Conitec

Relatório de **recomendação**

Nº 772

MEDICAMENTO

Setembro/2022

Ciclosporina oral para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave

Brasília – DF

2022

2022 Ministério da Saúde
É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS
Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS
Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde - CMTS
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70.058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-2848
Site: http://www.gov.br/conitec.gov.br/
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório
NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO CAMPUS DIADEMA (NATS Unifesp-D/NUD)
Andréa da Silva Dourado – NATS UNIFESP-DIADEMA (NUD)
Bruna Bento dos Santos – NATS UNIFESP-DIADEMA (NUD)
Elene Patrinieiri Nardi – NATS UNIFESP-DIADEMA (NUD)
Luis Eduardo Santos Fontes – NATS UNIFESP-DIADEMA (NUD)
Tayanny Margarida Menezes Almeira Biase – NATS UNIFESP-DIADEMA (NUD)
Vaneisse Cristina Lima Monteiro – NATS UNIFESP-DIADEMA (NUD)
Daniela Oliveira de Melo – NATS UNIFESP-DIADEMA (NUD)

Monitoramento do Horizonte Tecnológico
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SCTIE/MS
Thais Conceição Borges

Revisão
Nathalia Siqueira Sardinha da Costa – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação
Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SCTIE/MS
Joslaine de Oliveira Nunes - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão
Vania Cristina Canuto Santos - DGITS/SCTIE/MS
Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece 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, publicadas na literatura, 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. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado 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. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto n° 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante 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; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto n° 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) 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[1].

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 DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados abaixo, que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

[1] BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

QUADRO

Quadro 1. Classificação da gravidade da dermatite atópica. 14
Quadro 2. Descrição técnica da tecnologia. 17
Quadro 3. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia. 18
Quadro 4. Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outocomes" [desfecho]). 19
Quadro 5. Resultados da avaliação de qualidade de vida de pacientes com dermatite atópica tratados com ciclosporina. 21
Quadro 6. Resultados da avaliação da melhora do sono de pacientes com dermatite atópica tratados com ciclosporina. 23
Quadro 7. Área (%) afetada pela doença[a] 24
Quadro 8. Eventos adversos à ciclosporina e o respectivo comparador. 27
Quadro 9. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos neste Parecer Técnico-Científico (PTC): Risk of Bias 2 (RoB 2). 31
Quadro 10. Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários comparando ciclosporina e placebo. 32
Quadro 11. Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários comparando ciclosporina e dipropionato de betametasona. 34
Quadro 12. Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários comparando ciclosporina e prednisolona. 35
Quadro 13. Características do modelo de análise de custo-efetividade da ciclosporina para o tratamento da dermatite atópica. 39
Quadro 14. Características da análise de impacto orçamentário 45
Quadro 15. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes portadores de dermatite atópica. 53
Quadro 16. Contribuição feita pela empresa Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. em relação à análise de impacto orçamentário da incorporação da ciclosporina no país na Consulta pública nº 52 62

TABELA

Tabela 1. Custos dos tratamentos 40
Tabela 2. Custos dos tratamentos para pacientes que não tiveram resposta clínica ou, após resposta clínica, tiveram novos surtos. 41
Tabela 3. Resumo dos parâmetros utilizados no modelo da ciclosporina para dermatite atópica. 41
Tabela 4. Resultados de custo-utilidade e de custo efetividade para o caso base. 42
Tabela 5. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade. 42
Tabela 6. Resultados da análise de sensibilidade determinística – Custo-utilidade. 43
Tabela 7. Resultados da análise de sensibilidade determinística – Custo-efetividade 44
Tabela 8. Dados utilizados para a estimativa da população elegível 46
Tabela 9. Estimativa do número de pessoas com dermatite atópica elegíveis para o tratamento com ciclosporina. 48
Tabela 10. Impacto orçamentário da incorporação da ciclosporina para dermatite atópica 48
Tabela 11. Parâmetros mínimos e máximos para a análise de sensibilidade 49
Tabela 12. Resultado da análise de sensibilidade – incorporação da ciclosporina para dermatite atópica no SUS. 51
Tabela 13. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 52/2022, de acordo com a origem 58
Tabela 14. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 52, no formulário técnico-científico. 58
Tabela 15. Estimativa de pacientes que farão uso da ciclosporina – retorno da consulta pública nº 52/2022 63
Tabela 16. Impacto orçamentário da incorporação da ciclosporina para dermatite atópica – retorno da consulta pública nº 52/2022 64
Tabela 17. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 52/2022, de acordo com a origem. 67
Tabela 18. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 52/2022, no formulário técnico-científico. 68

FIGURA

Figura 1. Árvore de decisão 39
Figura 2. Resultado da Análise de sensibilidade determinística – custo-utilidade 44
Figura 3. Resultado da Análise de sensibilidade determinística – custo-efetividade 44
Figura 4. Representação do impacto orçamentário da incorporação da ciclosporina no tratamento da dermatite atópica no SUS. 49
Figura 5. Gráfico de tornado – resultado da análise de sensibilidade 52

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO 9
2. CONFLITOS DE INTERESSE 9
3. RESUMO EXECUTIVO 10
4. INTRODUÇÃO 13
   4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença 13
   4.2 Tratamento recomendado 15
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA 17
   5.1. Preço disponível para a tecnologia 18
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS 19
   6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia 20
   Melhora clínica avaliada por escala validada 20
   Qualidade de vida 21
   Melhora do sono 23
   Melhora clínica avaliada por qualquer escala (desfecho secundário) 24
   6.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia 27
   Eventos adversos 27
   6.3 Avaliação da qualidade metodológica 30
   6.4 Qualidade geral das evidências (GRADE) 31
   6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis 37
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS 37
   7.1 Avaliação econômica 37
   7.2 Impacto orçamentário 45
8. ACEITABILIDADE 52
9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE 52
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO 53
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE 54
12. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS 55
13. CONSIDERAÇÕES FINAIS 56
14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC 57
15. CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA 57
   15.1 Contribuições técnico-científicas 58
   15.1.1 Perfil dos participantes 58
   15.1.2 Síntese e análise das contribuições técnico-científicas 59
      15.1.2.1 Contribuições quanto às evidências clínicas 60
      15.1.2.2 Contribuições para o tópico “Avaliação Econômica” 61
      15.1.2.3 Contribuições para o tópico “Análise de impacto orçamentário” 61
      15.1.2.4 Contribuições quanto à recomendação preliminar da Conitec 64
      15.1.2.5 Contribuições para o tópico “Além dos aspectos citados” 65
   15.1.3 Anexos enviados 65
   15.2 Contribuições sobre experiência ou opinião 67
   15.2.1 Perfil dos participantes 67
   15.2.2 Síntese e análise das contribuições sobre experiência ou opinião 68
      15.2.2.1 Contribuições quanto à recomendação preliminar da Conitec 69
      15.2.2.2 Experiência com a tecnologia avaliada 69
      15.2.2.3 Experiência com outras tecnologias 72

15.3 Avaliação global das contribuições....74
16. RECOMENDAÇÃO FINAL 74
17. DECISÃO 75
18. REFERÊNCIAS 76
ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS 81
ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA 124
ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO....137

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação de ciclosporina oral para o tratamento de dermatite atópica (DA) moderada a grave, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NATS Unifesp-D) em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da ciclosporina para a indicação proposta, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: ciclosporina oral

Indicação: pacientes com dermatite atópica (DA) moderada ou grave

Demandante: 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Contexto: A DA ou eczema atópico é uma doença de pele, cuja classificação pode variar de leve a grave. Essa condição manifesta-se clinicamente com inflamação, prurido, escoriação, espessamento da pele, dor local e desconforto. A DA possui um grande impacto para a sociedade, representando a maior taxa de DALY (*Disability Adjusted Life Years* - Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade) padronizada por idade entre todas as doenças de pele. No Brasil, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), não há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) sobre o cuidado da DA. Tendo em vista que a ciclosporina é aprovada pela Anvisa para o tratamento dessa condição e está disponível no SUS para outras indicações, o presente relatório foi desenvolvido com o objetivo de compreender a viabilidade da ampliação da indicação do medicamento no SUS.

Pergunta: O uso de ciclosporina oral para o tratamento de dermatite atópica (DA) moderada a grave é eficaz, seguro e custo-efetivo?

Evidências clínicas: Foi conduzida uma revisão sistemática para sintetizar os achados de estudos que avaliaram o tratamento de DA moderada a grave com ciclosporina oral. Foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, Cochrane Library e LILACS (via BVS) em 16 de maio de 2022, para as quais foram encontradas 2.092 referências. Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados (ECRs) sobre a eficácia e segurança da ciclosporina oral no tratamento de DA moderada a grave, em comparação com placebo ou outra alternativa de tratamento disponível no SUS. Ao final, foram incluídas 8 publicações com resultados de 6 ECRs. Na avaliação, não foi possível a condução de uma metanálise ou qualquer outro tipo de análise estatística que sintetizasse as informações apresentadas nos estudos devido à sua heterogeneidade em relação aos desfechos e a forma de medi-los/relatá-los. Os ECRs incluídos na análise foram apresentados separadamente em estudos que avaliaram ciclosporina *versus* placebo e ciclosporina *versus* corticoides. Ciclosporina comparada ao placebo: foram incluídos 5 ECRs que avaliaram 98 pacientes adultos no total, sendo 4 ECRs duplo-cegos e cruzados e apenas um ECR duplo cego comparando grupos em paralelo. Apenas o estudo Sowden[1] avaliou o desfecho melhora clínica através de uma escala validada (*Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis* - SASSAD), tendo como resultados o escore médio para o grupo ciclosporina (16,5%) em comparação com o placebo (40,4%), diferença entre os tratamentos foi de - 23,9 (IC 95%: - 29,5 a - 18,3; p <0,001), o que indicou efeito favorável/positivo no grupo tratado com ciclosporina; cabe ressaltar que esse ECR apresentou algumas preocupações na avaliação do risco de viés e que o estudo não incluiu período de *washout* entre os tratamentos. A melhora clínica também foi avaliada por escalas não validadas em 3 ECRs; portanto os estudos primários mostram que há alguma melhora com o uso do medicamento comparado a placebo, com certeza de evidência muito baixa. Em relação aos desfechos de qualidade de vida e melhora do sono, de forma geral, os resultados sugerem melhora com certeza de evidência muito baixa. Ciclosporina comparada a dipropionato de betametasona: apenas um ECR duplo-cego de grupos paralelos foi incluído, envolvendo 41 pacientes adultos. Esse estudo avaliou a melhora clínica por escalas não validadas, apresentando resultados semelhantes entre os grupos, com muito baixa certeza de evidência. Os resultados para qualidade de vida não demonstraram diferenças significativas entre os grupos, já a melhora do sono demonstrou efeito positivo para o grupo intervenção – certeza de evidência muito baixa. Ciclosporina comparada a prednisolona: apenas um ECR duplo-cego de grupos paralelos foi incluído, envolvendo 38 pacientes. Esse estudo avaliou a melhora clínica através de uma escala validada (*Scoring of Atopic Dermatites* - SCORAD), porém os resultados para o desfecho melhora clínica não foram significativos (p = 0,149) – certeza da evidência baixa. Os resultados para a qualidade de vida também não demonstraram significância estatística (p= 0,72) comparando-se os resultados no início e final do tratamento – certeza de evidência baixa. Os eventos adversos mais frequentes relatados nos estudos incluídos foram: náusea, diarreia, hipertricose, dor de cabeça e hipertensão. De forma geral, o tratamento com ciclosporina deve ser considerado com cautela como descrito na bula, mas pode ser considerada uma opção para casos mais graves. No geral, as evidências incluídas neste PTC sugerem que há eficácia e segurança da ciclosporina no tratamento da DA moderada a grave comparada a placebo, sendo essa eficácia menor ou até não

significativa quando comparada aos corticoides. Cabe ressaltar que sete das oito publicações apresentaram alto risco de viés e um apresentava algumas preocupações quanto à qualidade metodológica, a certeza do conjunto de evidências foi avaliada como muito baixa na comparação da ciclosporina com placebo de acordo com o GRADE para todos os desfechos e comparações e que o tempo de seguimento avaliado foi de, no máximo, 8 semanas.

Avaliação econômica: Sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), foram realizadas análises de custo-efetividade da ciclosporina no tratamento da DA em comparação a prednisolona oral. Elaborou-se dois modelos, um de custo-utilidade no qual a efetividade foi avaliada utilizando-se anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e um de custo-efetividade no qual a efetividade foi avaliada utilizando-se dias sem surto. Uma árvore de decisão foi construída considerando a probabilidade de resposta clínica e, quando se tem melhora clínica, a probabilidade de se ter ou não novos surtos da doença. A intervenção avaliada é o tratamento com ciclosporina oral 2,7-4,0mg/kg por 6 semanas e o comparador foi a prednisolona oral 0,5-0,8mg/kg por 2 semanas. As doses utilizadas dos medicamentos foram as mesmas no estudo clínico publicado por Schmitt et al.[2]. A população alvo foi pacientes com dermatite atópica grave e refratária à terapêutica habitual e o horizonte temporal foi de seis meses. Os resultados obtidos da razão de custo- efetividade incremental (RCEI) da incorporação da ciclosporina foram de R$ 12.315,23 por AVAQ e de R$19,62 por dias sem surto. Há clara limitação das evidências científicas utilizadas nos modelos, uma vez que a probabilidade de resposta clínica e da recidiva da doença estão baseados em apenas um estudo clínico [2]. Outras limitações são avaliação em um tempo de tratamento inferior ao praticado na clínica e a escolha do comparador sem indicação específica para DA.

Análise de impacto orçamentário: foi realizada análise do impacto orçamentário sob a perspectiva do SUS. Para o cálculo da população elegível, adotou-se uma perspectiva epidemiológica, utilizando da aplicação da taxa de prevalência na população brasileira. Foi considerada apenas a proporção dos pacientes com dermatite atópica severa para o cálculo de pacientes elegíveis ao tratamento (48% dos pacientes adultos e 6,1%, 7,4% e 8,2% para pacientes entre 6 meses a <6 anos, 6 anos a <12 anos e 12 anos a 18 anos, respectivamente). Como participação de mercado, utilizou-se proporções de pacientes que fazem uso da ciclosporina por faixa etária publicadas na literatura e um aumento gradual nos anos subsequentes. Para os cálculos dos custos, apenas o custo do tratamento com a ciclosporina foi considerado por não haver tecnologia disponível no SUS especificamente para tratar a DA. Estima-se, a partir desses dados, que o impacto da incorporação da ciclosporina seja de R$ 221,5 milhões no primeiro ano e cerca de R$ 1,3 bilhão em cinco anos atingindo entre 255 a 359 mil pessoas por ano.

Experiências internacionais: o *Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud* (CENETEC) recomenda o uso de ciclosporina em casos de DA refratária ou grave. Uma diretriz da *European Academy of Dermatology and Venereology* (EADV), publicada em 2018 e fundamentada na diretriz nacional baseada em evidências da Alemanha, desenvolvida pelo *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG) e o documento de posicionamento da *European Task Force of Atopic Dermatitis* (ETFAD), recomenda que a ciclosporina seja utilizada em adultos apenas em casos crônicos e graves de DA e em crianças e adolescentes refratários ou que apresentam um prognóstico grave - também é preconizado que o tratamento não ultrapasse um período de 2 anos em regime contínuo, ainda que alguns pacientes apresentem tolerância em regimes mais longos com redução de dose, devido ao risco de efeitos adversos de longo prazo, como hipertensão e nefrotoxicidade, sendo recomendado um intervalo de três a seis meses durante tratamentos prolongados. Não foram identificadas recomendações sobre o uso de ciclosporina no tratamento de DA em outras agências.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: foram detectadas sete tecnologias para compor o esquema terapêutico da dermatite atópica: abrocitinibe, ivarmacitinibe, lebriquizumabe, nemolizumabe, rocatinlimabe, traloquinumabe e upadacitinibe. O abrocitinibe possui registro aprovado pelo FDA e EMA para o tratamento de dermatite atópica. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) está avaliando os medicamentos abrocitinibe, traloquinumabe e upadacitinibe para dermatite atópica. A *Canada's Drug and Health Technology Agency* (CADTH) está avaliando o abrocitinibe e já avaliou o traloquinumabe e o upadacitinibe. O traloquinumabe teve recomendação desfavorável e o upadacitinibe está recomendado para tratar pacientes que receberam tratamento prévio e são refratários. A Anvisa aprovou recentemente o upadacitinibe para o tratamento da dermatite atópica no Brasil.

Perspectiva do paciente: Foi aberta a chamada pública de nº 20/2022 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente durante o período de 12 a 22 de maio de 2022 e 10 pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes

titular e suplente para trazer um relato da experiência foi feita a partir de sorteio em plataforma on-line, gravado e enviado a todos os inscritos. Apenas a suplente participou do processo preparatório. Durante a reunião, a participante apresentou sua experiência com outra doença dermatológica e não trouxe comentários sobre a dermatite atópica.

