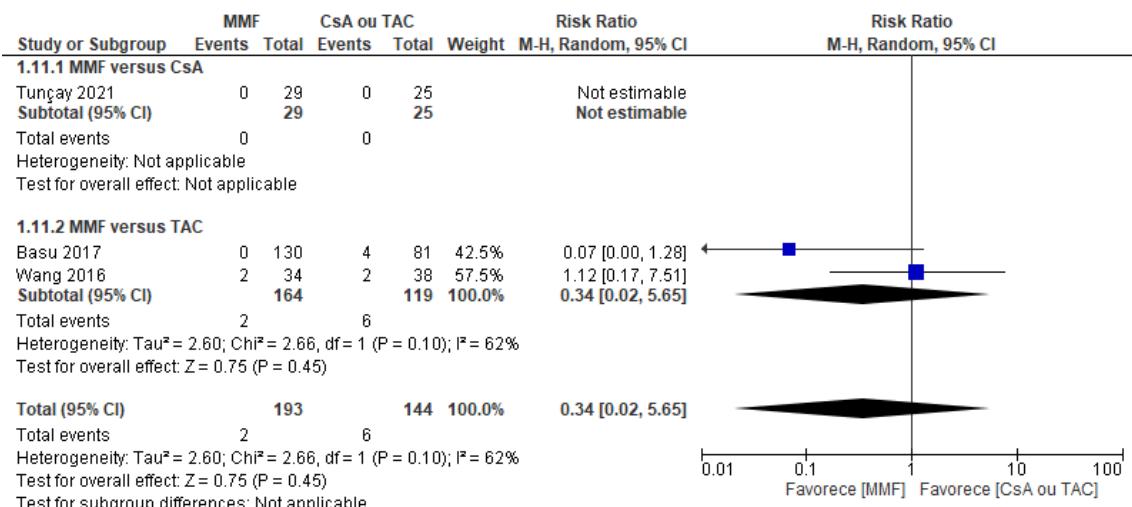


Figura 11: Gráfico de floresta do número de pacientes com eventos adversos graves nos estudos observacionais. Fonte: elaboração própria. Legenda: MMF - micofenolato de mofetila, CsA – ciclosporina, TAC – tacrolimo.

9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)²¹, para os desfechos número de recaídas em 12 meses, número de pacientes em recaídas em 6 e 12 meses, dose cumulativa de corticoide, eventos adversos e eventos adversos graves(Quadro 8).

Quadro 8. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

Certeza da evidência							Sumário de Resultados			
Participantes (n º de estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC de 95%)	Efeitos absolutos potenciais
							Com MMF + CE	Com CsA + CE		
Número de recaídas em 12 meses										
142 (RS com 3 ECR) ⁶	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	A revisão sistemática de Larkins et al (2024) ⁶ mostrou diferença de médias de 0,83 (IC de 95%: 0,33 a 1,33). O grupo elaborador considerou que esta diferença não foi clinicamente significativa.			
Número de pacientes com recaída em 6 meses										
82 (2 ECR) ^{9,10}	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^c	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	10/40 (25%)	3/42 (7,1%)	RR 2,95 (0,94 para 9,28)	139 mais por 1.000 (de 4 menos para 591 mais)
Número de pacientes com recaída em 12 meses										
114 (RS com 3 ECR) ⁶	grave ^a	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	29/54 (53,7%)	20/60 (33,3%)	RR 1,57 (1,08 a 2,30)	190 mais por 1.000 (de 27 mais para 433 mais)
Dose cumulativa de corticoide										
72 (2 ECRs) ^{9,10}	grave ^a	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	No estudo de Dorresteijn et al. (2008) a dose de corticoide após o tratamento com MMF foi de 0,13 mg/Kg/dia (DP = 0,16) e de 0,08 mg/Kg/dia (DP = 0,12) após a CsA. Não houve diferença estatística entre os grupos. Já o estudo de Gellerman et al. (2013) reportou dose cumulativa de corticoide de 0,20 mg/Kg/dia no grupo que recebeu MMF e de 0,01 mg/Kg/dia no grupo que recebeu CsA. Devido à ausência de dados de variabilidade em relação à média, não foi possível avaliar se houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.			
Eventos adversos (seguimento: 12 meses)										
144 (RS com 3 ECRs) ⁶	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	Na revisão sistemática publicada por Larkins et al (2024) ⁶ , não houve diferença entre os grupos quanto à ocorrência de hipertensão, linfopenia, redução da taxa de filtração glomerular, pneumonia e diarreia. Foi possível verificar diferença significativa entre os grupos apenas quanto aos EA de hipertrofia e hipertrofia gengival, já que tais EA são mais frequentemente associados ao uso de CsA.			
Eventos adversos graves (seguimento: 12 meses)										
41 (1 ECR) ¹⁰	grave ^f	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	2/20 (10,0%)	5/21 (23,8%)	RR 0,42 (0,09 para 1,92)	138 menos por 1.000 (de 217 menos para 219 mais)

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; CsA: Ciclosporina; RR: risco relativo; EA: Eventos Adversos.

Explicações:

^aEstudos de Dorresteijn et al. (2008) e Gellerman et al. (2013) classificados como alto risco de viés em relação a desvio da intervenção pretendida e desfecho incompleto. ^bO intervalo de confiança da diferença de média não permite afirmar que há redução clinicamente significativa do número de recaídas por ano. ^cA estimativa do efeito é imprecisa e inclui a nulidade. ^dA estimativa do efeito é imprecisa. ^eA diferença de dose cumulativa não foi considerada clinicamente significativa. ^fEstudo publicado por Gellerman et al. (2013) com alto risco de viés em relação ao desvio da intervenção pretendida e desfecho incompleto.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram considerados 10 estudos para a avaliação da eficácia, efetividade e segurança de derivados do ácido micofenólico - MMF e MFS - para tratamento de SNRF e SNDc em crianças e adolescentes, que não responderam aos tratamentos anteriores, em comparação com a CsA, TAC ou CPM. As publicações incluídas foram duas RS com meta-análise direta^{6,8}, e uma com meta-análise em rede⁷; dois ensaios clínicos randomizados^{9,10}; e cinco estudos observacionais¹¹⁻¹⁵.

Para a comparação entre **MMF versus CsA**, associados ao CE, foram avaliados todos os desfechos, exceto a taxa de resposta parcial, que não foi relatada por nenhum dos estudos incluídos. O **risco de recaídas em 12 meses foi maior no grupo tratado com MMF**⁶ (certeza da evidência baixa) **com menor risco de EA (hipertricose e hipertofia gengival)**^{11,13,15} (certeza da evidência baixa). A dose cumulativa de corticoide (certeza da evidência baixa) foi maior no grupo tratado com MMF¹⁰. A diferença média entre as doses cumulativas não foi considerada clinicamente relevante. Para os outros desfechos não houve diferença entre os grupos e a certeza da evidência foi considerada muito baixa para o risco de recaídas em 6 meses e baixa para os demais desfechos.

Todos os desfechos elencados foram avaliados na comparação entre **MMF e TAC**, ambos associados ao CE, e foram descritos em três estudos observacionais¹²⁻¹⁴. O número de recaídas em 12 meses foi maior em crianças que utilizaram MMF, de acordo com um dos estudos observacionais¹³. Não houve diferença estatisticamente significativa para nenhum outro desfecho.