Considerações finais: as evidências acerca da eficácia e segurança da ciclosporina são escassas e provêm de pequenos ECRs com preocupações metodológicas importantes. A medição subjetiva, heterogênea e, por vezes, incompleta dos desfechos prejudicam ainda mais a avaliação do corpo de evidências. Tendo que se considerar as limitações apresentadas, os resultados apontam que o medicamento é eficaz comparado ao placebo e igual ou inferior quando comparado aos corticoides. Seu uso é considerado seguro para o período avaliado (8 semanas), mas exige cautela devido ao número elevado de eventos adversos relatados. As análises econômicas demonstraram baixos resultados da RCEI. Estima-se que a incorporação da ciclosporina no SUS possa atingir mais de 250 mil pessoas por ano, sendo o impacto orçamentário associado a essa incorporação de aproximadamente R$ 1 bilhão em cinco anos.

Recomendação Preliminar: os membros presentes no plenário da Conitec, em sua 110ª Reunião Ordinária, realizada no dia 06 de julho de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da ciclosporina para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave. Para essa recomendação, a Conitec considerou que a evidência acerca da eficácia do medicamento é escassa e heterogênea, enquanto seus eventos adversos são bastante conhecidos.

Consulta pública (CP): A maioria das contribuições sobre o tema avaliado na CP nº 52/2022, realizada entre os dias 01/08/2022 e 22/08/2022, discordou da recomendação preliminar da Conitec desfavorável à incorporação da ciclosporina oral para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave. Foram recebidas 146 contribuições, sendo 75 via formulário técnico-científico e 71 via formulário de experiência ou opinião. Com exceção de uma contribuição técnico-científica que declarou 'não concordar e não discordar', todas as demais discordaram da recomendação preliminar. De forma geral, foram destacados os benefícios clínicos da tecnologia, a necessidade não atendida relacionada à condição e a presença da ciclosporina em diretrizes nacionais e internacionais.

Recomendação final da Conitec: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 112ª Reunião Ordinária, realizada no dia 31 de agosto de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a incorporação de ciclosporina oral para o tratamento de pacientes com dermatite atópica moderada a grave. O Plenário da Conitec entendeu que houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar, considerando a disponibilidade de evidências científicas que, apesar de frágeis, demonstram superioridade da ciclosporina frente ao não tratamento, a sua segurança assegurada pelo monitoramento do paciente, a presença do medicamento em diretrizes clínicas nacionais e internacionais e a não disponibilidade de outros tratamentos para a doença no SUS. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 769/2022.

Decisão: Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a ciclosporina oral para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde, conforme a Portaria nº 116, publicada no Diário Oficial da União nº 192, seção 1, página 61, em 7 de outubro de 2022.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Dermatite atópica (DA) ou eczema atópico, é uma doença de pele cujas características são inflamação, prurido, escoriação, dor local, desconforto, cronicidade, recorrência, morfologia e distribuição específicas das lesões[3-6]. Geralmente, é iniciada na infância e pode persistir durante a vida adulta[7] e associada ao histórico pessoal ou familiar de alergia alimentar, asma e rinite[8], rinoconjuntivite alérgica e alergias ambientais[9].

Embora a fisiopatologia da DA não seja completamente compreendida[10], sabe-se que sua a patogênese é multifatorial, incluindo processos imunológicos como a ativação excessiva e crônica da resposta imune tipo 2 (sensibilização mediada por imunoglobulina E – IgE; células efetoras: eosinófilos, basófilos e mastócitos; envolvimento de células B; secreção de interleucinas IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 e IL-31T por células T *helper* 2 -Th2)[11]. Outros fatores que contribuem para patogênese da DA são a disbiose da microbiota da pele, a neuroinflamação[11] e alterações relacionadas à disfunção da barreira cutânea[12], principalmente relacionadas a alterações em proteínas chave como filagrina, transglutaminases, queratinas e proteínas intercelulares, facilitando a penetração de alérgenos e microorganismos na pele[10]. Há ainda uma ampla gama de aspectos genéticos e ambientais implicados no desenvolvimento da condição[12].

De acordo com dados da *Global Burden of Disease* (GBD) de 2017, a taxa de prevalência global de DA é de 2.690 por 100.000 pessoas (Intervalo de Incerteza 95% 2.535-2.861), sendo as maiores taxas observadas nas idades até 4 anos[13]. No Brasil, a taxa de prevalência foi de 2.664,44 por 100.000 pessoas (Intervalo de Incerteza 95%: 2.563,06 – 2.778,40)[13]. Estima-se, também, uma incidência de 327.91 (Intervalo de Confiança (IC) 95%: 312.76-343.67) casos novos por 100.000 pessoas por ano no mundo e 320,08 (IC 95% 303,60 - 337.42) no Brasil[14]. Especificamente para a população pediátrica, foram relatadas prevalências de DA em 12 meses de 9,8% a 20,1%, em países da América do Norte, América Latina, Europa, Oriente Médio e Eurásia, Turquia, Emirados Árabes Unidos e Ásia Oriental, sendo que a maior prevalência foi observada no Brasil (20,1%)[15]. Embora a prevalência da doença tenha sido geralmente semelhante entre as faixas etárias de cada país, diferenças incrementais na prevalência das faixas etárias mais baixas (6 meses a <6 anos) para as mais altas (6 anos a <12 anos e 12 a <18 anos) foram observadas para o Brasil[15].

O diagnóstico da DA é baseado na história clínica e no exame físico do paciente[12]. A presença de prurido (nos últimos 12 meses), estabelecida como principal sintoma da doença, é identificada através do relato do indivíduo ou responsável e deve estar associado a pelo menos três das seguintes características clínicas para diagnóstico da DA: a) história de pele ressecada (nos últimos 12 meses); b) história pessoal ou de parentes de primeiro grau de rinite ou asma; c) início dos sintomas antes dos 2 ou 4 anos de idade; d) história de lesões em regiões flexurais; e) dermatite em região flexural visível (em menores de quatro anos, incluir região malar, fronte e superfície extensora de membros)[13].

Deve-se considerar tanto para o diagnóstico quanto para a classificação da gravidade da DA: cronicidade, recidivas, aspecto e distribuição das lesões, idade, comprometimento da qualidade de vida[13]. Segundo o guia prático de atualização em DA, a gravidade da doença pode ser classificada segundo aspectos clínicos e psicossociais de acordo com o **Quadro 1**[13].

Quadro 1. Classificação da gravidade da dermatite atópica.

Gravidade	Clínica	Psicossocial
Livre	Pele normal, sem evidência de atividade da dermatite	Sem impacto na qualidade de vida
Leve	Áreas com xerose, prurido infrequente (com ou sem áreas inflamadas)	Pequeno impacto na qualidade de vida
Moderada	Áreas com xerose, prurido frequente associado à inflamação (com ou sem sinais de escoriação e áreas localizadas de espessamento da pele)	Moderado impacto nas atividades diárias e psicossociais, distúrbios do sono frequentes
Grave	Xerose difusa, prurido constante e associado à inflamação (com ou sem sinais de escoriação, pele espessada com sangramento, liquenificação e alterações da pigmentação)	Limitação das atividades diárias e psicossociais, noites de sono perdidas.

Fonte: Guia prático de atualização em dermatite atópica[13].

A avaliação da DA é um desafio tanto na prática clínica quanto no âmbito das pesquisas científicas. São inúmeras ferramentas, validadas ou não, disponíveis na literatura[16]. A Avaliação Global do Investigador (IGA; do inglês, *Investigator's Global Assessment*), por exemplo, é recomendada pelos órgãos de saúde para registro de medicamentos na DA[17]. No entanto, deve-se destacar que IGA é um termo abrangente para mais de 20 escalas variantes publicadas na literatura[16]. Apenas em 2020, especialistas desenvolveram um IGA validado para DA (*Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis* - vIGA-AD™) [17].

Outras ferramentas amplamente utilizadas são: *Eczema Area and Severity Index* (EASI), *Scoring of Atopic Dermatites (*SCORAD), *Patient Oriented Eczema Measure* (POEM) e *Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis* (SASSAD)[16, 17]. Estudos da década de 90, em geral, utilizaram ferramentas não padronizadas, que diferem substancialmente em seus pontos máximos, descrições e sinais/sintomas avaliados. Mesmo com os esforços de autores e organizações nas últimas décadas, ainda não existe um padrão-ouro para instrumentos de avaliação da DA[18].

O prognóstico para pacientes é geralmente favorável, com a maioria das crianças superando a condição no início da adolescência ou tendo uma resolução da doença na idade adulta. Contudo, isso não ocorre com 10 a 30% dos pacientes e uma porcentagem menor desenvolve os sintomas pela primeira vez na idade adulta[19, 20]. A DA possui um grande impacto para a sociedade, representando a maior taxa de DALY (*Disability Adjusted Life Years* - Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade) padronizada por idade de todas as doenças de pele[21]. Além disso, apesar de existir na literatura certa

controversa sobre o aumento de mortalidade entre pessoas com DA, alguns estudos apontam maior risco de morrer entre aqueles pacientes com a doença, enquanto outros relatam que esse maior risco está associado à forma mais grave e à pacientes que já foram hospitalizados[22-26].

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento da DA tem como finalidade realizar o controle da doença a longo prazo, através da redução das crises dermatológicas e manutenção da boa qualidade de vida do paciente. As abordagens terapêuticas utilizadas dependem principalmente das variações genéticas, geográficas e econômicas[27], mas de maneira geral, consistem no uso de hidratantes para manutenção ou restauração da integridade da barreira cutânea e no controle da inflamação, através da administração de corticoides tópicos ou imunomoduladores tópicos (inibidores da calcineurina)[27]. Também é recomendado o uso adicional de anti-histamínicos, para o tratamento dos sintomas de prurido, e a eliminação dos fatores desencadeantes como agentes irritantes, alérgenos e infecciosos[28].

Em casos refratários ou graves, o recurso adotado é a imunossupressão sistêmica, frequentemente realizada pela administração de corticosteroides sistêmicos, ciclosporina, azatioprina, micofenolato de mofetil e metotrexato[28]. Até o momento, entre os imunossupressores habitualmente prescritos para o tratamento da DA, apenas a ciclosporina é aprovada no Brasil. Deste modo, uma parcela significativa de pacientes com DA moderada ou grave está sujeita a prescrições de medicamentos "*off-label*" para o controle da doença[28].

A ciclosporina é um polipeptídio cíclico que contém 11 aminoácidos[29] isolado dos fungos *Trichoderma polysporum* e *Cylindocarpon lucidum*. Seu principal mecanismo de ação é o bloqueio de vias de sinalização intracelular críticas para a produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-2 e IFN-γ, além de promover a inibição da ativação de células T pelos linfócitos. Portanto, a ciclosporina é utilizada como um potente agente imunossupressor, exercendo impacto significativo como medicamento adjuvante em transplantes de tecidos e órgãos, assim como no gerenciamento de distúrbios inflamatórios da pele, articulações e intestino[30].

O esquema terapêutico com a ciclosporina varia de acordo com o curso da doença. Durante a fase aguda, a terapia é voltada especialmente para a remissão dos sintomas, enquanto na fase de manutenção o principal objetivo é minimizar as chances de recorrência das manifestações cutâneas. O tratamento dos episódios agudos, tanto em pacientes adultos quanto pediátricos, é realizado através da administração de 3-5 mg/kg/dia, dividida em duas doses diárias (manhã e noite). Após seis semanas, durante a fase de manutenção, a dose diária é reduzida a 2,5-3 mg/kg/dia. Ao todo, a duração do tratamento varia entre três meses e um ano[28].

Outros imunossupressores sistêmicos para DA moderada ou grave são os da classe de pequenas moléculas, como os inibidores de fosfodiesterase, inibidores de tirosina quinase e inibidores de Janus quinase (JAK); e os biológicos

(receptores anti-CD31, anti-interleucina (IL) -22, anti-IL-31, anti-IL-13, anti-IL-12/23p40, anti-OX40, anti-TSLP, anticorpos monoclonais anti-CRTH2 e antiimunoglobulina E, e dupilumabe)[31].

No Brasil, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), não há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) sobre o cuidado da DA.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A ciclosporina é um agente imunossupressor. Seu mecanismo de ação está relacionado à inibição da produção e liberação de interleucina-2, além de promover a inibição da ativação de células T pelos linfócitos e que desempenha um papel importante nas respostas imunes celulares e humorais[32]. A ciclosporina é usada para o tratamento de rejeição de órgãos em transplantes alogênicos de rim, fígado e coração e em certas doenças, como artrite reumatóide, psoríase, síndrome nefrótica, uveíte endógena e DA[33]. Esse medicamento pode ser administrado por via oral, tópica ou intravenosa[29].

A ciclosporina possui aprovação para uso pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA)[34, 35]. O medicamento Sandimmun® oral foi aprovado pela agência brasileira (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa) em 1984[36]. O registro sanitário da ciclosporina no Brasil está ativo para administração oral, tópica e intravenosa do medicamento. A bula prevê que seu uso é indicado para pacientes com DA grave, quando for necessária terapia sistêmica. Outras informações sobre a ciclosporina estão listadas no **Quadro 2**.

Quadro 2. Descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Ciclosporina
Nomes comerciais	Ciclosporina; Sandimmun®; Sandimmun Neoral®; Sigmasporin Microral® Restasis®
Apresentação	Cápsula mole 25, 50 e 100mg Solução oral 100mg/mL Solução injetável 50mg/mL Emulsão oftálmica 0,5mg/g
Fabricantes	Germed Farmaceutica LTDA; Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica LTDA; Novartis Biociências S.A.; Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA
Indicação aprovada na Anvisa	Uso adulto e pediátrico – Tratamento de rejeição de transplante de órgãos sólidos e medula óssea. Tratamento da uveíte endógena, síndrome nefrótica, artrite reumatóide, psoríase e dermatite atópica grave.
Indicação proposta	Tratamento da dermatite atópica moderada a grave.
Posologia e Forma de Administração	As cápsulas devem ser deglutidas inteiras. A solução oral deve ser diluída de preferência com suco de laranja ou de maçã; porém, podem-se usar outras bebidas, tais como refrigerantes, de acordo com o gosto individual. Deve-se agitar bem, imediatamente antes de tomar a solução oral. A variação de dose recomendada é de 2,5 a 5 mg/kg/dia dividida em duas doses orais. Se uma dose inicial de 2,5 mg/kg/dia não alcançar resposta satisfatória em duas semanas de terapia, a dose diária pode ser rapidamente aumentada para 5 mg/kg, no máximo. Uma vez obtida resposta satisfatória, a dose deve ser gradativamente reduzida e, se possível, ciclosporina deve ser descontinuada. Recaída subsequente pode ser controlada com tratamento adicional com ciclosporina.
Contraindicações	O medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à ciclosporina ou a qualquer outro excipiente da fórmula.

Cuidados e precauções	Pacientes com Insuficiência hepática devem ser mantidos sob vigilância quando tratados com ciclosporina, pois esse medicamento tem metabolismo hepático extenso e a exposição é aumentada em pacientes com insuficiência hepática grave, podendo exigir redução da dose. Em pacientes com psoríase que estiverem em tratamento com outros agentes imunossupressores, radioterapia ou terapia UV, não é recomendado o uso concomitante de ciclosporina. Em pacientes transplantados o ajuste de dose deve ser feito com base nas concentrações sanguíneas; dependendo do órgão transplantado, tempo após o transplante, função do órgão e toxicidade do medicamento. Não há recomendações especiais para mulheres com potencial para engravidar. A ciclosporina pertence à categoria C de risco na gravidez. Devido ao potencial da ciclosporina causar reações adversas graves em recém-nascidos/crianças lactentes, deve-se decidir pela interrupção da amamentação ou da medicação, levando-se em consideração a importância do produto para a mãe.
Eventos adversos	As principais reações adversas observadas são: disfunção renal, tremor, hirsutismo, hipertensão, diarreia, anorexia, náusea e vômito. Muitos efeitos adversos associados à terapia com ciclosporina são dose-dependentes e responsivos à redução de dose. Em várias indicações o espectro total de efeitos adversos é essencialmente o mesmo; há, porém, diferenças na incidência e gravidade. Como consequência das doses iniciais altas e da terapia de manutenção prolongada necessárias após transplantes, efeitos adversos são mais frequentes e geralmente mais severos em pacientes transplantados do que naqueles tratados para outras indicações.
Patente	Esse medicamento não se encontra sob patente. Já existem genéricos e similares disponíveis.

Fonte: Bula do medicamento[29].

5.1. Preço disponível para a tecnologia

O **quadro 3** descreve os preços tabelados pela Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) e no Banco de Preços em Saúde (BPS).

Quadro 3. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 0%*	Preço praticado em compras públicas**
Ciclosporina 25 mg em embalagens com 50 cápsulas	R$ 62,53	R$ 37,50
Ciclosporina 50 mg em embalagens com 50 cápsulas	R$ 125,10	R$ 75,00
Ciclosporina 100 mg em embalagens com 50 cápsulas	R$ 212,55	R$ 173,00
Ciclosporina 100 mg/mL solução oral em embalagens com 50mL	R$ 217,14	R$ 190,00***

Fontes: *Tabela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED): menor preço de ciclosporina nas apresentações de produtos genéricos indicadas. Acesso em 13/06/2022[37] **Banco de Preços em Saúde: considerou-se o menor preço de média ponderada para preço unitário de um comprimido em 13/06/2022 referente aos 18 meses anteriores e se multiplicou o valor pela quantidade de itens contidos na embalagem[38]. ***Considerou-se o preço unitário, pois não é informado a quantidade de frascos na embalagem.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Considerando o contexto exposto anteriormente, utilizou-se a seguinte pergunta estruturada (**Quadro 4**) para nortear o desenvolvimento deste Parecer Técnico-Científico (PTC):

Pergunta: O uso de ciclosporina oral para o tratamento de dermatite atópica (DA) moderada a grave é eficaz, seguro e custo-efetivo?

Quadro 4. Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outocomes" [desfecho]).

População	Pacientes com dermatite atópica moderada a grave
Intervenção (tecnologia)	ciclosporina oral
Comparador	placebo ou alternativas disponíveis no SUS
Desfechos (*outcomes*)	Primários: (I) Melhora clínica avaliada por escala validada (II) Qualidade de vida (III) Melhora do sono (IV) Eventos adversos Secundários: (V) Melhora clínica avaliada por qualquer escala
Delineamento de estudo	Ensaios clínicos randomizados (ECRs)

Com base na pergunta PICO definida, foi realizada uma busca nas bases de dados: MEDLINE (via Pubmed); EMBASE; Cochrane Library e LILACS (via BVS). A busca foi conduzida em 16 de maio de 2022, sem restrições para gravidade da doença, comparadores, desfechos e delineamentos de estudo. Foram identificados nesta etapa 2.092 referências.

Foram incluídos oito ensaios clínicos randomizados (ECRs) sobre a eficácia e segurança da ciclosporina oral no tratamento de DA moderada a grave, em comparação com placebo ou outra alternativa de tratamento disponível no SUS. Foram considerados elegíveis quaisquer fármacos da classe dos corticoides mesmo tendo o conhecimento de que atualmente no SUS não temos corticoides tópicos para dispensação ao paciente. Os demais critérios de inclusão foram: (1) ter resultados descritos para pelo menos um dos desfechos de interesse e (2) estar disponível integralmente em inglês, português ou espanhol.

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. As divergências foram resolvidas por meio de consenso entre os revisores ou com o auxílio de um terceiro pesquisador. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®[39], através da qual foram selecionadas 63 publicações. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo das referências selecionadas. Após esta avaliação, foram incluídas oito publicações com dados de seis ECRs, que atendiam integralmente aos critérios de

inclusão deste PTC. As publicações de Sowden[1] e Salek[40] são referentes ao mesmo estudo duplo-cego, randomizado, controlado, cruzado. Granlund (1996)[41] e (1997)[42] também são referentes ao mesmo estudo duplo-cego, randomizado, controlado e, apesar dos autores o descreverem como paralelo, apresenta características de um estudo cruzado.

Os dados para todos os desfechos de interesse foram extraídos das publicações originais e apresentados para o início e final do tratamento nos estudos paralelos e para o início e final de cada fase de tratamento nos estudos cruzados. As exceções são as publicações de Granlund (1996)[41] e (1997)[42], originárias do mesmo estudo cruzado, que compararam dois tratamentos ativos sem período de *washout.* Neste caso, foram descritos os resultados de eficácia para o início do estudo e final da primeira fase de tratamento; enquanto os resultados de segurança foram apresentados para o estudo completo e classificados como evidência indireta. Uma vez que há uma falta de clareza no relato desses estudos[41, 42] sobre se há ou não uma sobreposição dos resultados para as fases 1 e 2 na semana 6, essa limitação também foi considerada na avaliação GRADE.

Todos os estudos incluídos avaliaram um ou mais desfechos primários da pergunta PICO: dois ECRs avaliaram a melhora clínica por escalas validadas[1, 2]; três apresentaram resultados para qualidade de vida[2, 40, 42]; quatro estudos avaliaram a melhora do sono[1, 41, 43, 44]; e seis descreveram eventos adversos ao medicamento[1, 2, 42-45]. Seis ECRs também apresentaram resultados de melhora clínica medidos por escalas não validadas (desfecho secundário) [1, 2, 41, 43-45]. Devido à grande heterogeneidade na forma de mensurar os resultados em todos os desfechos, optou-se por não realizar metanálise – portanto, os resultados são apresentados de forma descritiva.

Para avaliação da certeza das evidências, usando a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE), foram considerados os resultados das semanas 6 a 8 de tratamento para os desfechos primários, uma vez que 7 dos 8 estudos apresentavam resultados para este período.

6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

Melhora clínica avaliada por escala validada

Dois dos ECRs incluídos avaliaram os efeitos da ciclosporina sobre a melhora clínica por escalas validadas, um comparando a placebo e outro à prednisolona. Sowden[1] avaliaram a gravidade da DA por uma escala que posteriormente foi denominada por um dos seus coautores como *Six Sign Atopic Dermatitis* (SASSAD)[46], hoje validada[18]. Este é um estudo cruzado de 16 semanas (troca de tratamento na semana 8), que apresenta resultados de acordo com a sequência de tratamento: ciclosporina-placebo (n=17) e placebo-ciclosporina (n=16). Os resultados do estudo evidenciam que os pacientes em ambas as sequências de tratamento mostraram melhora na gravidade da doença durante o tratamento com ciclosporina. O escore médio do tratamento para o grupo em uso de ciclosporina foi 16,5%, enquanto o escore médio no grupo placebo foi de 40,4%. A diferença entre os tratamentos foi de – 23,9 (IC95%: - 29,5 a – 18,3; p <0,001). Este resultado

precisa ser avaliado com cautela, visto que o estudo não incluiu período de *washout* entre os tratamentos, podendo ter carregado o efeito do tratamento da fase anterior. Houve perda expressiva de 10 pacientes nos grupos placebo por falha no tratamento, porém as análises foram feitas por intenção de tratar.

Schmitt[2] utilizaram o *Objective Scoring Atopic Dermatitis* (oSCORAD), instrumento que avalia apenas os itens extensão e intensidade da escala SCORAD na avaliação da DA[47]. O estudo comparou os efeitos da ciclosporina (n=17) com os da prednisolona (n=21), sendo observada alteração média ± desvio padrão (DP) no oSCORAD no final do tratamento (semana 6) em relação à linha de base: 54,5 ± 24,0 para o grupo ciclosporina e 42,7 ± 24,8 para o grupo prednisolona, (p = 0,149). A proporção de pacientes que atenderam ao critério de resposta oSCORAD50, ou seja, apresentaram melhora relativa no índice oSCORAD de pelo menos 50% em relação à linha de base, foi de 11/17 no grupo ciclosporina (65%) e de 9/21 no grupo prednisolona (43%), sendo também essa diferença não estatisticamente significativa (p = 0,180). Devido a uma alta proporção de retiradas por exacerbações significativas da doença (ciclosporina = 5 e prednisolona = 10), o estudo foi interrompido precocemente. Todos os participantes que compareceram à consulta inicial foram analisados por intenção de tratar. Dados perdidos foram imputados considerando o pior valor conhecido após o início do tratamento.

Qualidade de vida

A qualidade de vida de pacientes com DA tratados com ciclosporina foi avaliada por três ECRs, sendo que um deles utilizou os questionários *United Kingdom Sickness Impact Profile (UKSIP)* e *The Eczema Disability Index* (EDI), outro estudo utilizou apenas o EDI e o terceiro utilizou o *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). Os resultados são descritos no **Quadro 5**.

Quadro 5. Resultados da avaliação de qualidade de vida de pacientes com dermatite atópica tratados com ciclosporina.

Estudos	Avaliação qualidade de vida	Discussão
***The Eczema Disability Index* (EDI)**		
Salek[40] Grupo ciclosporina-placebo (n=17) Grupo placebo-ciclosporina (n=16)	Grupo ciclosporina-placebo Linha de base (média ± EPM): 33,2±4,7 Semana 8: 16,1±5,3 Semana 16: 19,5±5,1 Mudança entre a linha de base e a semana 8 = p ≤0,01 (sem significância para trabalho/escola e relações pessoais) Grupo placebo-ciclosporina Linha de base (média ± EPM): 36,7±4,0 Semana 8: 29,1 ±4,8 Semana 16: 7,6±1,7 Mudança entre a semana 8-16 e linha de base e a semana 16 = p ≤0,01 (significância pra todos os domínios)	Houve uma melhora significativa da qualidade de vida avaliada por EDI. Essa melhora foi superior no grupo tratado primeiro com placebo e seguido de ciclosporina, com significância para todos os domínios do questionário.
Granlund[42] Grupo ciclosporina (n=20) Grupo dipropionato de betametasona (n=21)	Grupo ciclosporina Mudança média (DP): -10.4+14.8 Linha de base vs semana 6: p <0,05	Houve uma melhora significativa da qualidade de vida avaliada por EDI em ambos os grupos.

	Grupo betametasona Mudança média (DP): -8.4+12 Linha de base vs semana 6: p<0,01	
United Kingdom Sickness Impact Profile (UKSIP)		
Salek[40] Grupo ciclosporina-placebo (n=17) Grupo placebo-ciclosporina (n=16)	Grupo ciclosporina-placebo Linha de base (média ± EPM): 6,5±1,7 Semana 8: 4,8±1,9 Semana 16: 4,8±1,7 Sem significância estatística Únicos itens com diferença: comportamento emocional (linha de base e a semana 8 e semana 8-16 = p ≤0,05) e comportamento de alerta (linha de base e semana 16= p ≤0,05) Grupo placebo-ciclosporina Linha de base (média ± EPM): 6,3±1,3 Semana 8: 5,6±1,8 Semana 16: 1,8±1,2 Mudança entre a semana 8-16 semanas = p ≤0,05; linha de base e a semana 16 = p ≤0,01 (sem significância para o item comunicação)	Não houve melhora significativa para o grupo tratado com ciclosporina-placebo, exceto para os itens comportamento emocional e de alerta. Para o grupo placebo-ciclosporina os resultados demonstraram melhora, exceto para o item comunicação.
***Dermatology Life Quality Index* (DLQI)**		
Schmitt[2] Grupo ciclosporina (n=17) Grupo prednisolona (n=21)	Grupo ciclosporina Linha de base até o final do tratamento N (%): 13/17 (76%) Melhora até 12 semanas N (%): 7/17 (29%) Grupo prednisolona Linha de base até o final do tratamento N (%): 15/21 (71%) Melhora até 12 semanas N (%): 4/21 (19%) Linha de base até o final do tratamento (ciclosporina vs prednisolona): p= 0,72 Melhora até 12 semanas (ciclosporina vs prednisolona): p= 0,26	Houve melhora tanto no grupo ciclosporina quanto no grupo prednisolona. O resultado é muito semelhante entre os dois grupos. Ciclosporina e prednisolona comparados até o final do tratamento não apresentam resultados significativos.

EPM: erro padrão da média; DP: desvio padrão.

Salek[40] e Granlund[42] avaliaram a qualidade de vida pela escala EDI. Os resultados reportados por Salek[40] demonstram que a melhora da qualidade de vida foi significativa em todos os itens da escala para o grupo placebo/ciclosporina (p ≤0,01). Também houve melhora desse desfecho para o grupo ciclosporina placebo (p ≤0,01), exceto para os itens trabalho/escola e relações pessoais. Granlund[42] avaliou a qualidade de vida de pacientes com DA tratados com ciclosporina em comparação com betametasona. A mudança média para o grupo ciclosporina foi -10.4 (p <0,05) e de -8.4 (p <0,01) para o grupo betametasona, demonstrando melhora em ambos os grupos.

Salek[40] também avaliou a qualidade de vida dos pacientes através da escala UKSIP. Os resultados reportados demonstram que não houve melhora significativa para o grupo ciclosporina/placebo, exceto para os itens comportamento emocional (p ≤0,05) e comportamento de alerta (p ≤0,05). Para o grupo placebo/ciclosporina houve melhora da qualidade de vida entre a linha de base e a semana 16 (p ≤0,01) e entre as semanas 8-16 (p ≤0,05), exceto para o item comunicação.

Schmitt[2] utilizou a escala DLQI para avaliar a qualidade de vida entre os grupos tratados com ciclosporina em comparação com prednisolona. Os resultados foram semelhantes para os dois tratamentos, a melhora entre a linha de

base até o final do tratamento para o grupo ciclosporina foi de 76% e de 71% para o grupo prednisolona. Os resultados comparando os dois tratamentos desde a linha de base até o final do tratamento (p= 0,72) e após 12 semanas (p= 0,26) não foram significativos.

Embora para alguns domínios da avaliação da qualidade de vida determinados estudos não tenham identificado melhora significativa, de forma geral, os resultados dos estudos identificados sugerem melhoria. Os estudos que compararam ciclosporina com placebo e betametasona sugerem melhora da qualidade de vida, enquanto os que compararam ciclosporina com prednisolona indicaram melhora semelhante para ambos os tratamentos. A maioria dos estudos tinham um delineamento *crossover* não havendo pausa entre os tratamentos, o que pode ter comprometido a análise dos resultados. O estudo Granlund[42], por exemplo, aparenta ter cruzado os tratamentos dos pacientes em períodos diferentes, sobrepondo o período de acompanhamento para as fases avaliadas. Em todos os estudos houve um número limitado de participantes, ocorrendo várias perdas durante o seguimento do ensaio, o que impede conclusões consistentes para os ECRs avaliados.

Melhora do sono

A melhora do sono foi avaliada por quatro ECRs. Três deles utilizaram a Escala Visual Analógica para mensurá-la e apenas um estudo utilizou uma escala de 0-3. Os resultados são descritos no **Quadro 6.**

Quadro 6. Resultados da avaliação da melhora do sono de pacientes com dermatite atópica tratados com ciclosporina.

Estudos	Melhora do sono	Discussão
Escala Visual Analógica (0-100)		
Sowden[1] Grupo ciclosporina-placebo (n=17) Grupo placebo-ciclosporina (n=16)	Grupo ciclosporina-placebo Linha de base: 44,7 8 semanas: 13,2 16 semanas: 41,3 Média ciclosporina: 13,5 Grupo placebo-ciclosporina Linha de base: 47,6 8 semanas: 43,3 16 semanas: 13,8 Média placebo: 41,9 Diferença tratamento (IC95%): -28,4 (-41,9 a -14,8) p=<0,001	Houve melhora significativa dos distúrbios do sono avaliada pela escala visual analógica.
Munro[43] Grupo ciclosporina-placebo (n=9) Grupo placebo-ciclosporina (n=10)	Grupo ciclosporina (média em 16 semanas) Linha de base: 3,8 Ciclosporina: 1,3 Grupo placebo (média em 16 semanas) Linha de base: 3,8 Placebo: 3,1 Diferença média placebo vs ciclosporina (IC95%): 1,9 (0,2-3,7)	Sugere melhora dos distúrbios de sono para o grupo tratado com ciclosporina.

Granlund[41] Grupo ciclosporina (n=20) Grupo dipropionato de betametasona (n=21)	Grupo ciclosporina Linha de base: 37,3 6 semanas: 14,5 Grupo betamesatona Linha de base: 31,5 6 semanas: 33,9	Sugere melhora dos distúrbios de sono para o grupo tratado com ciclosporina.

IC: intervalo de confiança.

De forma geral, os estudos que avaliaram a melhora do sono sugerem efeitos mais favoráveis para o tratamento com ciclosporina. O estudo Van Joost[44] não apresentou os resultados sobre os distúrbios de sono para os grupos avaliados, apenas relatou que a diferença entre os grupos foi significativa. Os resultados reportados pelos estudos foram baseados a partir de relatos dos pacientes, onde o número de participantes foi pequeno para o desfecho e os resultados são pouco expressivos, o que impede qualquer conclusão em ambas as comparações.

Melhora clínica avaliada por qualquer escala (desfecho secundário)

Na comparação de ciclosporina com placebo, três estudos avaliaram a extensão da doença usando a Regra dos 9[1, 43, 44]. Esse método consiste na avaliação das regiões individuais do corpo (cabeça e pescoço, tronco ventral e dorsal, braço esquerdo e direito, genitália, perna esquerda e direita) por múltiplos de 9. A soma das pontuações de cada local resulta em uma avaliação percentual da área corporal total afetada pela doença.

Em todos os estudos houve redução numérica da área afetada com o uso da ciclosporina, enquanto a extensão da doença no grupo placebo se manteve praticamente inalterada. O **Quadro 7** apresenta resultados para um período de 6 a 8 semanas de tratamento, comum a todos os estudos incluídos.

Quadro 7. Área (%) afetada pela doença[a]

Estudo	Semana 0 (média ± EP ou DP)		Semana 6 ou 8 (média ± EP ou DP)		Diferença entre os grupos
	Ciclosporina	Placebo	Ciclosporina	Placebo	
Sowden[1]	71,24 ± 4,37	71,95 ± 3,66	35,77 ± 6,71	69,31 ± 4,88	--
Munro[43]	19,2 ± 5,26	19,2 ± 5,26	1,28 ± 0,64	15,53 ± 4,04	--
Van Joost[44]	59.3 ± 21.8[b]	55.4 ± 20.7[b]	33.1 ± 26.0[b]	59.7 ± 23.6[b]	(p<0,001)

EP, Erro Padrão; DP, Desvio Padrão; a. o WebPlotDigitizer (http://automeris.io/WebPlotDigitizer/) foi usado para extrair dados apresentados em gráficos; b. média ± DP.