Os desfechos número de recaídas em 6 meses, número de pacientes com recaídas em 12 meses e EA foram descritos para a comparação entre **MMF e CPM**, associados ao CE, cujos resultados foram obtidos em apenas um estudo observacional com 34 pacientes¹¹. Não houve diferença entre os grupos, para os desfechos avaliados.

11. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 1, de 10 de janeiro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes [Internet]. Brasília; 2018. Available from: <http://portalsms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>,
2. Bibliomed - Biblioteca Médica Virtual. Calculadora da conversão de dose (mg/kg) em (mg/m²) [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 11]. p. 1. Available from: <https://www.bibliomed.com.br/calculadoras/convdose/index.cfm>
3. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [cited 2025 Apr 18]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
4. Clark J, Glasziou P, Del Mar C, Bannach-Brown A, Stehlík P, Scott AM. A full systematic review was completed in 2 weeks using automation tools: a case study. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2025 Apr 12];121:81–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32004673/>
5. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec 5 [cited 2025 Apr 11];5(1):1–10. Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
6. Larkins NG, Hahn D, Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2024 Nov 8 [cited 2025 Apr 11];2024(11). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002290.pub6/full>
7. Fu HD, Qian GL, Jiang ZY. Comparison of Second-Line Immunosuppressants for Childhood Refractory Nephrotic Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of Investigative Medicine* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Apr 11];65(1):65–71. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1136/jim-2016-000163>
8. Xiang X, Qiu SY, Wang M. Mycophenolate Mofetil in the Treatment of Steroid-Dependent or Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children: A Meta-Analysis. *Front Pediatr* [Internet]. 2021 Jun 15 [cited 2025 Apr 11];9:671434. Available from: www.frontiersin.org
9. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levchenko EN, Nauta J, Hop WCJ, van der Heijden AJ. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2025 Apr 11];23(11):2013–20. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-008-0899-6>
10. Gellermann J, Weber L, Pape L, Tönshoff B, Hoyer P, Querfeld U. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin a in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2013 [cited 2025 Apr 11];24(10):1689–97. Available from: [https://jasn.lww.com/jasn/fulltext/2013/10000/mycophenolate_mofetil_vs_cyclosporin_a_in.children_with_frequently_relapsing_nephrotic_syndrome.21.aspx](https://jasn.lww.com/jasn/fulltext/2013/10000/mycophenolate_mofetil_vs_cyclosporin_a_in_children_with_frequently_relapsing_nephrotic_syndrome)

11. Alsaran K, Khalid M, Al-Talhi A, Al-Kanani E. Experience with second line drugs in frequently relapsing and steroid dependent childhood nephrotic syndrome in a large Saudi center. *Int J Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2017 Jun [cited 2025 Apr 12];4(2):66–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30805504/>
12. Wang J, Mao J, Chen J, Fu H, Shen H, Zhu X, et al. Evaluation of mycophenolate mofetil or tacrolimus in children with steroid sensitive but frequently relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2025 Apr 12];21(1):21–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26697959/>
13. Basu B, Babu BG, Mahapatra TKS. Long-term efficacy and safety of common steroid-sparing agents in idiopathic nephrotic children. *Clin Exp Nephrol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2025 Apr 12];21(1):143–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27108294/>
14. Kim J, Patnaik N, Chorny N, Frank R, Infante L, Sethna C. Second-line immunosuppressive treatment of childhood nephrotic syndrome: a single-center experience. *Nephron Extra* [Internet]. 2014 Jan 4 [cited 2025 Apr 12];4(1):8–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24575119/>
15. Tunçay S, Mir S, Hakverdi G. What is The Best Choice in Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: Mycophenolate Mofetil Plus Dexamethasone or Cyclosporine A. *Saudi J Kidney Dis Transpl* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Apr 12];32(4):1019–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35229801/>
16. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 Sep 21 [cited 2025 Apr 11];358:4008. Available from: <https://www.bmj.com/content/358/bmj.j4008>
17. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2011 Oct 18 [cited 2025 Apr 11];343(7829). Available from: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928>
18. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [Internet]. 2016 Oct 12 [cited 2025 Apr 11];355. Available from: <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>
19. Uddin GM, Rahman MA, Rahman MH, Roy RR, Begum A, Huque SS. Comparative efficacy of mycophenolate mofetil and cyclosporine in children with frequent relapse nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2016;31(10):1852–3.
20. Geng H, Ji L, Chen C, Tu J, ... Zerkezazhi HL. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine A in children with primary refractory nephrotic syndrome. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2018 [Internet]. [cited 2025 Apr 12]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/30180402>

21. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. 2008 Apr 24 [cited 2025 Apr 11];336(7650):924–6. Available from: <https://www.bmj.com/content/336/7650/924>

Relatório preliminar

Apêndice 1: Estudos excluídos

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
1. Bagga, 2012	A study to compare the effectiveness of oral mycophenolate mofetil (MMF) and tacrolimo for treating children with nephrotic syndrome which does not respond to steroids	Tipo de publicação inelegível
2. Bandyopadhyay, 2023	A study to compare two medicines, mycophenolate mofetil and tacrolimo, to see which one works better in helping children with kidney problems called nephrotic syndrome stay healthy and not get sick again too often	Tipo de publicação inelegível
3. Baudoin, 2010	Cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil for children with steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: a multicenter randomized controlled trial	Tipo de publicação inelegível
4. Baudoin, 2010	Cyclophosphamide Versus Mycophenolate Mofetil for the Treatment of Steroid-dependent Nephrotic Syndrome in Children	Tipo de publicação inelegível
5. Baudoin, 2023	Mycophenolate mofetil (MMF) versus cyclophosphamide (CYC) to prevent relapse in children with steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS): a multicentrer, randomized, controlled trial	Tipo de publicação inelegível
6. Begam, 2021	An observational study in India on steroid sparing agents in frequently relapsing, steroid dependent and steroid resistant nephrotic syndrome children	Tipo de publicação inelegível
7. Chen, 2009	[Efficacy and safety of cyclosporine A in treatment of refractory nephrotic syndrome in children: a systematic review of randomized controlled trials]	Idioma inelegível
8. Endo, 2012	Mycophenolate mofetil treatment in a patient with frequently relapsing nephrotic syndrome	Tipo de publicação inelegível
9. Gellermann, 2015	Therapy of frequent relapsing, steroid-sensitive nephrotic syndrome in childhood: efficacy of mycophenolate mofetil versus cyclosporin A	Tipo de publicação inelegível
10. Geng, 2018	[Mycophenolate mofetil versus cyclosporine A in children with primary refractory nephrotic syndrome]	Idioma inelegível
11. Iijima, 2015	Mycophenolate mofetil for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial (JSKDC07)	Tipo de publicação inelegível
12. Kang, 2013	Mycophenolate Mofetil in Pediatric Steroid Dependent Nephrotic Syndrome	Tipo de publicação inelegível
13. Kang, 2017	A prospective, randomized, open-label study evaluating the efficacy of mycophenolate mofetil in the prevention of relapse of steroid dependent nephrotic syndrome in children	Tipo de publicação inelegível
14. Nakazato, 2014	Mycophenolate mofetil therapy for children with frequently relapsing nephrotic syndrome	Tipo de publicação inelegível
15. Nozu, 2019	Mycophenolate mofetil for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicenter, double-blind, randomised, placebo-controlled trial	Tipo de publicação inelegível
16. Seyedzadeh, 2019	The effect of mycophenolate mofetil in controlling the recurrence of idiopathic nephrotic syndrome in steroid-dependent children or frequent recurrence	Tipo de estudo inelegível
17. Seyedzadeh, 2021	Mycophenolate Mofetil as a Rescue Therapy in Frequently Relapsing/Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome in Children; Ability to Maintain Remission	Tipo de publicação inelegível