Em Sowden[1] e Munro[43] não foram apresentados testes estatísticos para demonstrar diferenças entre os grupos para este tempo de tratamento (6 a 8 semanas). No entanto, Sowden[1] mostram redução significativa da área corporal afetada para o grupo ciclosporina em relação ao placebo na semana 16 (média = - 38,7%; IC 95% - 46,1 a – 31,4; p<0,001). Munro[43] mostram apenas que houve uma redução da área afetada para grupo ciclosporina em relação ao grupo placebo (média = 10,6%; IC95%: 6,4 – 14,8) ao final das 16 semanas de tratamento. Vale destacar que ambos são estudos cruzados sem período de *washout*.

Embora o estudo de Munro[43] tenha demonstrado uma redução menos expressiva da área afetada, é importante considerar que o escore médio basal da amostra de Munro[43] é bastante inferior ao apresentado nos demais estudos, o que dificulta a comparação dos resultados.

Granlund[41] avaliaram os efeitos da ciclosporina e do dipropionato de betametasona na extensão da DA de mãos, evidenciando uma redução média ± DP da área afetada de 33,25 ± 20,41% (semana 0) para 17,78 ± 19,92% (semana 6) no grupo ciclosporina e de 47,57 ± 31,94 para 22,06 ± 20,24 no grupo dipropionato de betametasona. Ambos os tratamentos apresentaram uma redução significativa da área afetada, sem diferença significativa entre grupos (resultados dos testes não mostrados).

Para avaliação da gravidade da DA, cada estudo que usou placebo como comparador adotou um método de aferição. Wahlgren[45] usaram um gráfico de gravidade de 20 áreas, através do qual a intensidade da doença em cada região foi pontuada em uma escala de 0 – 3 (0, nenhum; 1, leve; 2, moderado; 3, grave), resultando em um escore geral de 0 a 60 pontos. Os resultados mostraram uma redução média ± DP significativa da gravidade da DA no grupo ciclosporina ao final dos 10 dias de estudo (24,00 ± 11,13 *vs* 11,13 ± 7,44; p=<0,01); também houve uma redução significativa em relação ao grupo placebo ao final do estudo (11,13 ± 7,44 *vs* 24,13 ± 8,87; p=<0,01).

Munro[43] usaram um escore de gravidade de 3 sinais clínicos (eritema, escoriações e liquenificação) para 4 áreas do corpo (cabeça e pescoço, membros superiores, membros inferiores e tronco). Os investigadores atribuíram de 0 a 3 pontos para cada área. De acordo com os autores, todos os pacientes apresentaram melhora clínica da doença durante o uso de ciclosporina em comparação com placebo. A melhora foi maior no eritema e escoriação, enquanto a resposta da liquenificação foi menos acentuada e mais gradual.

Van Joost[44] usaram uma escala chamada avaliação da gravidade total do corpo (TBSA; do inglês, *total body severity assessment*). A ferramenta avalia seis regiões: cabeça e pescoço; tronco; mãos e pulsos; pés; cotovelos e joelhos. Cada região foi avaliada quanto ao eritema, infiltração, vesículas, ressecamento/descamação, rachaduras/fissuras e escoriações/crostas, cada sinal foi classificado quanto à gravidade (escala 0-3 = 0, nenhum; 1, leve; 2, moderado; 3, grave). Ao final do estudo (6 semanas), houve uma diminuição no escore de gravidade da doença de 55% na terapia com ciclosporina em comparação com linha de base (57 ± DP 21 *vs* 25 ± DP 23), uma diferença significativa em relação ao observado para o grupo controle (p =0,0002). Nove dos 14 pacientes do grupo da ciclosporina que completaram o estudo tiveram uma redução do escore de TBSA ≥75% em relação à linha de base. Nos outros cinco pacientes as respostas foram 67, 62, 33, 30 e 26%. A liquenificação, também avaliada com uma escala de 0-3, reduziu gradualmente durante a terapia com ciclosporina, representando uma melhora de 35% ao final do estudo (basal = 10,3; semana 6 = 6,7); superior ao que foi observado no grupo placebo (14% de melhora).

Granlund[41] compararam a eficácia da ciclosporina *versus* o dipropionato de betametasona na redução da gravidade da DA de mãos através da avaliação de 6 sinais (eritema, descamação, infiltração, escoriações, crostas e vesículas). Uma pontuação de 0 a 3 (0, nenhum; 1, leve; 2, moderado; 3, grave) foi atribuída pelos investigadores para cada sinal, em cada mão. No grupo ciclosporina, 50% dos participantes tiveram sucesso no tratamento (diminuição de 50% no escore de gravidade em relação ao próprio valor basal), comparado à 32% do grupo dipropionato de betametasona, uma diferença sem significância estatística.

Schmitt[2] usaram uma escala IGA não validada para avaliar a resposta da ciclosporina comparada à prednisolona na redução da gravidade da DA. O estudo mostrou que uma proporção semelhante de pacientes passou a ter a doença classificada como leve ao final dos tratamentos (ciclosporina = 8/17; prednisolona = 8/21; p = 0,578).

A eficácia global do tratamento, avaliada pelos investigadores, foi relatada em dois estudos que comparam ciclosporina ao placebo: Sowden[1] e Van Joost[44]. Em Sowden[1] foi utilizada uma escala de cinco pontos, em que as categorias de eficácia variam de "nenhuma" a "muito boa". Os autores apenas relataram que houve um alto nível de concordância entre as avaliações de pacientes e investigadores, sendo que a eficácia foi classificada por 31/33 pacientes como boa ou muito boa no grupo ciclosporina. Para o grupo placebo, 3 pacientes classificaram o tratamento como bom ou muito bom. No estudo de Van Joost[44] a eficácia do tratamento foi mensurada por uma escala de 0 a 4 pontos (0, nenhum; 1, leve; 2, moderado; 3, bom; 4, muito bom). No grupo ciclosporina (n=19), os investigadores avaliaram os resultados do tratamento para 5 pacientes como bom e para 8 como muito bom. No grupo placebo, a eficácia foi classificada como muito boa para 2 pacientes. Estes resultados evidenciaram uma diferença significativa entre os grupos (ciclosporina: 2,8 ± DP 1,3; placebo: 0,9 ± DP 1,3; p = 0,0001). Resultados semelhantes foram observados para a avaliação da eficácia do tratamento pelos pacientes (ciclosporina: 2,7 ± DP 1,3; placebo: 1,0 ± DP 1,4; p = 0,0005).

Granlund[41] usaram uma escala de 1 a 5 (1, muito bom; 2, bom; 3, moderado; 4, leve; 5, nenhum) para avaliar a eficácia global da ciclosporina e do dipropionato de betametasona. A eficácia da ciclosporina foi considerada boa ou muito boa em 60% dos casos, tanto pelos pacientes quanto pelos investigadores. Para betametasona, 48% dos pacientes e 31% dos investigadores a avaliaram como boa ou muito boa. Não houve diferença significativa entre os grupos (resultado do teste não mostrado).

Em Schmitt[2] os participantes avaliaram a satisfação com o tratamento através de uma escala visual analógica (0-100), evidenciando que não houve diferença (p = 0,24) entre os grupos ciclosporina (41,1 ± DP 27,5) e prednisolona (31,5 ± DP 22,3).

A intensidade da coceira foi avaliada por escalas não validadas em 4 estudos controlados por placebo[1, 43-45]. Wahlgren[45] utilizou dois métodos para avaliar autoavaliação da coceira, o Symtrack e uma escala visual analógica. O Symtrack é um sistema computadorizado de classificação contínua da coceira, em que o paciente registra o sintoma, pelo

menos a cada hora, em uma escala visual analógica (0-100). Os resultados para ambos os métodos foram similares, evidenciando uma redução significativa da coceira no tratamento com ciclosporina ao final dos 10 dias de tratamento, em relação ao valor basal (Symtrack: p = 0,01; Escala visual analógica: p = 0,02) e ao placebo (Symtrack: p = <0,05; Escala visual analógica: p = <0,01).

Sowden[1] e Munro[43] também usaram escala visual analógica (0-100 mm e 0-10 cm, respectivamente) para medir a coceira autorrelata pelos participantes do estudo. Em ambos os estudos houve uma redução da intensidade da coceira em relação ao valor médio basal e ao grupo placebo, ao final das 16 semanas de estudo. Em Munro[43] o escore foi de 5,8 no início do estudo para 4,4 no grupo placebo e 1,8 no grupo ciclosporina, uma diferença média de 2,8 (IC 95%: 1,8 – 3,8). Para Sowden[1], o escore médio do tratamento com ciclosporina foi 16,6 e com placebo foi 51,2, uma diferença de – 34,6 (- 46,0 a -23,2; p=<0,001). Van Joost[44] usaram uma escala de 0-3 (0, nenhum; 1, leve; 2, moderado; 3, grave) para avaliar a coceira e, da mesma forma, observaram uma melhora significativa nos pacientes em uso de ciclosporina (2,7 na semana 0 para 1,1 na semana 6), uma melhora significativa em relação ao placebo (p = 0,01).

Granlund[41] mostraram que, em sua amostra, tanto ciclosporina quanto o dipropionato de betametasona foram eficazes na redução da coceira. Ambos os tratamentos levaram a uma redução significativa do sintoma, sem diferença significativa entre grupos (resultados dos testes não mostrados).

6.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

Os eventos adversos foram reportados por 6 ECRs. No **Quadro 8**, são apresentadas as quantidades de eventos adversos ao medicamento descrita em cada estudo sobre a ciclosporina comparado a placebo ou a corticoides.

Quadro 8. Eventos adversos à ciclosporina e o respectivo comparador.

ECRs	Número de eventos	Resultados
Ciclosporina vs placebo		
Wahlgren[45]	Grupo ciclosporina: 3 Grupo placebo: 1	Tremor nas mãos: 1 vs 0 Queimação nas mãos e pés: 1 vs 1 *Alterações laboratoriais:* Redução não sintomática de magnésio sérico: 1 vs 0
Sowden[1]	Grupo ciclosporina: 39 Grupo placebo: 8	Náusea: 11 vs 1 Dor abdominal: 4 vs 0 Vômito: 1 vs 0 Indigestão: 1 vs 0 *Alterações laboratoriais:* As concentrações séricas médias de uréia e creatinina aumentaram durante a terapia com

		Diarreia: 1 vs 0 Parestesia: 8 vs 4 Dor de cabeça: 3 vs 1 Dor/cãibra nas pernas: 2 vs 1 Bursite: 0 vs 1 Tontura: 1 vs 0 Tremor: 1 vs 0 Herpes simples: 1 vs 0 Parotidite: 1 vs 0 Frequência urinária: 1 vs 0 Acne: 1 vs 0 Falta de ar: 1 vs 0 Hipertricose: 1 vs 0 *Eventos adversos graves:* Dor abdominal: 1 vs 0 Episódios únicos de dor de cabeça: 0 vs 1 Paresteria: 0 vs 1	ciclosporina, mas essas mudanças não atingiram significância estatística. As concentrações de bilirrubina aumentaram significativamente em pacientes que receberam ciclosporina (p = 0,001). Não houve alterações nos valores médios de fosfatase alcalina ou aspartato aminotransferase.
Munro[43]	Grupo ciclosporina: 22 Grupo placebo: 7	Parestesia: 7 vs 0 Rinite: 4 vs 2 Gengivite: 2 vs 0 Hipertricose: 2 vs 0 Distúrbios menstruais: 2 vs 1 Rubor: 1 vs 0 Distúrbios gastrointestinais: 1 vs 0 Infecção do trato respiratório: 3 vs 4	*Alterações laboratoriais:* Creatinina: 77,8 mmol/L vs 73,2 mmol/L Potássio: 4,41 mmol/L vs 4,31 mmol/L Bilirrubina: 9,9 mmol/L vs 4,4 mmol/L A magnitude dessas alterações foi pequena
Van Joost[44]	Grupo ciclosporina: 28 Grupo placebo: 9	*Eventos adversos graves:* Náusea: 1 vs 0 Hipertensão: 2 vs 0 Dor nas pernas e febre: 0 vs 1 Rosto e pálpebras inchados: 0 vs 1 Dispneia: 0 vs 1 *Relação com a terapia (somente grupo ciclosporina):* Relação provável: 15 Relação definida: 5 *Alterações laboratoriais:* Creatinina sérica na semana 6 (aumento médio 3,5 ± 15 mmol/L) e o valor basal (valor médio 74,5±12,5 mmol/L) no grupo ciclosporina, comparado com a diferença do grupo placebo, foi estatisticamente significante (p=0,02). Bilirrubina (aumento médio de 3,4±5,7 mmol/l) mas não nos outros parâmetros bioquímicos da	Na semana 6, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos parâmetros hematológicos e bioquímicos entre os grupos ciclosporina e placebo, além da contagem de eosinófilos (p = 0,008). Uma diminuição na depuração de creatinina no grupo ciclosporina (diminuição média 4,2±20), em comparação com a linha de base (valor médio 111 ± 19), estava de acordo com o aumento da creatinina sérica neste grupo.

		função hepática foi observado no grupo ciclosporina.	
Ciclosporina vs dipropionato de betametasona			
Granlund[41]	Grupo ciclosporina: 19 Grupo betametasona: 15	*Pacientes retirados do estudo por:* Tontura, vômito e edema facial: 1 vs 0 Insônia severa: 0 vs 1 *Alterações laboratoriais:* Grupo ciclosporina: em dois pacientes os níveis de creatinina sérica aumentaram 30% acima dos valores basais – normalizado com a redução de dose.	
Ciclosporina vs Prednisolona			
Schmitt[2]	Grupo ciclosporina: 71 Grupo prednisolona: 57	Exacerbação/rebote: 11 vs 17 Gripe: 4 vs 0 (p<0,05) Hipertensão: 4 vs 3 Dor de cabeça: 3 vs 2 Náusea/diarréia: 2 vs 3 Disestesia: 2 vs 1 Infecção de pele: 4 vs 1 Dislipidemia: 3 vs 4 Elevação das enzimas hepáticas: 3 vs 2 Ganho de peso: 0 vs 2	*Pacientes retirados do estudo por:* Exacerbação/rebote: 5 vs 10

Para o estudo conduzido por Granlund[41], consideramos os eventos adversos relatados durante todas as fases do estudo, não somente para a fase I, como foi considerado anteriormente para os demais desfechos de interesse. Esse ECR reportou que 19/28 (68% de todos os pacientes tratados com ciclosporina) e 15/27 (56% todos os pacientes tratados com betametasona) tiveram algum tipo de evento adverso. O estudo conduzido por Schmitt[2] foi interrompido precocemente devido à descontinuação de tratamento devido a eventos adversos. Cinco pacientes do grupo ciclosporina e 10 do grupo prednisolona foram retirados do estudo devido à piora do eczema, dois pacientes do grupo prednisolona necessitaram de hospitalização.

Em todos os estudos o número de eventos adversos foi maior no grupo tratado com ciclosporina. Os eventos adversos mais frequentes relatados nos estudos incluídos foram: náusea, diarreia, hipertricose, dor de cabeça e hipertensão. Eventos adversos graves foram relatados por Sowden[1] e Van Joost[44] incluíram: dor abdominal; episódios únicos de dor de cabeça; parestesia; dor nas pernas e febre; rosto e pálpebras inchados; e dispneia. A maioria dos estudos reportou alterações laboratoriais para ureia e/ou creatinina (parâmetro para avaliação da função renal) para os pacientes

em tratamento com ciclosporina. De forma geral, o tratamento com ciclosporina deve considerar cautela devido ao número elevado de eventos adversos relatados pelos ECRs avaliados.

6.3 Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação da qualidade metodológica, através da ferramenta Risk of Bias 2 (RoB 2), mostrou que 7 dos 8 estudos foram classificados com alto risco de viés devido às incertezas acerca da randomização e cegamento e aos problemas na aferição e descrição dos desfechos de interesse. Um dos ECRs demonstrou algumas preocupações referentes a sua qualidade metodológica, atribuídas a problemas na descrição dos desfechos (Quadro 9)[2].

Quadro 9. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos neste Parecer Técnico-Científico (PTC): Risk of Bias 2 (RoB 2).

Estudo	Viés proveniente do processo de randomização	Viés devido a desvios da intervenção pretendida	Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho	Viés na aferição do desfecho	Viés na seleção do resultado a ser relatado	Risco de viés geral
Granlund[41]	Algumas preocupações[a]	Baixo	Baixo	Alto[b,c]	Algumas preocupações[e]	**Alto risco de viés**
Granlund[42]	Algumas preocupações[a]	Algumas preocupações[d]	Baixo	Algumas preocupações[b]	Algumas preocupações[e]	**Alto risco de viés**
Munro[43]	Algumas preocupações[a]	Algumas preocupações[b]	Baixo	Algumas preocupações[b]	Algumas preocupações[e]	**Alto risco de viés**
Salek[40]	Algumas preocupações[a]	Algumas preocupações[b]	Baixo	Algumas preocupações[b]	Algumas preocupações[e]	**Alto risco de viés**
Schmitt[2]	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações[f]	**Algumas preocupações**
Sowden[1]	Algumas preocupações[a]	Algumas preocupações[b]	Algumas preocupações[g]	Alto[b,c]	Algumas preocupações[e]	**Alto risco de viés**
Van Joost[44]	Algumas preocupações[a]	Algumas preocupações[b]	Algumas preocupações[g]	Alto[b,c]	Algumas preocupações[e]	**Alto risco de viés**
Wahlgren[45]	Algumas preocupações[a]	Algumas preocupações[b]	Algumas preocupações[g]	Algumas preocupações[b]	Algumas preocupações[e]	**Alto risco de viés**

a- Sem detalhes sobre processo de randomização e/ou sigilo de alocação; b- Sem detalhes sobre o cegamento das partes envolvidas no estudo; c- Há possibilidade de quebra de cegamento de participantes e do avaliador do desfecho; a avaliação do desfecho pode ser influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida; d- Análise estatística não apropriada; e- Protocolo de estudo não identificado; f- Não foram reportados resultados para todos os desfechos; g- Sem informações sobre todos os participantes do estudo.

6.4 Qualidade geral das evidências (GRADE)

Na avaliação da certeza das evidências usando a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE) foram incluídos os resultados das semanas 6 a 8 de tratamento para os desfechos primários, uma vez que 7 dos 8 estudos apresentavam resultados para este período. As avaliações estão apresentadas de forma descritiva nos **Quadros 10, 11 e 12**, de acordo com o comparador. A certeza geral de evidências foi *muito baixa* para a comparação com placebo em todos os desfechos. O mesmo padrão foi observado na avaliação de ciclosporina *versus* dipropionato de betametasona. Para a comparação da ciclosporina com prednisolona, a certeza de evidências foi classificada como *baixa* para todos os desfechos.

Quadro 10. Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários comparando ciclosporina e placebo.

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
Estudos (participantes)	**Risco de viés**	**Inconsistência**	**Evidência indireta**	**Imprecisão**	**Viés de publicação**	**Certeza geral de evidência**	**Impacto**	**Importância**
Melhora clínica avaliada por escala validada (seguimento: 8 semanas)								
1 ensaio clínico randomizado Sowden[1]: 17 participantes foram alocados na sequência de tratamento ciclosporina-placebo e 16 na sequência placebo-ciclosporina.	Muito grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Os Pacientes mostraram melhora na gravidade da doença durante o tratamento com ciclosporina (semana 0 = 40,11 ± 3,35; semana 8 = 18,09 ± 3,67), enquanto os pacientes do grupo placebo mantiveram seus escores estáveis (semana 0 = 46,91 ± 3,25; semana 8= 42,98 ± 4,15). A diferença entre os tratamentos foi apresentada apenas para o final do estudo cruzado (semana 16): - 23,9 (IC 95%: - 29,5 a - 18,3; p <0,001).	CRÍTICO
Qualidade de vida (seguimento: 8 semanas; avaliado com: The Eczema Disability Index (EDI))								
1 ensaio clínico randomizado Salek[40]: 17 participantes foram alocados na sequência de tratamento ciclosporina-placebo e 16 na sequência placebo-ciclosporina.	Muito grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Indica melhora da qualidade de vida com o tratamento ciclosporina, no entanto esse estudo apresentara alto risco de viés e um número pequeno de participantes.	IMPORTANTE
Qualidade de vida (seguimento: 8 semanas; avaliado com: United Kingdom Sickness Impact Profile (UKSIP))								

1 ensaio clínico randomizado Salek[40]: 17 participantes foram alocados na sequência de tratamento ciclosporina-placebo e 16 na sequência placebo-ciclosporina.	Muito grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	De forma geral, os resultados reportados sugerem melhora com o uso de ciclosporina. No entanto, o estudo apresentara alto risco de viés e um número pequeno de participantes.	IMPORTANTE
Melhora do sono (seguimento: 8 semanas; avaliado com: Escala Visual Analógica (0-100))								
2 ensaios clínicos randomizados Sowden[1]: 17 participantes foram alocados na sequência de tratamento ciclosporina-placebo e 16 na sequência placebo-ciclosporina. Munro[43]: 9 participantes foram alocados na sequência de tratamento ciclosporina-placebo e 10 na sequência placebo-ciclosporina	muito grave[a]	não grave	não grave[c]	grave[b]	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Os resultados para os distúrbios do sono reportados Sowden (1991) sugerem melhora evidente após o uso de ciclosporina para grupo ciclosporina-placebo. Com resultados para a diferença de tratamento (IC95%): -28,4 (-41,9 a -14,8) e p=<0,001. Os resultados reportados por Munro (1994) consideraram a diferença média durante 16 semanas de tratamento: 1,9 (0,2-3,7), sugerindo melhora para o grupo ciclosporina.	IMPORTANTE
Eventos adversos (seguimento: 6 a 8 semanas)								
3 ensaios clínicos randomizados Sowden[1]: 17 participantes foram alocados na sequência de tratamento ciclosporina-placebo e 16 na sequência placebo-ciclosporina. Munro[43]:	Muito grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Em todos os estudos o número de eventos adversos foi maior no grupo tratado com ciclosporina. Os eventos adversos mais frequentes relatados nos estudos incluídos foram: náusea, diarreia, ipertricose, dor de cabeça e hipertensão. Eventos adversos graves foram relatos por Sowden et al (1991) e Van Joost et al (1994) e incluíram: dor abdominal; episódios únicos de dor de cabeça; parestesia; dor nas pernas e febre; rosto e pálpebras inchados; e dispneia. A maioria dos estudos reportou alterações laboratoriais para ureia e/ou creatinina (parâmetro para avaliação da função renal) para os pacientes em tratamento com ciclosporina. De forma geral, o tratamento com ciclosporina deve	IMPORTANTE

9 participantes foram alocados na sequência de tratamento ciclosporina-placebo e 10 na sequência placebo-ciclosporina. Van Joost[44]: 23 participantes foram alocados no grupo ciclosporina e 23 participantes no grupo placebo.							considerar cautelar devido ao número elevado de eventos adversos relatados pelos ensaios clínicos avaliados.	

Alto risco de viés, devido às incertezas acerca da randomização e cegamento e a problemas na aferição e/ou descrição dos desfechos de interesse; b. Tamanho amostral pequeno; c. O resultado para este desfecho é referente as 16 semanas de tratamento.

Quadro 11. Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários comparando ciclosporina e dipropionato de betametasona.

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
Estudos (participantes)	**Risco de viés**	**Inconsistência**	**Evidência indireta**	**Imprecisão**	**Viés de publicação**	**Certeza geral de evidência**	**Impacto**	**Importância**
Qualidade de vida (seguimento: 6; avaliado com: The Eczema Disability Index (EDI))								
1 Ensaio Clínico Randomizado Granlund[42]: 20 participantes foram alocados no grupo ciclosporina e 21 no grupo dipropionato de betametasona.	Muito grave[a]	não grave	grave[c,d]	grave[b]	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Houve melhora da qualidade de vida em ambos os grupos: ciclosporina ($p<0,05$) e betametasona ($p<0,01$). O estudo apresenta problemas metodológicos descritos anteriormente, além disso incluiu um número pequeno de participantes.	IMPORTANTE
Melhora do sono (seguimento: 6 semanas; avaliado com: Escala Visual Analógica (0-100))								

1 Ensaio Clínico Randomizado Granlund[42]: 20 participantes foram alocados no grupo ciclosporina e 21 no grupo dipropionato de betametasona.	Muito grave[a]	não grave	grave[c,d]	grave[b]	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Os resultados sugerem melhora do sono para o grupo ciclosporina: linha de base: 37,3 e após 6 semanas: 14,5 em comparação com betametasona: linha de base: 31,5 e após 6 semanas: 33,9.	IMPORTANTE

Eventos adversos (seguimento: 8 semanas)

1 Ensaio Clínico Randomizado Granlund[41]: 20 participantes foram alocados no grupo ciclosporina e 21 no grupo dipropionato de betametasona.	Muito grave[a]	não grave	grave[c,d]	grave[b]	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Dezenove dos 28 (68%) dos pacientes em uso de ciclosporina e 15/27 (56%) tiveram algum tipo de evento adverso, os quais não foram especificados pelos autores. Um paciente de cada grupo foi retirado do estudo por eventos adversos. No grupo ciclosporina o paciente apresentou tontura, vômito e edema facial e no grupo placebo o paciente apresentou insônia severa. No Grupo ciclosporina dois pacientes apresentaram um aumento dos níveis de creatinina sérica de 30% acima dos valores basais – normalizado com a redução de dose.	IMPORTANTE

Alto risco de viés, devido às incertezas acerca da randomização e cegamento e a problemas na aferição e/ou descrição dos desfechos de interesse; b. Tamanho amostral pequeno. c. falta de clareza no relato dos desfechos na semana 6, de forma que não fica claro se há ou não uma sobreposição dos resultados para as fases 1 e 2. D. o resultado para este desfecho é referente as 16 semanas de tratamento. Uma vez que se trata de um estudo cruzado (troca de tratamento na semana 8), sem período de *washout*, os resultados da segunda fase do estudo podem carregar o efeito do tratamento anterior.

Quadro 12. Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários comparando ciclosporina e prednisolona.

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
Estudos (participantes)	**Risco de viés**	**Inconsistência**	**Evidência indireta**	**Imprecisão**	**Viés de publicação**	**Certeza geral de evidência**	**Impacto**	**Importância**
Melhora clínica avaliada por escala validada (seguimento: 6 semanas)								
1 Ensaio Clínico Randomizado	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	A alteração média ± desvio padrão no *Objective Scoring Atopic Dermatitis* (oSCORAD) no final do tratamento em relação à linha de base foi de 54,5 ± 24,0 para o grupo ciclosporina e 42,7 ± 24,8 para o grupo prednisolona (p = 0,149). A proporção de pacientes que atenderam ao critério de resposta	CRÍTICO

Schmitt[2]: 17 participantes usaram ciclosporina e 21 participantes usaram prednisolona							SCORAD50, ou seja, apresentaram melhora relativa no índice oSCORAD de pelo menos 50% em relação à linha de base, foi de 11/17 no grupo ciclosporina (65%) e de 9/21 no grupo prednisolona (43%). Apesar de um número maior de pacientes do grupo ciclosporina atenderem ao critério de resposta estabelecido, a diferença entre os grupos também não foi significativa (p = 0,180).	

Qualidade de vida (seguimento: 6 semanas; avaliado com: Dermatology Life Quality Index (DLQI))

1 Ensaio Clínico Randomizado Schmitt[2]: 17 participantes foram alocados no grupo ciclosporina e 21 no grupo prednisolona.	Grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	Os resultados da qualidade de vida reportados são muito semelhantes para o grupo ciclosporina (N (%): 13/17 (76%)) e prednisolona (N (%): 15/21 (71%)). Além disso, esse estudo apresentou risco de viés grave e incluiu um número pequeno de participantes.	IMPORTANTE

Eventos adversos (seguimento 6 semanas)

1 Ensaio Clínico Randomizado Schmitt[2]: 17 participantes foram alocados no grupo ciclosporina e 21 no grupo prednisolona.	Grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	nenhum	⊕⊕◯◯ BAIXA	Os medicamentos mostraram um perfil de segurança semelhante, com ambos os grupos apresentando exacerbações da doença, hipertensão arterial, dor de cabeça, náusea/diarreia, disestesia, infecção de pele, dislipidemia e elevação de enzimas hepáticas. Dois pacientes do grupo prednisolona apresentaram ganho de peso. Os autores classificaram 2 eventos adversos do grupo prednisolona como grave, ambos possivelmente relacionados ao tratamento. O único evento adverso com diferença significativa entre os grupos foi gripe (ciclosporina = 4; prednisolona = 0; p <0,05). Devido ao alto número de retiradas do estudo (ciclosporina = 5; prednisolona = 10) por exacerbações da doença, o estudo foi interrompido precocemente.	IMPORTANTE

a. algumas incertezas quanto à qualidade metodológica do estudo, devido à problemas na descrição dos desfechos de interesse pesquisa; b. Tamanho amostral pequeno.

6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os ECRs têm muitas falhas metodológicas, o que limita qualquer conclusão sobre a eficácia e segurança do medicamento. Além disso, o pequeno tamanho amostral dos estudos e a falta de padronização na medição dos desfechos aumenta a incerteza sobre os resultados encontrados. O medicamento parece ter eficácia semelhante quando comparado a corticoides e efeito superior quando comparado a placebo. Em relação aos efeitos indesejáveis da ciclosporina, em todos os estudos avaliados o número de eventos adversos foi superior no grupo tratado com o medicamento e grande parte do ECRs também reportaram alterações laboratoriais após o uso da ciclosporina. Dois ECRs relataram eventos adversos graves, como: dor abdominal; episódios únicos de dor de cabeça; parestesia; dor nas pernas e febre; rosto e pálpebras inchados; e dispneia.

Cabe ressaltar que, devido às evidências escassas, foram considerados elegíveis estudos que avaliassem quaisquer fármacos da classe dos corticoides ainda que não tenhamos disponibilidade de corticoides tópicos para dispensação no SUS. A certeza de evidências, por sua vez, foi *muito baixa* para a comparação com placebo e com dipropionato de betametasona, em todos os desfechos; enquanto para a comparação com prednisolona foi classificada como baixa, também para todos os desfechos.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

Sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), foram realizadas análises de custo-efetividades da ciclosporina, em comparação à prednisolona, no tratamento de pacientes com dermatite atópica grave e refratária à terapêutica habitual. Para isso, foram elaborados dois modelos, um de custo-utilidade no qual a efetividade foi avaliada utilizando-se anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e um de custo-efetividade no qual a efetividade foi avaliada utilizando-se dias sem surto. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde[48].

A intervenção avaliada é o tratamento com ciclosporina oral 2,7-4,0mg/kg por 6 semanas e o comparador foi a prednisolona oral 0,5-0,8mg/kg por 2 semanas. As doses utilizadas dos medicamentos foram as mesmas no estudo clínico publicado por Schmitt et al.[2]. A utilização da prednisolona como comparador foi justificada por essa ser utilizada na prática clínica e por estar disponível no componente básico da assistência farmacêutica. No entanto, entre os medicamentos habitualmente prescritos para o tratamento da dermatite atópica, que não os biológicos, apenas a ciclosporina é aprovada no Brasil para o tratamento da DA[28]. A própria prednisolona tem indicação apenas para outros tipos de dermatites (dermatite herpetiforme bolhosa, dermatite esfoliativa e dermatite seborreica grave).

Para a construção dos modelos, foi elaborada uma árvore de decisão considerando a probabilidade de resposta clínica e, quando se tem melhora clínica, a probabilidade de se ter ou não novos surtos da doença (**Figura 1**). Os desfechos utilizados foram:

- *Probabilidade de resposta clínica*

O desfecho utilizado para a construção da avaliação econômica foi a probabilidade de resposta clínica dos pacientes com os dois tratamentos. A resposta clínica foi definida como melhora relativa no índice SCORAD de pelo menos 50% em relação à linha de base (SCORAD50) sob tratamento ativo (2 semanas no grupo prednisolona e 6 semanas no grupo ciclosporina)[2]. No estudo publicado por Schmitt et al., foram encontrados que 65% de pacientes sob tratamento ativo com ciclosporina e 43% de pacientes sob tratamento ativo com prednisolona tiveram resposta clínica durante o tratamento ativo[2].

- *Probabilidade de novos surtos:*

Para os pacientes que responderam clinicamente aos tratamentos, foi considerada a probabilidade de não ter nenhum surto dentro de um acompanhamento de 12 semanas. O surto foi definido como ≥ 75% da linha de base SCORAD após resposta anterior[2]. Na avaliação em 12 semanas sem tratamento ativo, dos pacientes que tiveram resposta clínica, 45% dos que fizeram uso da ciclosporina e 89% dos que fizeram uso da prednisolona tiveram novos surtos da doença[2]. O tempo de recaída para os pacientes que apresentaram surto não foi descrito no estudo publicado por Schmitt et al.[2]. Foi utilizado o tempo de 6 semanas do tratamento até a primeira recaída o qual foi demonstrado, em outro estudo, que a maioria dos pacientes apresentam novos surtos após parar o tratamento[49].

- *Qualidade de vida*

A qualidade de vida de pacientes adultos com DA é afetada e impactada em relação à gravidade da doença[50-52]. Para a construção da análise de custo-utilidade, foram utilizados os dados de utilidade de uma análise publicada previamente[53]. Para pacientes com dermatite severa não respondentes foi utilizado uma utilidade de 0,535 e para os respondentes de 0,882[53].