18. Sinha, 2022	Study comparing the ability of two medications, namely oral tablets of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide, in keeping disease well controlled in patients with frequently relapsing or steroid dependent nephrotic syndrome	Tipo de publicação inelegível
19. Yi, 2008	[A prospective multicenter clinical control trial on treatment of refractory nephrotic syndrome with mycophenolate mofetil in children]	Idioma inelegível
20. Yılmaz, 2017	Idiopathic nephrotic syndrome in childhood: A retrospective analysis of two hundred and eighty-nine patients	Desfecho inelegível
21. Zhu, 2015	Mycophenolate Mofetil for the Treatment of Idiopathic Nephrotic Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Tipo de publicação inelegível

Fonte: Elaboração própria

Apêndice 2: Características dos participantes dos ensaios clínicos randomizados

Autor ano	Intervenção (n)	Idade (anos) Mediana (Min-Max) Média (DP)	Sexo masculino (%)
	Controle (n)		
Dorresteijn 2008 ⁹	MMF (12)	10,9 (4,0 - 15,2)	83,3%
	CsA (12)	9,2 (1,1 - 11,4)	91,7%
Gellermann 2013 ¹⁰	MMF (30)	10 (3,3)	NR
	CsA (30)	9,5 (4,0)	NR

Fonte: Elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; DP: desvio-padrão; MMF: micofenolato de mofetila; NR: não reportado.

ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-Efetividade

Micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio para síndrome nefrótica em crianças e adolescentes

Maio de 2025

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da incorporação do micofenolato de mofetila e do micofenolato de sódio para o tratamento da síndrome nefrótica em crianças e adolescentes não respondedores aos tratamentos anteriores, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Esta análise econômica foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (NATS/HC Unicamp), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com a finalidade de avaliar a custo-efetividade do micofenolato, para a indicação proposta, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

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

3. INTRODUÇÃO

Esta avaliação tem como objetivo estimar a relação custo-efetividade incremental do uso do ácido micofenólico associado a corticosteroide (CE) comparado a ciclosporina (CsA) associada ao CE para o tratamento da SNCD e SNRF, em crianças e adolescentes.

4. MÉTODOS

A avaliação de custo-efetividade apresentada neste Relatório foi realizada por meio de planilha Excel, e o desenho do estudo seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Avaliações Econômicas¹ do Ministério da Saúde (MS). O relato foi realizado de acordo com o *checklist* CHEERS 2022² (Quadro 1).

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Antecedentes e objetivos	A síndrome nefrótica (SN) é caracterizada pela elevada quantidade de proteínas na urina, resultando em baixos níveis de albumina no sangue, aumento de lipídios, edema e várias complicações que podem levar à doença renal terminal em crianças e adolescentes. A proteinúria ocorre devido à maior permeabilidade da membrana basal glomerular e pode ser primária (lesão intrínseca nos rins) ou secundária (associada a outras condições) ^{3,4} . A incidência da SN varia entre 1,15 e 16,9 casos por 100.000 crianças, sendo estimada em 2,92 casos por 100.000 crianças por ano. No Brasil, dados de 2017 e 2018 da REBRASNI mostraram que 454 pacientes com idades entre 0 e 18 anos estavam em acompanhamento, com a mediana de início da SN aos 3,1 anos ³ .
População-alvo	Crianças e adolescentes com idade entre 0 e 18 anos, com síndrome nefrótica, classificados SNCD ou SNRF, que não responderam aos tratamentos anteriores.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Comparadores	Intervenção: Ácido micofenólico associado a CE Comparador: CsA associada a CE
Horizonte temporal	Até a criança ou adolescente completar 18 anos
Taxa de desconto	5% a custos e desfechos
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos (medicamentos, exames laboratoriais, internações)
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Modelo de Markov
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística

Fonte: Elaboração própria. Legenda: CsA = ciclosporina; SNCD = Síndrome Nefrótica Corticodependente; SNRF=Síndrome Nefrótica Recaída Frente

4.1. População-alvo

A população-alvo considerada neste estudo incluiu crianças e adolescentes diagnosticados com SNCD e SNRF, que não responderam aos tratamentos anteriores (CE e CNI). As características da população foram extraídas das principais diretrizes de tratamento da síndrome nefrótica (SN)⁵⁻⁷ identificadas durante a revisão da literatura, as quais foram validadas junto aos especialistas. Foram consideradas as crianças e adolescentes com SN, inicialmente sensíveis aos CE e que não responderam com o uso deste medicamento por apresentarem dependência ou recaídas frequentes. A SNCD é

definida como duas recaídas consecutivas durante a terapia com altas doses de CE (prednisona 1,5 a 2,0 mg/Kg/dia, em dias consecutivos ou dias alternados) ou em 15 dias após a descontinuação da terapia com CE. Pacientes com recaídas durante ou até 14 dias após baixas doses de manutenção não são considerados corticodependentes. A SNRF é definida como duas ou mais recaídas em seis meses do início da doença ou três ou mais recaídas em 12 meses. São consideradas recaídas a recorrência da proteinúria nefrótica (3 cruzes de proteína na tira reagente de urianálise por três dias consecutivos com ou sem edema). A remissão é definida como a razão proteína/creatinina $\leq 0,2$ mg/mg na primeira urina da manhã ou < 100 mg/m² na urina de 24 h, ou ausência de proteinúria ou traços (tira reagente de urianálise/urina I em três dias consecutivos)⁵⁻⁷.

A idade de início no modelo foi nove anos, por ser esta a idade média dos pacientes incluídos nos ensaios clínicos identificados na síntese de evidências^{8,9}.

4.2. Perspectiva

A análise foi conduzida a partir da perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), abordando custos diretos médicos, incluindo medicamentos, acompanhamento ambulatorial e internações, baseados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS (SIGTAP)¹⁰, no Banco de Preços em Saúde (BPS)¹¹ e nos valores médios da Autorização de Internação Hospitalar (AIH)¹².

4.3. Comparadores

Durante a síntese de evidências, foram identificados somente ensaios clínicos randomizados que incluíram o MMF. Desta forma, somente esta intervenção associada a corticoide foi considerada, bem como a dose de 1200 mg/m²/dia⁹. O comparador (cuidado padrão) foi definido como CsA associada ao CE na posologia de 150 mg/m²/dia⁹. Para todos os comparadores, a dose do CE na remissão foi de 0,2 mg/Kg/dia e na recaída 60 mg/m² diário por quatro semanas, seguidos de 40 mg/m² em dias alternados por quatro semanas e após 0,2 mg/Kg/dia⁵⁻⁷.

4.4. Horizonte temporal

Para simular o curso da SNCD e SNRF foi selecionado o horizonte temporal de nove anos, até que a criança ou adolescente complete 18 anos. De acordo com os ECR^{8,9}, cuja evidência científica foi considerada nesta análise, nove anos é a idade média dos pacientes tratados com CsA e MMF.

4.5. Taxa de desconto

A taxa de desconto aplicada para custos e desfechos foi de 5%, como preconizado pelas diretrizes brasileiras para estudos de avaliação econômica¹.