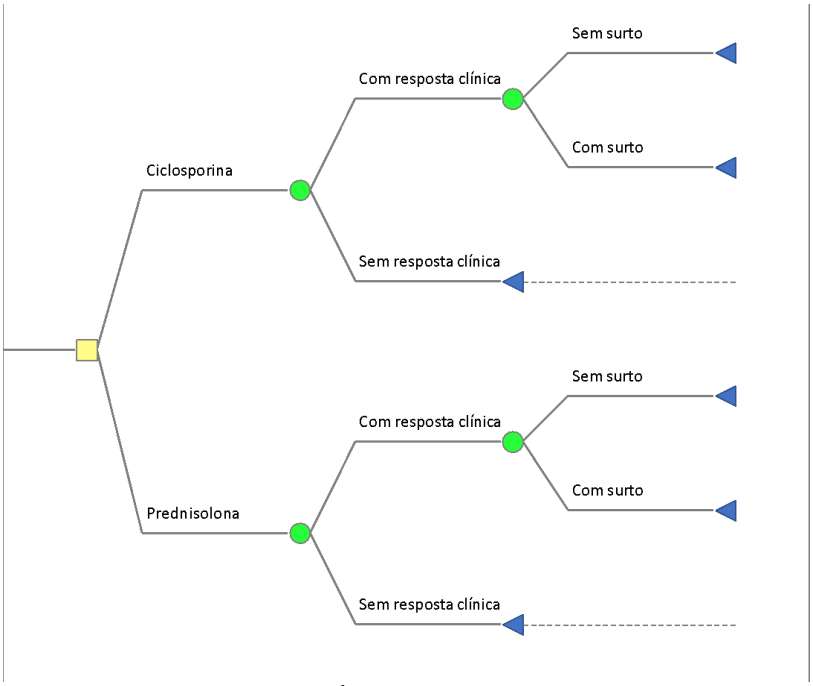

Figura 1. Árvore de decisão

Fonte: autoria própria.

As principais características das análises conduzidas estão descritas no **Quadro 13**.

Quadro 13. Características do modelo de análise de custo-efetividade da ciclosporina para o tratamento da dermatite atópica.

Objetivos	Avaliar se a ciclosporina para o tratamento da dermatite atópica, em comparação à prednisolona, é custo-efetiva sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Ciclosporina (2,7-4,0mg/kg)
População-alvo	Pacientes com dermatite atópica grave e refratária à terapêutica habitual
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Prednisolona (0,5-0,8mg/kg)
Horizonte temporal	Seis meses
Taxa de desconto	Não se aplica
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e dias sem surto
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R$)
Análise	Custo-utilidade e Custo-efetividade
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística

Baseado no estudo de Schmit e colaboradores[2], utilizou-se um horizonte temporal de seis meses. Justificou-se que, apesar do tempo médio da utilização da ciclosporina em pacientes adultos ser superior a um ano, há demonstrado

na literatura que alguns pacientes se beneficiam do tratamento a curto prazo[54-56]. Por esse motivo, foi simulada a resposta clínica dos pacientes que fizeram uso da ciclosporina em curto prazo. Além disso, não foram encontrados estudos que comparassem o uso a longo prazo da ciclosporina a placebo e a outras tecnologias disponíveis no SUS para o tratamento da dermatite atópica.

Apenas os custos diretos foram considerados no modelo, sendo os custos de tratamento com as terapias selecionadas e custo do surto. Os custos indiretos não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas Diretrizes para elaboração de avaliações econômicas em saúde publicadas pelo Ministério da Saúde[48].

Para o cálculo do custo de tratamento, foi utilizada a média da dose proposta no estudo publicado por Schmitt et al. de 2,7 a 4 mg/kg de Ciclosporina por 6 semanas e, para o comparador, a dose de 0,5-0,8mg/kg de Prednisolona por 2 semanas[2] (Tabela 1). Baseados nos dados do mesmo estudo, considerou-se a idade média de 30 anos e o peso médio da população brasileira nessa idade (68 kg), calculado a partir dos dados publicados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [57]. As informações sobre preços dos medicamentos foram retiradas no Banco de Preços em Saúde (BPS), o qual possui informações de compras de medicamentos e produtos para a saúde realizadas por instituições públicas e privadas. Na tabela 1, são apresentados os preços dos dois medicamentos por miligrama, considerando a média dos preços de compras dos últimos 18 meses de todas as apresentações da ciclosporina oral (cápsulas de 25 mg, 50 mg e 100 mg) e da prednisolona oral (comprimidos 5 mg, 20 mg e 40 mg) [38].

Tabela 1. Custos dos tratamentos

	Dose	Custo (mg)[1]	Custo do tratamento[2]	Fonte
Ciclosporina	2,7 a 4 mg/kg de Ciclosporina por 6 semanas	R$0,04	R$ 380,66	Schmitt[2], IBGE[57], BPS[38]
Prednisolona	0,5-0,8mg/kg de Prednisolona por 2 semanas	R$0,02	R$ 14,57	Schmitt[2], IBGE[57], BPS[38]

Notas: 1- média dos preços por miligrama - preços de compras de todas as apresentações da ciclosporina oral (cápsulas de 25 mg, 50 mg e 100 mg) e da prednisolona oral (comprimidos 5 mg, 20 mg e 40 mg) – Banco de Preços em Saúde (BPS) [38]; 2- considerando o peso médio da população brasileira com 30 anos de 68kg (IBGE) [57].

O custo do tratamento para os pacientes que não tiveram resposta clínica foi baseado nas proporções da utilização de medicamentos descritos em um estudo que avaliou o manejo da doença em pacientes adultos com DA atendidos em hospitais de referência no Brasil[54]. Os mesmos custos foram considerados para pacientes que tiveram surto dentro das 12 semanas.

Tabela 2. Custos dos tratamentos para pacientes que não tiveram resposta clínica ou, após resposta clínica, tiveram novos surtos.

	Proporção de utilização de tratamentos	Custo unitário da tecnologia	Custo semanal	Custo por proporção de utilização	Fonte
Fototerapia	4,30%	R$4,00	R$ 12,00	R$0,52	Arruda, 2021[54]; SIGTAP: 3 sessões semanais[18]
Anti-histamínicos orais	71,7%	R$0,09	R$0,64	R$0,46	Arruda, 2021[54]; Loratadina 10mg-Bula (1 compridos/dia)[29]; Guideline Europeu[58]; Média ponderada nos últimos 18 meses (BPS) [38]
Corticosteróide oral	8,6%	R$0,02	R$7,29	R$0,63	Arruda, 2021[54]; Prednisolona (0,5-0,8mg/kg) [2]; média ponderada nos últimos 18 meses (BPS)[38]
Antibióticos	3,2%	R$0,30	R$4,25	R$0,14	Arruda, 2021[54]; Cefalexina 500mg-Bula (1000 mg/dia)[59]; Guideline Europeu[58]; Média ponderada nos últimos 18 meses (BPS)[38]
Ciclosporina	12,8%	R$0,04	R$ 63,44	R$8,12	Arruda, 2021[54]; Ciclosporina (2,7-4,0mg/kg) [2]; média ponderada nos últimos 18 meses (BPS) [38]
Metotrexato	5,3%	R$0,80	R$4,82	R$0,26	Arruda, 2021[54]; Metotrexato 2,5 mg- 15 mg/semana (Goujon 2018)[56] off-label; média ponderada nos últimos 18 meses (BPS)[38]
Micofenolato de Mofetila	1,6%	R$4,99	R$ 139,78	R$2,24	Arruda, 2021[54]; Mofetila 500mg (2g/dia) – offlabel[22] - Guideline Europeu[58]; Média ponderada nos últimos 18 meses (BPS)[38]
Azatioprina	0,5%	R$0,01	R$ 12,44	R$0,06	Arruda, 2021[54]; Azatioprina 50 mg (1 mg/kg/dia - Bula)[60] - offlabel; Média ponderada nos últimos 18 meses (BPS)[38]
Custo total do tratamento (semana)				**R$ 12,41**	

Por se tratar de um modelo com horizonte temporal de 6 meses, nenhuma taxa de desconto de 5% foi aplicada no modelo nos dados de efetividade ou de custos.

Os parâmetros utilizados nos modelos estão descritos de forma resumida na tabela 3.

Tabela 3. Resumo dos parâmetros utilizados no modelo da ciclosporina para dermatite atópica.

Parâmetro	Utilizado no Modelo	Fonte
Análise econômica	Custo-efetividade Custo-utilidade	-
Perspectiva	Sistema Único de Saúde	-
Modelo econômico	Árvore de decisão	-
Horizonte temporal	6 meses	-
Ciclosporina		
Probabilidade de resposta clínica – tratamento ativo	0,48	Schmitt[2]
Probabilidade de novos surtos – sem tratamento ativo	0,36	Schmitt[2]
Idade média (anos)	30	Schmitt[2]
Peso (kg)	68	IBGE[57]

Prednisolona		
Probabilidade de resposta clínica – tratamento ativo	0,35	Schmitt[2]
Probabilidade de novos surtos – sem tratamento ativo	0,59	Schmitt[2]
Idade média	30	Schmitt[2]
Peso	68	IBGE[57]
Parâmetros de utilidade		
Utilidade de pacientes com dermatite atópica – não respondentes	0,540	Zimmerman[53]
Utilidade de pacientes com dermatite atópica – respondentes	0,882	Zimmerman[53]
Custos		
Ciclosporina (mg)	R$0,04	BPS[38]
Prednisolona (mg)	R$0,02	BPS[38]
Sem resposta clínica/Surto (semana)	R$12,41	Tabela 2

Como resultados, foram encontradas razões de custo-utilidade incremental (RCEI) do tratamento da dermatite atópica com ciclosporina em comparação à prednisolona de R$ 12.315,23 por AVAQ de R$19,62 por dias sem surtos (Tabela 4).

Tabela 4. Resultados de custo-utilidade e de custo efetividade para o caso base.

Análise	Estratégia	Custos	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI
Custo-utilidade	Ciclosporina	R$471,29	0,32038	0,03	R$ 12.315,23/AVAQ
	Prednisolona	R$126,78	0,29240		
Custo-efetividade	Ciclosporina	R$471,29	52,9	17,56	R$ 19,62/dias sem surto
	Prednisolona	R$126,78	35,4		

AVAQ: anos de vida ajustados para qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Foi realizada análise de sensibilidade determinística, na qual um único parâmetro por vez é variado com base em seu valor no cenário base, mantendo-se os demais parâmetros constantes. Os parâmetros utilizados nas análises estão descritos na **Tabela 5.**

Tabela 5. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade.

Parâmetro	Mínimo	Máximo	Fonte
Proporção com resposta - Ciclosporina A	0,40	0,51	Mínimo: suposição; Máximo: 71% dos pacientes com Redução SCORAD >=50% em 24 semanas[56].
Proporção com resposta - Predinisolona	0,31	0,38	Mínimo: nenhuma melhora clínica[44]. Máximo: Suposição
Proporção de recidiva - Ciclosporina	0,33	0,40	Suposição
Proporção de recidiva - Predinisolona	0,53	0,65	Suposição
Peso médio da população (kg)	15	69	Mínimo: peso médio 1-4 anos; Máximo: peso médio 60 a 64 anos
Utilidade Dermatite atópica - Não respondentes	0,430	0,640	Zimermman[53]
Utilidade Dermatite atópica – Respondentes	0,780	0,990	Zimermman[53]

Custo da Ciclosporina	R$0,03	R$0,08	Mínimo: Menor preço do BPS; Máximo: PMVG0% (apresentação de maior preço)
Custo da Prednisolona	R$0,01	R$0,09	Mínimo: Menor preço do BPS; Máximo: PMVG0% (apresentação de maior preço)
Dose da ciclosporina	113,4	210,0	Mínimo: cálculo com a dose de 2,7 mg/kg/dia e Máximo: bula de 5 mg/kg/dia
Dose da Prednisolona	7,0	11,20	Mínimo: cálculo com a dose de 0,5 mg/kg/dia e Máximo: considerou a bula de 0,8 mg/kg/dia
Custo da recidiva por semana	8,12	14,27	Mínimo: custo apenas da ciclosporina. Máximo: suposição
Tempo de recaída (semanas)	0	12	Mínimo: recaída na primeira semana sem tratamento; Máximo: recaída na última semana de avaliação

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais impactaram o resultado tanto da análise de custo-utilidade quanto da custo-efetividade foram a proporção de pacientes que têm resposta clínica no tratamento com a ciclosporina, o custo da ciclosporina e o peso médio da população (Tabelas 5 e 6; Figuras 2 e 3).

Tabela 6. Resultados da análise de sensibilidade determinística – Custo-utilidade.

Parâmetro	Mínimo	Máximo
Proporção com resposta - Ciclosporina	R$96.071,94	R$ 10.806,12
Proporção com resposta - Prednisolona	R$11.055,05	R$ 13.477,00
Proporção de recidiva por mês - Ciclosporina	R$11.079,05	R$ 13.848,96
Proporção de recidiva por mês- Prednisolona	R$14.181,68	R$ 10.871,63
Peso médio da população	R$2.115,64	R$ 12.507,68
Utilidade Dermatite atópica - Não respondentes	R$9.454,39	R$ 17.658,62
Utilidade Dermatite atópica – Respondentes	R$17.442,39	R$9.392,06
Custo da Ciclosporina (por mg)	R$10.274,15	R$ 27.436,90
Custo da Prednisolona	R$12.534,48	R$ 10.911,75
Dose da ciclosporina	R$9.675,02	R$ 19.017,31
Dose da Prednisolona	R$12.435,46	R$ 12.195,01
Custo da recidiva por semana	R$12.581,74	R$ 12.199,58

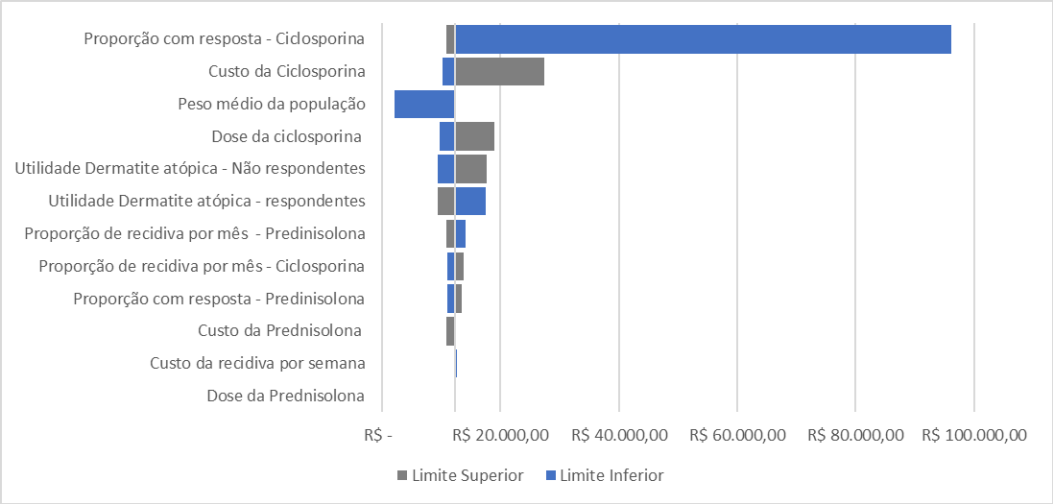

Figura 2. Resultado da Análise de sensibilidade determinística – custo-utilidade

Tabela 7. Resultados da análise de sensibilidade determinística – Custo-efetividade

Parâmetro	Mínimo	Máximo
Proporção com resposta - ciclosporina	R$ 39,66	R$16,13
Proporção com resposta - predinisolona	R$ 15,79	R$24,02
Proporção de recidiva - ciclosporina	R$ 18,77	R$20,54
Proporção de recidiva - prednisolona	R$ 20,72	R$18,61
Peso médio da população	R$ 3,37	R$19,92
Custo da ciclosporina	R$ 16,36	R$43,70
Custo da prednisolona	R$ 19,97	R$17,38
Dose da ciclosporina	R$ 15,41	R$30,29
Dose da prednisolona	R$ 19,81	R$19,42
Custo da recidiva por semana	R$ 20,04	R$19,43
Tempo de recaída	R$ 18,19	R$21,28

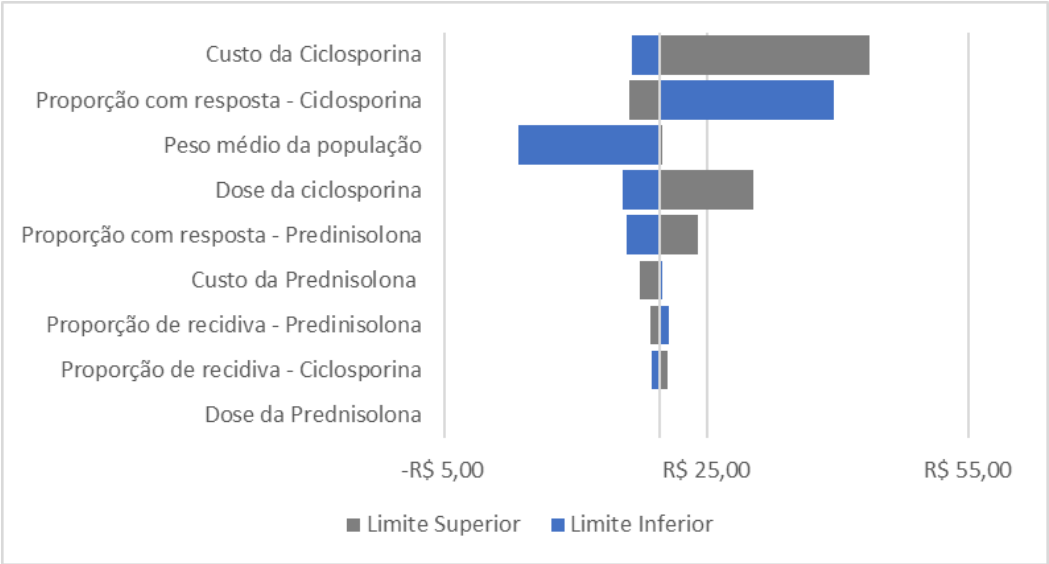

Figura 3. Resultado da Análise de sensibilidade determinística – custo-efetividade

Há clara limitação das evidências científicas utilizadas nos modelos, uma vez que a probabilidade de resposta clínica e da recidiva da doença estão baseadas em apenas um estudo clínico[2]. A análise realizada foi limitada não só pelos dados disponíveis na literatura, mas pela escolha do comparador. Não há nenhuma tecnologia disponível para o tratamento da dermatite atópica no SUS e, quando disponível como a prednisolona, o seu uso é off label para a doença. Outra limitação é a avaliação em um horizonte temporal inferior ao praticado na clínica - em um estudo brasileiro é demonstrado que, em média, pacientes adultos com dermatite atópica utilizam a ciclosporina por 13 meses[54]. Apesar disso, ressalta-se que o tratamento com a ciclosporina é de baixo custo e um dos tratamentos sistêmicos mais utilizados para a DA[28, 54].

7.2 Impacto orçamentário

Foi realizada uma análise para simular o impacto orçamentário da incorporação da ciclosporina para o tratamento da dermatite atópica no Sistema Único de Saúde (SUS). Adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde, e um horizonte temporal de 5 anos (2022-2026)[48]. No quadro 14, estão descritas as principais características dessa análise.

Quadro 14. Características da análise de impacto orçamentário

Antecedentes e objetivos	Avaliar o impacto orçamentário da incorporação da ciclosporina para o tratamento da dermatite atópica, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Ciclosporina (2,7 - 4,0 mg/kg)
População-alvo	Pacientes com dermatite atópica severa
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Não se aplica
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R$)
Análise	Impacto orçamentário
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística

Adotou-se uma perspectiva epidemiológica para a determinação da população elegível ao tratamento com a ciclosporina. Foram usados dados de prevalência por faixa etária e sexo da DA no Brasil publicados pela *healthdata* do *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME), um centro independente de pesquisa em saúde global da Universidade de Washington[61]. As taxas de prevalência foram aplicadas na projeção da população brasileira entre os anos de 2022 e 2026 feitas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [57]. Os dados utilizados estão na tabela 8.

Pelo "Guia prático de atualização em dermatite atópica - Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria", a imunossupressão sistêmica é recurso adotado em pacientes com DA grave e refratária à terapêutica habitual[28]. Por esse motivo, foi considerada apenas a proporção dos pacientes com DA severa para o cálculo de pacientes elegíveis ao tratamento. Entre adultos, a população elegível foi calculada a partir de 48% dos pacientes com DA severa[54]. Esse dado foi considerado conservador, uma vez que provém de hospitais brasileiros e representa uma proporção maior do que aqueles encontrados em outros estudos brasileiros ou realizados em outros países[62-65]. Entre crianças e adolescentes, foram observadas proporções da forma severa no Brasil de 6,1%, 7,4% e 8,2% para pacientes entre 6 meses a <6 anos, 6 anos a <12 anos e 12 anos a 18 anos, respectivamente[15].

Tabela 8. Dados utilizados para a estimativa da população elegível

Faixa etária	Prevalência[1]	Projeção da população brasileira[2]					Peso (kg)[3]
		2022	2023	2024	2025	2026	
Masc_28/364d	0,019	1.482.939	1.469.396	1.455.357	1.440.908	1.426.287	8,1
Fem_28/364d	0,025	1.414.600	1.401.615	1.388.158	1.374.314	1.360.316	7,5
Masc_1/4	0,054	6.026.447	5.985.768	5.940.321	5.890.456	5.836.719	15
Fem_1/4	0,069	5.751.537	5.712.276	5.668.519	5.620.556	5.568.934	14
Masc_5/9	0,049	7.516.076	7.550.810	7.556.858	7.522.618	7.509.351	25,3
Fem_5/9	0,063	7.179.697	7.211.861	7.216.770	7.183.323	7.169.960	25
Masc_10/14	0,030	7.449.226	7.422.072	7.425.264	7.481.411	7.502.112	42
Fem_10/14	0,039	7.126.965	7.098.900	7.100.083	7.152.115	7.170.599	43
Masc_15/19	0,02	7.807.878	7.717.747	7.632.793	7.531.320	7.453.057	62,28
Fem_15/19	0,024	7.511.038	7.419.176	7.332.931	7.231.549	7.152.834	54,32
Masc_20/24	0,015	8.475.014	8.288.587	8.111.918	7.971.317	7.843.582	69,4
Fem_20/24	0,018	8.251.703	8.058.974	7.877.885	7.732.483	7.601.342	57,8
Masc_25/29	0,013	8.563.553	8.624.538	8.651.626	8.621.118	8.544.666	72,7
Fem_25/29	0,015	8.528.874	8.557.655	8.554.527	8.498.854	8.401.581	60,5
Masc_30/34	0,012	8.464.499	8.421.615	8.394.693	8.393.527	8.417.664	74,2
Fem_30/34	0,014	8.579.691	8.529.636	8.492.259	8.474.016	8.475.221	62
Masc_35/39	0,011	8.440.996	8.451.369	8.446.055	8.430.688	8.404.634	74,6
Fem_35/39	0,013	8.720.848	8.701.247	8.669.057	8.632.896	8.591.073	63,8
Masc_40/44	0,011	7.888.496	8.022.898	8.135.221	8.222.214	8.283.430	74,6
Fem_40/44	0,013	8.331.214	8.455.331	8.552.992	8.620.632	8.657.882	63,8
Masc_45/49	0,011	6.876.531	7.061.277	7.246.407	7.419.108	7.580.798	74,6
Fem_45/49	0,013	7.392.473	7.583.125	7.771.526	7.944.063	8.102.291	65,1
Masc_50/54	0,011	6.156.429	6.207.294	6.278.778	6.383.077	6.516.900	74,6
Fem_50/54	0,013	6.705.438	6.767.236	6.849.760	6.963.705	7.106.337	65,1
Masc_55/59	0,012	5.523.994	5.622.071	5.709.488	5.785.731	5.851.268	73,1
Fem_55/59	0,014	6.168.619	6.261.809	6.346.002	6.423.020	6.492.695	65,3
Masc_60/64	0,012	4.618.536	4.748.149	4.871.821	4.988.027	5.097.383	73,1
Fem_60/64	0,015	5.338.620	5.485.311	5.622.167	5.746.464	5.859.310	65,3
Masc_65/69	0,013	3.588.535	3.718.492	3.848.844	3.978.090	4.106.032	70,3

Faixa etária	Prevalência[1]	Projeção da população brasileira[2]					Peso (kg)[3]
		2022	2023	2024	2025	2026	
Fem_65/69	0,015	4.314.753	4.467.342	4.619.567	4.770.537	4.919.734	63,4
Masc_70/74	0,013	2.600.243	2.701.380	2.806.006	2.915.566	3.028.989	70,3
Fem_70/74	0,016	3.275.848	3.409.374	3.545.763	3.685.934	3.828.611	63,4
Masc_75/79	0,014	1.688.895	1.774.682	1.862.608	1.949.716	2.036.732	66,8
Fem_75/79	0,016	2.270.175	2.387.224	2.508.065	2.628.645	2.749.655	59,2
Masc_80/84	0,014	1.012.641	1.042.996	1.079.956	1.126.100	1.180.178	66,8
Fem_80/84	0,017	1.501.065	1.544.334	1.597.295	1.664.180	1.743.331	59,2
Masc_85/89	0,014	519.178	546.326	572.074	595.279	617.114	66,8
Fem_85/89	0,017	866.553	910.910	953.385	992.126	1.028.467	59,2
Masc_90/94	0,014	290.381	304.062	318.955	335.033	352.599	66,8
Fem_90/94	0,016	608.342	639.404	672.708	708.377	746.862	59,2

Notas: 1. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Healthdata - prevalência da dermatite atópica no Brasil por faixa etária e sexo [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 22]. Available from: https://vizhub.healthdata.org/epi/. 2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060 [Internet]. 2020 [cited 2022 May 25]. Available from: https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados. 3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões [Internet]. 2010 [cited 2022 May 30]. Available from: https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645.

Considerou-se apenas o custo do tratamento com a ciclosporina para a condução da análise de impacto orçamentário. Como não há tratamento específico para a doença, desconsiderou-se qualquer cenário atual de gastos com a DA. Além disso, parte dos pacientes fazem uso concomitante de diferentes tipos de tratamentos[54].

Para o cálculo do custo de tratamento, foi utilizada a média da dose proposta em bula de 3,0 a 5,0 mg/kg de Ciclosporina por 12 semanas[29]. Considerou-se, para cada faixa etária, as medianas de peso de crianças, adolescentes e adultos publicadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [38] (Tabela 1).

As informações sobre preços dos medicamentos foram retiradas no Banco de Preços em Saúde (BPS), o qual possui informações sobre compras de medicamentos e produtos para a saúde realizadas por instituições públicas e privadas[38]. A média dos preços de compras dos últimos 18 meses de todas as apresentações da ciclosporina oral (cápsulas de 25 mg, 50 mg e 100 mg) é de R$0,04/mg.

Considerou-se como participação de mercado, para o primeiro ano, a frequência de utilização do medicamento de 7,1% entre crianças de até 4 anos, 10% entre 5 e 19 anos e 24% para pessoas acima de 20 anos[54, 66]. Com a incorporação da ciclosporina para DA, espera-se um pequeno aumento gradual na participação de mercado nos anos subsequentes. Sendo assim, considerou-se para 2023 a participação de 9%, 12% e 26%, para 2024 11%, 14% e 28%; para 2025 13%, 16% e 30%; para 2026 15%, 18% e 32% para a população de até 4 anos, entre 5 e 19 anos e acima de 20 anos, respectivamente. Outras proporções foram consideradas na análise de sensibilidade.

Como resultados obtidos, estimou-se que mais de 4 milhões de pessoas possuam dermatite atópica no Brasil e que mais de 1 milhão apresenta a forma severa da doença (Tabela 9). Considerando a frequência de utilização do medicamento, estima-se que entre 255 e 359 mil pessoas por ano possam fazer uso da ciclosporina entre 2022 e 2026.

Tabela 9. Estimativa do número de pessoas com dermatite atópica elegíveis para o tratamento com ciclosporina.

	2022	2023	2024	2025	2026
Total com Dermatite no Brasil					
<5 anos	785.825	780.337	774.261	767.638	760.547
5 a <15 anos	1.322.037	1.323.856	1.324.604	1.324.532	1.324.382
15 a <20 anos	328.615	324.697	321.013	316.652	313.276
20 a <60 anos	1.617.190	1.622.240	1.626.390	1.630.124	1.632.952
≥60 anos	468.552	485.794	503.257	520.839	538.545
Total	**4.522.219**	**4.536.925**	**4.549.525**	**4.559.786**	**4.569.702**
Dermatite severa no Brasil					
<5 anos	47.935	47.601	47.230	46.826	46.393
5 a <15 anos	87.163	87.249	87.296	87.340	87.349
15 a <20 anos	26.946	26.625	26.323	25.965	25.689
20 a <60 anos	776.251	778.675	780.667	782.460	783.817
≥60 anos	224.905	233.181	241.564	250.003	258.502
Total	**1.163.201**	**1.173.331**	**1.183.080**	**1.192.594**	**1.201.749**
Utilização da ciclosporina					
<5 anos	3.403	4.332	5.243	6.134	7.005
5 a <15 anos	8.716	10.018	11.318	12.625	13.927
15 a <20 anos	2.695	3.195	3.685	4.154	4.624
20 a <60 anos	186.300	202.456	218.587	234.738	250.821
≥60 anos	53.977	60.627	67.638	75.001	82.720
Total	**255.092**	**280.628**	**306.470**	**332.653**	**359.098**

O modelo mostrou um impacto orçamentário de R$ 221,5 milhões no primeiro ano, atingindo R$ 1,3 bilhão em cinco anos (Tabela 10; Figura 4).

Tabela 10. Impacto orçamentário da incorporação da ciclosporina para dermatite atópica

	2022	2023	2024	2025	2026
<5 anos	R$638.082,64	R$812.183,53	R$983.041,05	R$1.150.306,01	R$1.313.725,17
5 a <15 anos	R$3.814.228,46	R$4.423.914,82	R$5.036.352,92	R$5.661.470,63	R$6.279.866,55
15 a <20 anos	R$2.086.170,35	R$2.473.621,66	R$2.853.209,31	R$3.216.569,59	R$3.580.119,48
20 a <60 anos	R$ 167.673.797,08	R$ 182.299.341,67	R$ 196.914.651,94	R$ 211.553.750,96	R$ 226.141.838,47
≥60 anos	R$47.363.937,77	R$53.186.837,13	R$59.321.406,06	R$65.759.599,64	R$72.504.430,58
Total	**R$ 221.576.216,31**	**R$ 243.195.898,81**	**R$ 265.108.661,27**	**R$ 287.341.696,82**	**R$ 309.819.980,24**
Total em cinco anos					**R$ 1.327.042.453,46**

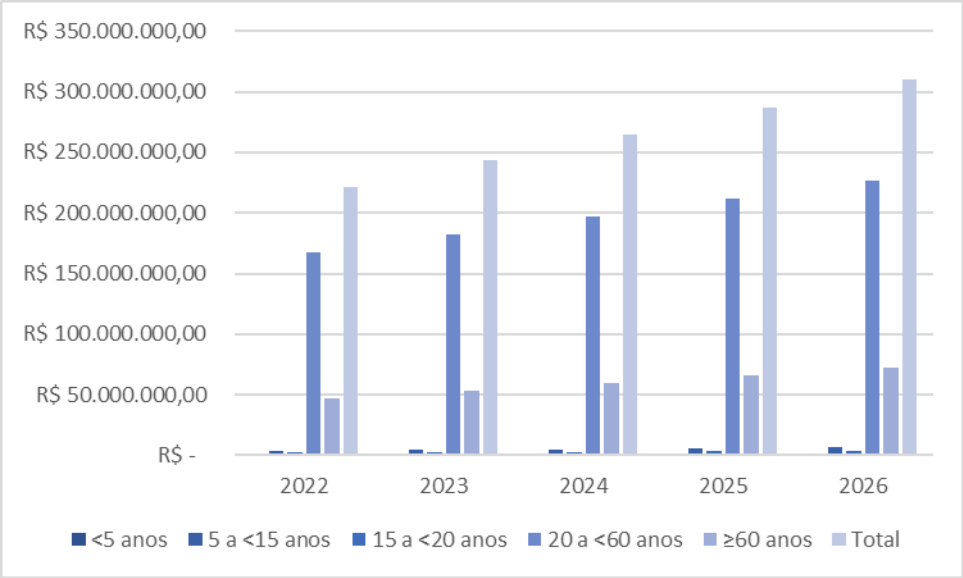

Figura 4. Representação do impacto orçamentário da incorporação da ciclosporina no tratamento da dermatite atópica no SUS.

Foi realizada análise de sensibilidade determinística, na qual um único parâmetro por vez é variado com base em seu valor no cenário base, mantendo-se os demais parâmetros constantes.

As variações dos parâmetros foram baseadas na literatura e, quando não encontradas, adotaram-se pressupostos. Na tabela 11, estão descritos os dados para a análise de sensibilidade.