4.6. Desfechos de saúde e eficácia

Os custos diretos totais e a efetividade em anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) foram utilizados nesta análise. As características dos pacientes foram descritas anteriormente e os parâmetros de efetividade foram obtidos da meta-análise dos estudos que compararam o uso do MMF associado a CE, com CsA associada ao CE, os quais incluíram pacientes com SNCD e/ou SNRF^{8,9}.

As estimativas de recaída após o uso do MMF e da CsA em associação ao CE foram obtidas a partir do estudo observacional publicado por Sinha et al. 2012¹³, que avaliou a evolução de crianças com síndrome nefrótica corticossensível (SNCS), independente do regime de tratamento, e com tempo mínimo de seguimento de 12 meses. Como apresentado no modelo conceitual (Figura 1), nesta análise foram considerados três estados de saúde: remissão, recaída e óbito.

Para avaliação dos desfechos de saúde, utilizamos como base os resultados da avaliação de qualidade de vida, na perspectiva das crianças e adolescentes e dos pais, que foram obtidas do ECR PREDNOS 2, por meio da aplicação dos instrumentos CHU-9D, PedsQL e EQ-5D-3L¹⁴. Para o estado de saúde recaída, foram considerados os dados de desutilidade, estimada em -0,01¹⁴. (Tabela 1).

Tabela 1. Probabilidades de transição e valores de utilidade estimados e aplicados ao modelo.

Parâmetros	Valor utilizado	Limite inferior	Limite Superior	Distribuição	Fonte
Probabilidade de transição da remissão para recaída utilizando MMF (pRemRec_MMF)	0,250	0,225	0,275	Beta	Síntese de evidências ¹
Probabilidade de manter em recaída utilizando MMF (pRecRec_MMF)	0,029	0,026	0,032	Beta	Sinha et al. 2012 ¹³
Probabilidade de transição da remissão para recaída utilizando CNI (pRemRec_CNI)	0,071	0,064	0,078	Beta	Síntese de evidências ¹
Probabilidade de manter	0,029	0,026	0,032	Beta	Sinha et al.

Parâmetros	Valor utilizado	Limite inferior	Limite Superior	Distribuição	Fonte
em recaída utilizando CNI (pRecRec_CNI)					2012 ¹³
Utilidade na remissão (u_remissão)	0,941	0,936	0,946	Beta	Afentou et al. 2022 ¹⁴
Utilidade na recaída (u_recaída)	0,931	0,926	0,936	Beta	Afentou et al. 2022 ¹⁴

Fonte: elaboração própria. Legenda: CNI: inibidor de calcineurina; MMF: micofenolato de mofetila. 1. Dorresteijn et al. 2008⁸, Gellermann et al. 2013⁹.

As probabilidades de óbito foram obtidas de acordo com as estimativas para idade, publicadas pelo IBGE, na Tábua de Mortalidade, para ambos os sexos, em 2023¹⁵. As probabilidades foram transformadas em óbitos/100 crianças ou adolescentes e para seis meses (Tabela 2).

Tabela 2. Probabilidade de morte, em 1 ano e em 6 meses, de acordo com a idade.

Idade	Morte/1000	Morte/100	Probabilidade em 1 ano	Probabilidade em 6 meses
0	12,47	1,247	0,012	0,00624
1	0,759	0,076	0,001	0,00038
2	0,604	0,060	0,001	0,00030
3	0,482	0,048	0,000	0,00024
4	0,389	0,039	0,000	0,00019
5	0,319	0,032	0,000	0,00016
6	0,267	0,027	0,000	0,00013
7	0,231	0,023	0,000	0,00012
8	0,209	0,021	0,000	0,00010
9	0,199	0,020	0,000	0,00010
10	0,201	0,020	0,000	0,00010
11	0,217	0,022	0,000	0,00011
12	0,251	0,025	0,000	0,00013
13	0,31	0,031	0,000	0,00016
14	0,401	0,040	0,000	0,00020
15	0,533	0,053	0,001	0,00027
16	0,705	0,071	0,001	0,00035

Idade	Morte/1000	Morte/100	Probabilidade em 1 ano	Probabilidade em 6 meses
17	0,901	0,090	0,001	0,00045
18	1,095	0,110	0,001	0,00055

Fonte: Elaboração própria.

4.7. Estimativa de recursos e custos

Todos os custos foram obtidos e apresentados em Real (R\$), considerando as consultas realizadas no mês de abril de 2025. Os custos médicos diretos estimados incluíram a aquisição dos medicamentos, exames e consultas de monitoramento, bem como os custos relacionados à internação por recaída. A dose e a posologia dos medicamentos comparados foram definidas de acordo com os ECR incluídos na meta-análise^{8,9}. Foi realizada análise de cenário considerando o fator de correção de 2,8 para os procedimentos da SIGTAP¹⁶.

A frequência de exames laboratoriais e acompanhamento ambulatorial foram contabilizados considerando que podem variar em função do tipo de tratamento e frequência de recaídas. As informações foram obtidas a partir dos especialistas de um hospital público universitário. A composição dos custos e ciclos do modelo em que foram considerados estão detalhadas na Tabela 3.

4.8. Pressupostos

Alguns pressupostos foram assumidos para a realização da avaliação econômica, os quais foram validados junto aos especialistas, com base na prática clínica em um centro de tratamento da SN na infância e adolescência, pois algumas informações não estavam disponíveis na literatura. Estes pressupostos podem resultar em limitações da análise, principalmente em relação à validade externa.

- Todos os pacientes são incluídos no modelo aos nove anos de idade e após terem utilizado CE e ciclosporina para o controle da SNCD ou SNRF. A idade foi baseada na idade média de inclusão dos pacientes nos ECR incluídos na síntese de evidências.
- O cuidado padrão foi definido de acordo com os ECR identificados na síntese de evidências^{8,9}, como CNI (ciclosporina) associado ao CE. A dose do CE na remissão foi de 0,2 mg/Kg/dia e na recaída 60 mg/m² diário por quatro semanas, seguidos de 40 mg/m² em dias alternados por quatro semanas e após 0,2 mg/Kg/dia.
- O CE, CsA e MMF foram mantidos para todas as crianças e adolescentes em recaída. Para os pacientes que alcançaram a remissão, estes medicamentos foram mantidos até o final da puberdade. A idade final da puberdade foi considerada 14 anos, de acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria¹⁷.

- No acompanhamento ambulatorial, para as crianças e adolescentes em remissão, foram previstas consultas e exames laboratoriais mensais e, para aquelas que estavam em recaídas, o acompanhamento foi realizado de forma quinzenal. Na remissão, após a suspensão do CE, CsA e MMF, os acompanhamentos passaram a ser trimestrais.
- Na recaída, foram incluídos os custos de uma internação por criança ou adolescente, considerando infecção respiratória (pneumonia), com tempo de permanência médio de cinco dias, para 25% dos pacientes. A frequência de internações e de infecções nos pacientes com SN em recaída foram obtidos em estudos observacionais, realizados fora do contexto brasileiro, e que foram validados junto ao especialista^{18,19}.
- Foram considerados dados de utilidade internacionais, realizados fora do contexto brasileiro¹⁴.

4.9. Modelo econômico

Para esta análise, foi utilizado o Modelo de Markov, considerando que a SN é uma doença crônica, com evolução durante a infância e a adolescência. O modelo comparou duas estratégias de tratamento: CsA e CE ou MMF e CE. Este modelo econômico, com três estados de saúde: remissão, recaída e óbito, analisou uma coorte teórica em que, ao longo do tempo, os indivíduos passam pelos três estágios de saúde, que são mutuamente exclusivos (Figura 1). A proporção de pacientes em cada estado foi baseada no risco absoluto de recaída para cada uma das estratégias de tratamento e a probabilidade de óbito foi estimada de acordo com a idade.

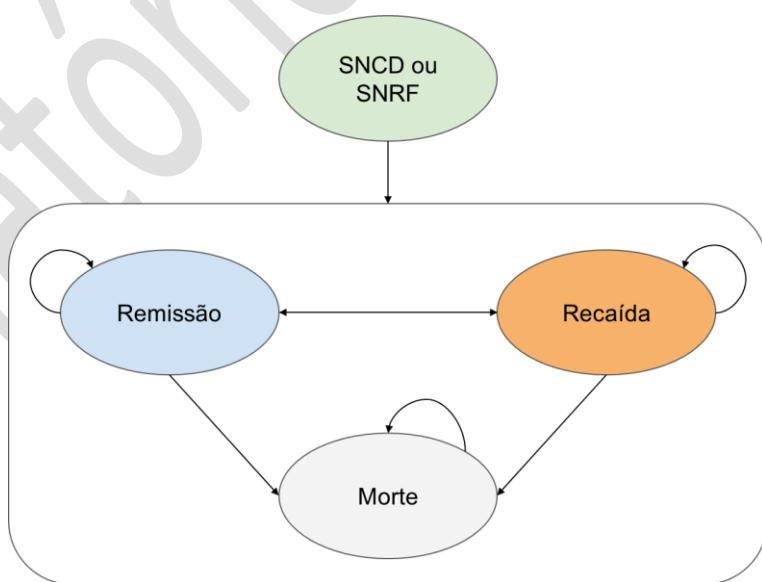


Figura 1. Modelo de Markov com três estados de saúde - remissão, recaída e óbito.

Tabela 3. Custos semestrais utilizados no modelo de custo-efetividade.

Custos	Valor utilizado (R\$)	Limite inferior (R\$)	Limite Superior (R\$)	Distribuição (alfa-beta)	Fonte
Micofenolato de Mofetila ¹	713,70	603,90	1.976,40	Gama	BPS (média ponderada, preços mínimo e máximo)
Ciclosporina ²	1.888,86	1630,83	2.143,23	Gama	BPS (média ponderada, preços mínimo e máximo)
Prednisona na remissão ³	10,98	9,15	47,58	Gama	BPS (média ponderada, preços mínimo e máximo)
Prednisona na recaída ³	12,52	10,40	53,82	Gama	BPS (média ponderada, preços mínimo e máximo)
Remissão Micofenolato ⁴	211,44	190,30	232,58	Gama	SIGTAP (04/2025)
Recaída Micofenolato ⁵	767,19	690,47	843,91	Gama	SIGTAP (04/2025), Custo médio AIH 2024
Remissão Ciclosporina ⁶	237,42	213,68	261,16	Gama	SIGTAP (04/2025)
Recaída Ciclosporina ⁷	811,95	730,76	893,15	Gama	SIGTAP (04/2025), Custo médio AIH 2024

Fonte: elaboração própria. Legenda: 1. Micofenolato de mofetila comprimidos (500 mg) 2. Ciclosporina cápsulas (25 mg, 50 mg e 100 mg) e dosagem sérica mensal. 3. Prednisona. 4. Custo no estado de saúde – remissão micofenolato - inclui exames laboratoriais (hemograma, albumina na urina, creatinina sérica, sódio, potássio, dosagem de proteínas na urina (urina 24h), dosagem de proteínas totais e frações, colesterol total, triglicerídeos, transaminases) e consulta médica na atenção especializada. 5. Custo no estado de saúde – recaída micofenolato - inclui exames laboratoriais descritos para remissão, consulta no serviço de emergência e internação por recaída. 6. Custo no estado de saúde – remissão ciclosporina - inclui exames laboratoriais (hemograma, albumina na urina, creatinina sérica, sódio, potássio, dosagem de proteínas na urina (urina 24h), dosagem de proteínas totais e frações, colesterol total, triglicerídeos, vitamina D) e consulta médica na atenção especializada. 7. Custo no estado de saúde – recaída ciclosporina - inclui exames laboratoriais descritos para remissão, consulta no serviço de emergência e internação por recaída.

4.10. Análise de sensibilidade

As análises de sensibilidade foram conduzidas de forma determinística e probabilística. Para o cenário base, foi realizada análise de sensibilidade determinística univariada, representada pelo Diagrama de Tornado, cada parâmetro foi definido de acordo com os valores máximos e mínimos identificados nos estudos e na ausência destas informações, foi assumida a variação de $\pm 10\%$, conforme as Tabelas 1 e 3. Para análise de sensibilidade probabilística, foram executadas 1.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem, baseado em distribuições descritas anteriormente, sendo distribuições Beta para probabilidades que variaram de 0 a 1 e Gama, para distribuições com valores de zero a infinito. Os resultados foram apresentados de forma descritiva e por meio Tabelas e Gráficos de dispersão (custo-efetividade incremental).

5. RESULTADOS

Os resultados da análise econômica (custo-efetividade e custo-utilidade), para o horizonte temporal de nove anos (até a criança ou adolescente completar 18 anos) evidenciam que o uso do MMF em associação ao CE teve menor custo e menor efetividade em relação ao uso de CsA associada ao CE (Tabela 4). A Tabela 5 apresenta o cálculo da RCEI considerando o fator de correção de 2,8²⁰.

Tabela 4. Custos, desfechos e razão custo-efetividade incremental por criança ou adolescente com SNCD ou SNRF, na análise de custo-efetividade/utilidade.

Comparadores	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade (QALY)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI (R\$/QALY)
CsA+CE	R\$17.822		10,294		
MMF+CE	R\$ 9.420	-R\$8.403	10,277	-0,016	524.722

Fonte: elaboração própria. Legenda: MMF: micofenolato de mofetila; CE: corticosteroide; CsA: ciclosporina

Tabela 5. Custos, desfechos e razão custo-efetividade incremental por criança ou adolescente com SNCD ou SNRF, na análise de custo-efetividade/utilidade, considerando o fator de correção de 2,8.

Comparadores	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade (QALY)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI (R\$/QALY)
CsA+CE	R\$22.482		10,294		
MMF+CE	R\$ 15.344	-R\$7.138	10,277	-0,016	445.760

Fonte: elaboração própria. Legenda: MMF: micofenolato de mofetila; CE: corticosteroide; CsA: ciclosporina

A análise de sensibilidade probabilística mostra que a maior parte das simulações apontam custos menores e qualidade de vida semelhante quando o MMF foi comparado a CsA (Figura 2).

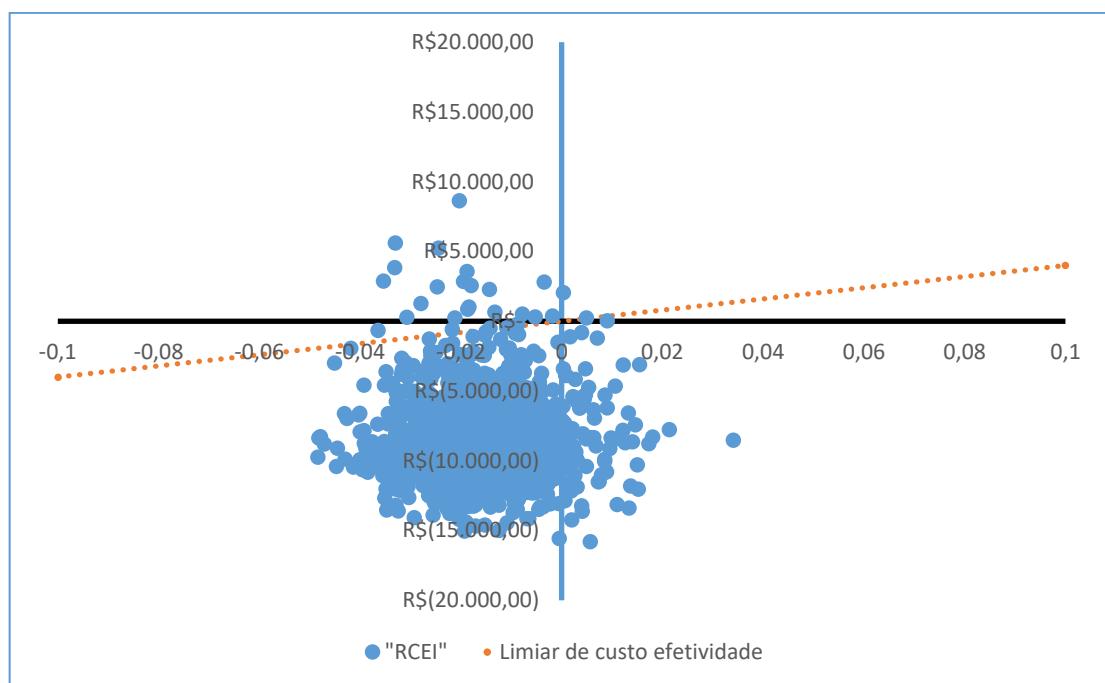


Figura 2. Gráfico de dispersão.

Na análise de sensibilidade univariada determinística, representada no Diagrama de Tornado, as variáveis que possuem maior impacto na incerteza da RCEI foram as probabilidades de transição entre os estados de remissão e recaída, tanto entre os pacientes que receberam MMF e CE quanto CsA e CE (Figura 3).

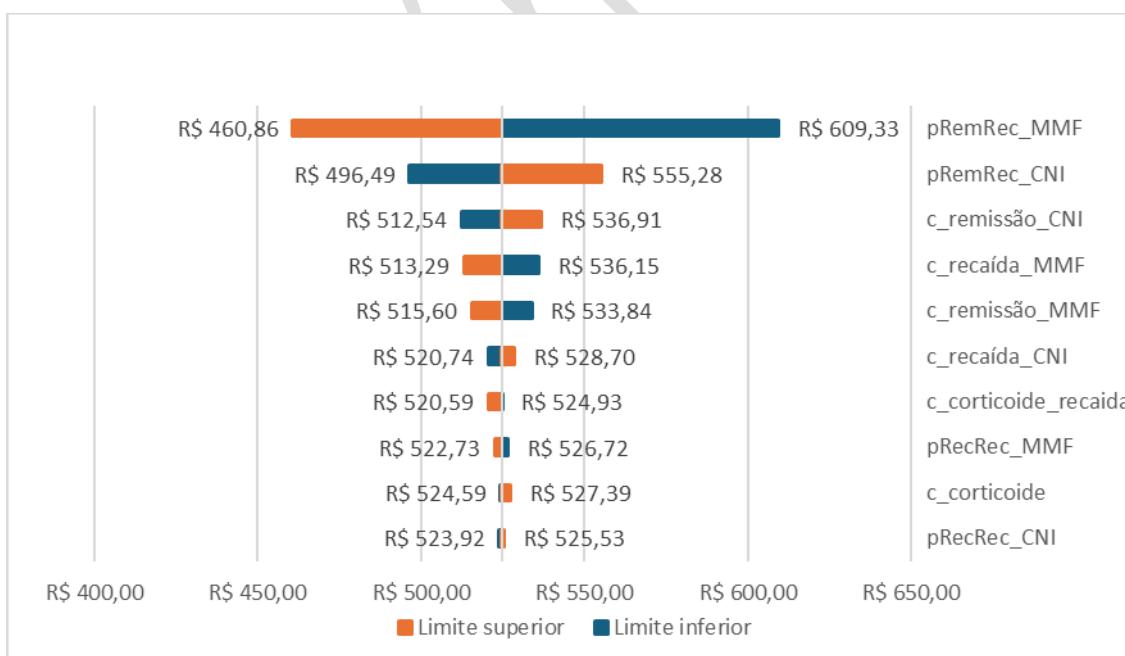


Figura 3. Diagrama de tornado

5.1 Limitações

Esta análise possui algumas limitações que podem aumentar a incerteza do modelo.

- As crianças e adolescentes incluídos entram no modelo com nove anos de idade, o que pode limitar a aplicação para crianças com idade inferior.
- As doses dos medicamentos e, consequentemente, os custos podem ter variações, considerando que as crianças e adolescentes estão em fase de desenvolvimento e variam quanto ao peso e estatura.
- O cuidado padrão definido foi a CsA associado ao CE, conforme dados obtidos nos ECR identificados na síntese de evidências. Entretanto, outros esquemas terapêuticos são possíveis para as crianças e adolescentes com SNCD e SNRF.
- O CE e a CsA foram mantidos para todas as crianças e adolescentes em recaída, entretanto, a critério clínico, estes medicamentos poderão ser suspensos em caso de não resposta.
- Consideramos como marco para a suspensão dos medicamentos, para os adolescentes em remissão, o final da puberdade (14 anos), entretanto, devido ao uso crônico de CE, estes adolescentes podem ter atrasos no desenvolvimento e, por consequência, do final da puberdade.
- A probabilidade das crianças e adolescentes se manterem em recaída foi extraída de um estudo observacional¹³, conduzido fora do contexto brasileiro, e pode não representar a probabilidade de resistência ao tratamento.
- Os dados de utilidade foram obtidos a partir da avaliação da qualidade de vida do ponto de vista das crianças e adolescentes, utilizando os instrumentos CHU-9D, PedsQL e EQ-5D-3L¹⁴, no Reino Unido, e podem não refletir a realidade dos pacientes do Brasil.

6. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos D de C e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2nd ed. Ministério da Saúde; 2014. 1–134 p. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf/view
2. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. Value in Health. 2022 Jan;25(1):10–31.
3. Feltran LS, Watanabe A, Guaragna MS, Machado IC, Casimiro FMS, Neves PDMM, et al. Brazilian Network of Pediatric Nephrotic Syndrome (REBRASNI). Kidney Int Rep [Internet]. 2020 Apr;5(3):358–62. Available from: <https://www.kireports.org/action/showFullText?pii=S2468024919315487>

4. Veltkamp F, Rensma LR, Bouts AHM, Florquin S, Guikema JE, Haverman L, et al. Incidence and relapse of idiopathic nephrotic syndrome: Meta-analysis. *Pediatrics* [Internet]. 2021 Apr;148(1):2020030494. Available from: [/pediatrics/article/148/1/e2020029249/179943/Incidence-and-Relapse-of-Idiopathic-Nephrotic](https://pediatrics.aappublications.org/article/148/1/e2020029249/179943/Incidence-and-Relapse-of-Idiopathic-Nephrotic)
5. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* [Internet]. 2021 Apr;100(4):S1–276. Available from: <https://www.kidney-international.org/action/showFullText?pii=S0085253821005627>
6. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2020 35:8 [Internet]. 2020 Apr;35(8):1529–61. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-020-04519-1>
7. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2022 38:3 [Internet]. 2022 Apr;38(3):877–919. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-022-05739-3>
8. Dorresteijn EM, Holthe JEK van, Levchenko EN, Nauta J, Hop WCJ, van der Heijden AJ. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* [Internet]. 2008 Apr;23(11):2013–20. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-008-0899-6>
9. Gellermann J, Weber L, Pape L, Tönshoff B, Hoyer P, Querfeld U. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin a in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2013;24(10):1689–97. Available from: https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2013/10000/mycophenolate_mofetil_vs_cyclosporin_a_in.21.aspx
10. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 14]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
11. Ministério da Saúde. Painel de Preços da Saúde [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 14]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/banco-de-precos/painel>
12. Ministério da Saúde. DATASUS. Produção Hospitalar (SIH/SUS) [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 14]. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/producao-hospitalar-sih-sus/>
13. Sinha A, Hari P, Sharma PK, Gulati A, Kalaivani M, Mantan M, et al. Disease course in steroid sensitive nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* [Internet]. 2012 Apr;49(11):881–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13312-012-0220-4>
14. Afentou N, Frew E, Mehta S, Ives NJ, Woolley RL, Brettell EA, et al. Economic Evaluation of Using Daily Prednisolone versus Placebo at the Time of an Upper Respiratory Tract Infection for the Management of Children with

Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome: A Model-Based Analysis. *Pharmacocon Open* [Internet]. 2022 Apr;6(4):605–17. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s41669-022-00334-6>

15. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. 2023 [cited 2025 Apr 14]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>
16. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. [Internet]. Brasília; 2022 [cited 2025 Mar 29]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf
17. Sociedade Brasileira de Pediatria. Avaliação do Crescimento: o que o pediatra precisa saber [Internet]. 2023 [cited 2025 Apr 20]. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/24038c-ManOrient_-_AvalCrescim_o_que_PediatraPrecisaSaber.pdf
18. Wang CS, Yan J, Palmer R, Bost J, Wolf MF, Greenbaum LA. Childhood Nephrotic Syndrome Management and Outcome: A Single Center Retrospective Analysis. *Int J Nephrol* [Internet]. 2017 Apr;2017(1):2029583. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2017/2029583>
19. Kumar M, Ghunawat J, Saikia D, Manchanda V. Incidence and risk factors for major infections in hospitalized children with nephrotic syndrome. *Brazilian Journal of Nephrology* [Internet]. 2019 Apr;41(4):526–33. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/szTsPnKrLFFBTcXTKgH6k8s/?lang=en>
20. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional [Internet]. 2018 [cited 2025 Apr 20]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf

ANEXO 3 - ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise de Impacto Orçamentário

Micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio para síndrome nefrótica em crianças e adolescentes

Maio de 2025

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da incorporação do micofenolato de mofetila e do micofenolato de sódio para o tratamento da síndrome nefrótica em crianças e adolescentes não respondedores aos tratamentos anteriores, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). O presente estudo foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (NATS/HC Unicamp), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec com a finalidade de estimar o impacto orçamentário do ácido micofenólico, para a indicação proposta, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

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

3. INTRODUÇÃO

Esta avaliação tem como objetivo estimar o impacto orçamentário do uso do ácido micofenólico associado a corticosteroide (CE) comparados a ciclosporina (CsA) e CE para o tratamento da síndrome nefrótica corticodependente (SNCD) e recaída frequente (SNRF), em crianças e adolescentes atendidos pelo SUS. A análise seguiu as Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário Ministério da Saúde¹.

4. MÉTODOS

4.1. Perspectiva

A análise foi conduzida a partir da perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2. Horizonte temporal

Para simular o impacto orçamentário para o SUS, o horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme as recomendações para análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde¹.

4.3. Preços e custos do tratamento

Os preços do MMF (média ponderada) foram obtidos a partir da consulta junto ao Banco de Preços em Saúde (BPS), para o período de 29 de julho de 2024 a 12 de dezembro de 2024 e estão descritos na Tabela 1. Foram realizadas duas análises: a primeira incluiu apenas os custos dos medicamentos e a segunda incluiu outros custos médicos diretos com exames laboratoriais, consultas e internações, cujos valores foram baseados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS (SIGTAP)², no Banco de Preços em Saúde (BPS)³ e nos valores médios da Autorização de Internação Hospitalar (AIH)⁴. Os valores utilizados na análise, para outros custos, excluindo medicamentos, estão descritos na Tabela 2.

Tabela 1. Custos, apresentação, valor unitário e custo anual do tratamento incluídos na análise de impacto orçamentário

Medicamento	Apresentação	Valor unitário (R\$)	Custo anual do tratamento (R\$)
Micofenolato de mofetila 500mg	Comprimido de 500mg	1,30	1.427,40
Prednisona 5mg	Comprimido, 5mg	0,06	21,96 (remissão)
Prednisona 20mg	Comprimido, 20mg	0,14	12,52 (recaída)
Ciclosporina 100mg	Cápsula, 100mg	4,94	
Ciclosporina 50mg	Cápsula, 50mg	2,37	
Ciclosporina 25mg	Cápsula, 25mg	1,09	3.777,72

Fonte: elaboração própria. Fonte: Banco de Preços em Saúde

Tabela 2. Custos médicos diretos, descrição, valor unitário e custo anual utilizados na análise de impacto orçamentário.

Custos	Descrição	Valor unitário (R\$)	Custo anual do tratamento (R\$)
Acompanhamento ambulatorial, na remissão (CNI)	Consulta médica e exames laboratoriais ¹	237,42	474,84
Acompanhamento ambulatorial, na remissão (MMF)	Consulta médica e exames laboratoriais ²	211,44	422,88
Acompanhamento ambulatorial e internação, na recaída (CNI)	Consulta médica, exames laboratoriais e internação ³	811,95	1623,90
Acompanhamento ambulatorial e internação, na recaída (MMF)	Consulta médica, exames laboratoriais e internação ³	767,19	1.534,38

Fonte: elaboração própria. Legenda: CNI - inibidor de calcineurina; MMF - micofenolato de mofetila. 1. Custo do acompanhamento ambulatorial, na remissão, inclui exames laboratoriais (hemograma, albumina na urina, creatinina sérica, dosagem de proteínas na urina (urina 24h), dosagem de proteínas totais e frações, colesterol total, triglicerídeos) e consulta médica na atenção especializada. 2. Custo do acompanhamento ambulatorial, na remissão, inclui exames laboratoriais (hemograma, albumina na urina, creatinina sérica, sódio, potássio, dosagem de proteínas na urina (urina 24h), dosagem de proteínas totais e frações, colesterol total, triglicerídeos, vitamina D), consulta médica na atenção especializada e dosagem trimestral de transaminases. 3. Custo do acompanhamento ambulatorial e internação, na recaída, inclui exames laboratoriais descritos para remissão em cada grupo, consulta no serviço de emergência e internação por recaída.

4.4. População

Para população, foram consideradas as crianças e adolescentes com SNCD e SCRF, que se apresentaram inicialmente sensíveis ao uso dos CE e que receberam como segundo medicamento o CNI (ciclosporina).

Para o cálculo da população elegível, foram utilizadas as projeções populacionais, na faixa etária de 9 a 17 anos, para os anos de 2026 a 2030⁵, os dados de prevalência (16 casos/100.000 crianças e adolescentes)⁶ e incidência da SN (2 casos/100.000 crianças e adolescentes)⁶, estimativa de crianças e adolescentes que apresentam recaída (80%)⁷, recaída frequente ou dependência do uso de CE (50%)⁷, bem como a taxa de resposta ao tratamento de segunda linha (CsA) (50%)⁷. A população elegível foi composta pelas crianças e adolescentes com indicação do uso do MMF (Tabela 3).

Tabela 3. Estimativa populacional, prevalência e incidência da síndrome nefrótica e estimativas de recaída, recaída frequente ao tratamento de segunda linha.

Estimativa populacional	2026	2027	2028	2029	2030	Fonte
9 a 17 anos	26183565	26148386	26131575	25995507	25752068	IBGE
Prevalência SN (16:100.000)	4189	-	-	-	-	Afentou, 2022 ⁶
Incidência SN (2:100.000)	759	758	758	754	747	Afentou, 2022 ⁶
SN com recaídas (80%)	3959	607	606	603	597	Wang, 2017 ⁷
SNCD ou SNRF (50%)	1979	303	303	302	299	Wang, 2017 ⁷
SNCD ou SNRF com resposta ao tratamento 2ª linha (50%)	990	152	152	151	149	Wang, 2017 ⁷
Crianças em tratamento	990	1141	1293	1444	1593	Calculado

Fonte: elaboração própria. Legenda: SN: Síndrome Nefrótica; SNCD: Síndrome Nefrótica Corticodependente, SNRF: Síndrome Nefrótica Recaída Frequentes.

4.5. Market share

No cenário atual, todos os pacientes elegíveis ao tratamento de segunda linha para a SNCD e SNRF recebem o cuidado padrão e utilizam corticoide e ciclosporina. No cenário proposto, estimamos a taxa de difusão do MMF de 20% de modo constante, considerando que 20% dos pacientes não responderão ao tratamento com CsA e CE utilizarão o MMF (Tabela 4). A taxa de resposta a CsA e CE foi baseada em dados não publicados de uma coorte acompanhada em um hospital público no Estado de São Paulo.

Tabela 4. Estimativa populacional, prevalência e incidência da síndrome nefrótica e estimativas de recaída, recaída frequente e resposta ao tratamento de segunda linha.

Comparadores	Cenário atual				
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
CE + CNI	100%	100%	100%	100%	100%
CE + MMF	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário proposto					
CE + CNI	80%	80%	80%	80%	80%
CE + MMF	20%	20%	20%	20%	20%

Fonte: Elaboração própria. Legenda: CE: corticosteroide; CNI: inibidor de calcineurina; MMF: micofenolato de mofetila.

4.6. Pressupostos

Alguns pressupostos foram assumidos para a análise de impacto orçamentário, os quais foram validados junto aos especialistas, com base na prática clínica em um centro de tratamento da SN na infância e adolescência, considerando a ausência de algumas informações na literatura, os quais podem resultar em limitações da análise.

- No Cenário base, as doses dos medicamentos, com base na posologia recomendada, foram calculadas para uma criança de 9 anos de idade.

- Apenas a CsA foi considerada na análise, pois este foi o comparador identificado nos ECR selecionados na síntese de evidências. A dose e a posologia descritas nos ECR foram consideradas nesta AIO^{8,9}.
- O cuidado padrão foi definido como CE associado a CNI (ciclosporina). A dose do CE na remissão foi de 0,2 mg/Kg/dia e na recaída 60 mg/m² diário por quatro semanas, seguidos de 40 mg/m² em dias alternados por quatro semanas e após 0,2 mg/Kg/dia.
- O CE, CNI e MMF foram mantidos para todas as crianças e adolescentes, independente da remissão ou recaída, considerando o curto horizonte temporal.
- Os custos do acompanhamento ambulatorial foram ponderados de acordo com o número médio de recaídas, por ano, para cada uma das estratégias de tratamento sendo, em média, uma recaída para o tratamento MMF associado a CE e 0,24 recaída para o tratamento com CNI e CE⁹.
- Na recaída, foram incluídos os custos de uma internação por criança ou adolescente, considerando infecção respiratória (pneumonia), com tempo de permanência médio de cinco dias, para 25% dos pacientes. A frequência de internações e infecções nos pacientes com SN em recaída foram obtidos dos resultados do estudo publicado por^{7,10}.

5. RESULTADOS

Os resultados da análise de impacto orçamentário, para o horizonte temporal de cinco anos, apontam que o uso do MMF associado ao CE gera um impacto negativo de -R\$ 3.036.018, quando considerados apenas os custos com medicamentos (Tabela 5). A Tabela 6 apresenta os resultados ao considerar os demais custos médicos diretos, com impacto orçamentário negativo de -R\$2.741.379.

Tabela 5. Resultados da análise de impacto orçamentário considerando apenas os custos com medicamentos com valores expressos em Real.

Custos (R\$)	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Total (R\$)
Cenário atual	3.761.422	4.337.796	4.913.799	5.486.803	6.054.442	24.554.263
Cenário proposto	3.296.340	3.801.448	4.306.231	4.808.386	5.305.838	21.518.245
Impacto orçamentário	-465.082	- 536.347	-607.568	- 678.417	- 748.603	- 3.036.018

Fonte: elaboração própria. Legenda: CE: corticosteroide; CNI: inibidor de calcineurina, MMF: micofenolato de mofetila.

Tabela 6. Resultados da análise de impacto orçamentário considerando os custos médicos diretos com valores expressos em Real.

Custos (R\$)	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Total (R\$)
--------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

Cenário atual	4.504.334	5.194.547	5.884.315	6.570.493	7.250.244	29.403.935
Cenário proposto	4.084.387	4.710.250	5.335.710	5.957.914	6.574.291	26.662.555
Impacto orçamentário	-419.946	-484.296	-548.604	-612.578	-675.952	-2.741.379

Fonte: elaboração própria. Legenda: CE: corticosteroide; CNI: inibidor de calcineurina, MMF: micofenolato de mofetila.

5.1. Limitações

A análise de impacto orçamentário possui algumas limitações que podem alterar os resultados dos cenários propostos.

- As doses dos medicamentos e consequentemente os custos podem ter variações, considerando que as crianças e adolescentes estão em desenvolvimento e variam quanto ao peso e estatura.
- O cenário atual definido foi o CNI associado a CE, conforme ECR incluídos na síntese de evidências^{8,9}, com a validação do especialista e baseado na experiência de um centro de tratamento no interior de São Paulo. Entretanto, outros esquemas terapêuticos são possíveis para as crianças e adolescentes com SNCD e SNRF.
- O CE, CNI e MMF foram mantidos para todas as crianças e adolescentes em recaída, entretanto, a critério clínico, estes medicamentos poderão ser suspensos em caso de não resposta, bem como podem ser mantidos nos adolescentes com atraso no desenvolvimento e na puberdade.

6. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstatégicosD de C e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 1st ed. Ministério da Saúde; 2012. 1–74 p. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf/view
2. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 14]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
3. Ministério da Saúde. Painel de Preços da Saúde [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 14]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/banco-de-precos/painel>
4. Ministério da Saúde. DATASUS. Produção Hospitalar (SIH/SUS) [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 14]. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/producao-hospitalar-sih-sus/>
5. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 20]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>
6. Afentou N, Frew E, Mehta S, Ives NJ, Woolley RL, Brettell EA, et al. Economic Evaluation of Using Daily Prednisolone versus Placebo at the Time of an Upper Respiratory Tract Infection for the Management of Children with



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



DISQUE
SAÚDE **136**