Tabela 11. Parâmetros mínimos e máximos para a análise de sensibilidade

Parâmetro	Mínimo	Máximo	Fonte
Proporção de adultos com dermatite grave)	30,0%	51,6%	Inferior: Classificação de Severo[4] Superior: Severo e muito severo utilizando o IGA[54]
Proporção de crianças com dermatite grave - 6 meses a <6 anos	4,2%	7,0%	Mínimo: Proporção de crianças com dermatite grave (PtGA) [15]; Superior suposição
Proporção de crianças com dermatite grave - 6 anos a <12 anos	4,1%	8,5%	Mínimo: Proporção de crianças com dermatite grave (PtGA) [15]; Superior: suposição
Proporção de crianças com dermatite grave - 12 anos a 18 anos	5,9%	9,4%	Mínimo: Proporção de crianças com dermatite grave (PtGA) [15]; Superior: suposição
Proporção de utilização da ciclosporina - ≤ 4 anos	6%	30%	Mínimo/Máximo: suposição
Proporção de utilização da ciclosporina - 5 a 19 anos	9%	30%	Mínimo/Máximo: suposição

Proporção de utilização da ciclosporina - ≥ 20 anos	17%	50%	Inferior: proporção de pacientes que fizeram uso de ciclosporina em uma coorte americana[67]; Superior: suposição
Tempo de uso da ciclosporina	6	12	Mínimo: Schmit, 2003[2]; Máximo: Média de utilização da ciclosporina: 13,2 meses[54]
Custo da ciclosporina	R$ 0,03	R$ 0,08	Inferior: Menor preço no BPS; Superior: média PMVG0%
Prevalência da DA Masc_28/364d	0,018	0,021	IC95%[61]
Prevalência da DA Fem_28/364d	0,023	0,026	IC95%[61]
Prevalência da DA Masc_1/4	0,050	0,059	IC95%[61]
Prevalência da DA Fem_1/4	0,063	0,075	IC95%[61]
Prevalência da DA Masc_5/9	0,045	0,053	IC95%[61]
Prevalência da DA Fem_5/9	0,058	0,069	IC95%[61]
Prevalência da DA Masc_10/14	0,027	0,033	IC95%[61]
Prevalência da DA Fem_10/14	0,035	0,042	IC95%[61]
Prevalência da DA Masc_15/19	0,02	0,02	IC95%[61]
Prevalência da DA Fem_15/19	0,022	0,027	IC95%[61]
Prevalência da DA Masc_20/24	0,013	0,016	IC95%[61]
Prevalência da DA Fem_20/24	0,017	0,020	IC95%[61]
Prevalência da DA Masc_25/29	0,011	0,014	IC95%[61]
Prevalência da DA Fem_25/29	0,014	0,017	IC95%[61]
Prevalência da DA Masc_30/34	0,011	0,013	IC95%[61]
Prevalência da DA Fem_30/34	0,013	0,016	IC95%[61]
Prevalência da DA Masc_35/39	0,010	0,012	IC95%[61]
Prevalência da DA Fem_35/39	0,012	0,015	IC95%[61]
Prevalência da DA Masc_40/44	0,010	0,012	IC95%[61]
Prevalência da DA Fem_40/44	0,012	0,014	IC95%[61]
Prevalência da DA Masc_45/49	0,010	0,012	IC95%[61]
Prevalência da DA Fem_45/49	0,011	0,014	IC95%[61]
Prevalência da DA Masc_50/54	0,010	0,012	IC95%[61]
Prevalência da DA Fem_50/54	0,012	0,014	IC95%[61]
Prevalência da DA Masc_55/59	0,011	0,013	IC95%[61]

Prevalência da DA Fem_55/59	0,013	0,015	IC95%[61]
Prevalência da DA Masc_60/64	0,011	0,013	IC95%[61]
Prevalência da DA Fem_60/64	0,013	0,016	IC95%[61]
Prevalência da DA Masc_65/69	0,012	0,014	IC95%[61]
Prevalência da DA Fem_65/69	0,014	0,017	IC95%[61]
Prevalência da DA Masc_70/74	0,012	0,015	IC95%[61]
Prevalência da DA Fem_70/74	0,014	0,017	IC95%[61]
Prevalência da DA Masc_75/79	0,012	0,015	IC95%[61]
Prevalência da DA Fem_75/79	0,015	0,018	IC95%[61]
Prevalência da DA Masc_80/84	0,013	0,015	IC95%[61]
Prevalência da DA Fem_80/84	0,015	0,018	IC95%[61]
Prevalência da DA Masc_85/89	0,013	0,016	IC95%[61]
Prevalência da DA Fem_85/89	0,015	0,019	IC95%[61]
Prevalência da DA Masc_90/94	0,013	0,015	IC95%[61]
Prevalência da DA Fem_90/94	0,015	0,018	IC95%[61]

Notas: DA: dermatite atópica; Fem: feminino; Masc: masculino; IGA: Investigator Global Assessment scale; PtGA: Patient Global Assessment

A análise de sensibilidade demonstrou que variação entre R$568 milhões e R$5,7 bilhões do impacto orçamentário em 5 anos com a incorporação da ciclosporina para dermatite atópica (Tabela 12; Figura 5).

Tabela 12. Resultado da análise de sensibilidade – incorporação da ciclosporina para dermatite atópica no SUS.

Parâmetro	Mínimo	Máximo
Proporção de adultos com dermatite grave	R$846.022.606,72	R$1.423.246.422,81
Proporção de crianças com dermatite grave - 6 meses a <6 anos	R$1.322.299.975,28	R$1.329.288.890,50
Proporção de crianças com dermatite grave - 6 anos a <12 anos	R$1.320.403.513,12	R$1.329.255.433,58
Proporção de crianças com dermatite grave - 12 anos a 18 anos	R$1.323.056.808,60	R$1.329.121.920,35
Proporção de utilização da ciclosporina - ≤ 4 anos	R$1.324.800.086,71	R$1.335.419.973,30
Proporção de utilização da ciclosporina - 5 a 19 anos	R$1.313.967.446,55	R$1.375.451.985,85
Proporção de utilização da ciclosporina - ≥ 20 anos	R$821.984.944,77	R$2.331.564.281,60
Tempo de uso da ciclosporina	R$663.521.226,73	R$5.750.517.298,34
Custo ciclosporina	R$1.000.635.238,62	R$2.668.360.636,33
Prevalência da dermatite atópica	R$1.204.352.988,58	R$1.453.034.816,38

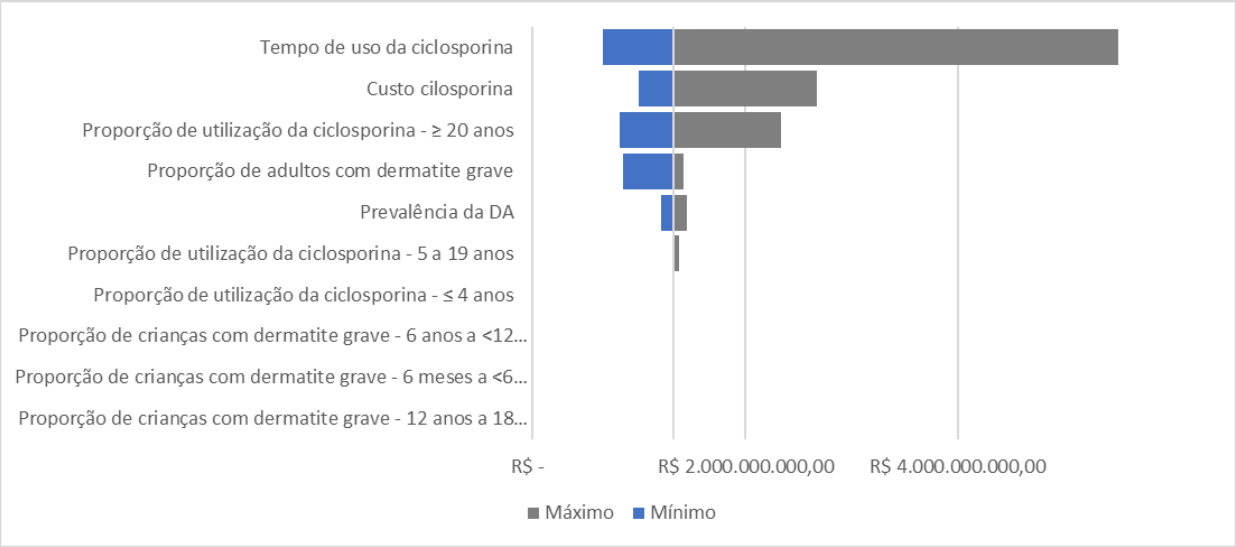

Figura 5. Gráfico de tornado – resultado da análise de sensibilidade

Apesar do tratamento da ciclosporina ser de baixo custo, estima-se que o impacto da sua incorporação seja de R$ 221,5 milhões no primeiro ano e cerca de R$ 1,3 bilhão em cinco anos. Isso porque a DA é uma doença de alta prevalência na população e a estimativa da população elegível é de 255 a 359 mil pessoas. Mesmo o medicamento não estando disponível no SUS, é demonstrada a sua utilização na prática clínica[28, 54]. Além disso, a imunossupressão sistêmica é recurso adotado em pacientes com DA grave e refratária à terapêutica habitual[5] e não há alternativas disponíveis para o tratamento desses pacientes no SUS.

8. ACEITABILIDADE

Os estudos deste parecer que avaliaram a opinião dos pacientes em relação à tolerabilidade e preferência de tratamento mostraram que a ciclosporina seria bem aceita. Embora um dos ECRs tenha sido interrompido devido a desistências motivadas por eventos adversos. Assim, o uso da ciclosporina seria aceitável apenas para casos de maior gravidade, quando a relação de eficácia e segurança poderia ser maior[1, 43, 44].

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Até o momento, entre os imunossupressores habitualmente prescritos para o tratamento da DA, apenas a ciclosporina é aprovada no Brasil[28]. A ciclosporina também está incluída na lista da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) sob a forma farmacêutica de cápsulas nas apresentações de 10, 25, 50 e 100 mg, solução oral

100mg/mL e solução injetável de 50mg, como parte do componente especializado da assistência farmacêutica para uso hospitalar[68].

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave. A busca foi realizada no dia 22 de junho de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

I. ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | **Atopic Dermatitis** | Phase 3, 4; e

II. Cortellis: Current Development Status (Indication (**Atopic dermatitis**) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **sete** tecnologias para compor o esquema terapêutico da dermatite atópica (Quadro 15).

Quadro 15. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes portadores de dermatite atópica.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a população em análise
Abrocitinibe	Inibidor de Jak-1	Oral	Fase 3	**Anvisa:** sem registro **EMA:** registrado (2021) **FDA:** registrado (2022)
Ivarmacitinibe	Inibidor de Jak-1	Oral	Fase 3	**Anvisa, EMA e FDA:** sem registro
Lebriquizumabe	Antagonista de IL-13	Subcutânea	Fase 3	**Anvisa, EMA e FDA:** sem registro
Nemolizumabe	Modulador de IL-31	Oral	Fase 3	**Anvisa, EMA e FDA:** sem registro
Rocatinlimabe	Inibidor de ligante OX40	Subcutânea Intravenosa	Fase 3	**Anvisa, EMA e FDA:** sem registro

Traloquinumabe	Antagonista de IL-13	Subcutânea Intravenosa	Fase 3	**Anvisa:** sem registro **EMA:** registrado (2021) **FDA:** registrado (2022)
Upadacitinibe	Inibidor de Jak-1	Oral	Fase 3	**Anvisa e FDA:** registrado (2022) **EMA:** registrado (2021)

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. Atualizado em: 24/6/2022. Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European *Medicines* Agency; FDA – U.S. *Food* and Drug Administration.

O abrocitinibe é uma pequena molécula oral que inibe seletivamente a Janus quinase (JAK) 1. No FDA, o medicamento está indicado para o tratamento de adultos com dermatite atópica refratária moderada a grave cuja doença não é adequadamente controlada com outros medicamentos sistêmicos, incluindo biológicos, ou quando o uso dessas terapias é desaconselhável. Na EMA, o medicamento é indicado para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave em adultos candidatos à terapia sistêmica. No Japão, o medicamento é indicado para o tratamento da dermatite atópica em pacientes adultos e pediátricos com 12 anos ou mais que não estão bem controlados com a terapia padrão[69-72].

O rocatinlimabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano anti-OX40 imunomodulador, primeiro da classe, que está em fase de pesquisa clínica para o potencial tratamento de doenças autoimunes, incluindo a dermatite atópica[69]. O estudo clínico NCT05398445 iniciou em maio de 2022 e está em fase de recrutamento[73].

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) está avaliando os medicamentos abrocitinibe, traloquinumabe e upadacitinibe para dermatite atópica, a previsão de publicação de uma recomendação final é para 17 de outubro de 2022[74].

A *Canada's Drug and Health Technology Agency* (CADTH) está avaliando o abrocitinibe e já avaliou o traloquinumabe e upadacitinibe. O primeiro teve recomendação desfavorável, e o upadacitinibe está recomendado para tratar pacientes que receberam tratamento prévio e são refratários, inelegíveis ou não podem tolerar a dose mais alta tolerada de tratamentos tópicos para dermatite atópica combinada com fototerapia (quando disponível) e um tratamento sistêmico utilizando metotrexato, ciclosporina, micofenolato mofetila ou azatioprina[75-77].

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta a chamada pública de nº 20/2022 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente durante o período de 12 a 22 de maio de 2022 e 10 pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para trazer um relato da experiência foi feita a partir de sorteio em plataforma on-line, gravado e enviado a todos os inscritos. Apenas a suplente participou do processo preparatório.

Durante a reunião, a participante apresentou sua experiência com outra doença dermatológica e não trouxe comentários sobre a dermatite atópica.

12. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O *Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud* (CENETEC) recomenda, em casos de DA refratária ou severa, o uso de ciclosporina em uma dose inicial de 5mg/kg/dia dividida em duas doses únicas ou, de maneira alternativa, iniciar o tratamento com uma dose inicial de 3mg/kg/dia e gradativamente aumentá-la a 5mg/kg/dia ou até atingir uma melhora clínica significativa[78].

A *European Academy of Dermatology and Venereology* (EADV) possui uma diretriz baseada em consenso, publicada em 2018, que fornece recomendações para o tratamento de DA em adultos e crianças. As orientações foram fundamentadas na diretriz nacional baseada em evidências da Alemanha, desenvolvida pelo *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG) e estão em conformidade com o documento de posicionamento da *European Task Force of Atopic Dermatitis* (ETFAD). A diretriz da EADV recomenda que a ciclosporina seja utilizada em adultos apenas em casos crônicos e severos de DA e em crianças e adolescentes refratários ou que apresentam um prognóstico grave. Também é sugerido que o tratamento não ultrapasse um período de 2 anos de regime contínuo, ainda que alguns pacientes apresentem tolerância em regimes mais longos com redução de dose, devido ao risco de efeitos adversos de longo prazo, como hipertensão e nefrotoxicidade - sendo recomendado um intervalo de três a seis meses durante tratamentos prolongados[58, 79].

Em relação à dosagem de ciclosporina em adultos, a diretriz da EADV preconiza uma administração inicial de 150 mg/dia, uma vez que esse regime demonstrou uma menor incidência de aumento dos níveis séricos de creatinina. Para um resultado inicial relevante, é recomendada uma dose de 5mg/kg/dia, dividida em duas doses únicas, e uma redução de dose de 0,5 – 0,1mg/kg/dia a cada duas semanas, no momento em que a eficácia clínica é alcançada. Em pacientes pediátricos, apesar do tratamento em regime contínuo apresentar resultados significativamente melhores, a terapia intermitente é considerada suficiente em alguns casos. Deste modo, é recomendado que o regime terapêutico em crianças seja individualizado, visando especialmente uma dose cumulativa de ciclosporina mais baixa. Adicionalmente, o documento não recomenda o tratamento de ciclosporina com fototerapia, devido ao tratamento farmacológico induzir um número significativamente maior de dias de remissão, em comparação a terapia ultravioleta (UV)[58, 79].

Foi realizada consulta em website de outras agências de avaliação de tecnologias em saúde: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), *Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud* (IETS), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *The*

Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) e *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC), mas não foram identificadas diretrizes clínicas sobre o manejo da DA. Na agência CADTH, a ciclosporina não possui indicação para o tratamento de DA. Entretanto, a agência relata outros medicamentos que possuem recomendações para o tratamento da doença, como dupilumabe, crisaborole, abrocitinibe, tralokinumabe e upadacitinibe.

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em uma revisão sistemática abrangente sobre a eficácia e segurança da ciclosporina oral na DA moderada a grave foram localizadas apenas 8 publicações de 6 pequenos ECRs, todos com risco de viés aumentado e/ou outras limitações importantes. A avaliação do corpo de evidências tornou-se particularmente desafiadora pela falta de padronização e subjetividade na medição dos desfechos: apenas dois dos ECRs incluídos usaram escalas validadas para a avaliação da melhora clínica[1, 2]; enquanto as escalas não validadas usadas nos demais estudos eram, na maioria das vezes, elaboradas ou modificadas pelos próprios autores.

Dos ECRs incluídos, 4 compararam a ciclosporina ao placebo e 2 a corticoides. A certeza geral de evidências foi *muito baixa* para a comparação com placebo em todos os desfechos. O mesmo padrão foi observado na avaliação de ciclosporina *versus* dipropionato de betametasona. Para a comparação da ciclosporina com prednisolona, a certeza de evidências foi classificada como *baixa* para todos os desfechos.

Apesar das limitações da análise econômica, é possível concluir que as RCEIs de R$ 12.315,23 por AVAQ e de R$19,62 por dias sem surto obtidas no estudo são baixas em relação à outras tecnologias incorporadas. Ainda, estima-se que mais de 250 mil pessoas por anos possam usar o medicamento. Isso geraria um impacto orçamentário de R$ 221,5 milhões no primeiro ano e cerca de R$ 1,3 bilhão em cinco anos. Ressalta-se, no entanto, apesar do medicamento não estar disponível no SUS, é demonstrada a sua utilização na prática clínica[5,6]. O impacto dessa utilização não foi considerado na análise, o que pode ter superestimado o valor obtido.

No Brasil, a ciclosporina é indicada em bula para pacientes com DA grave. No entanto, essa síntese avaliou os resultados disponíveis na literatura científica, que incluem também pacientes com DA moderada. No SUS, o medicamento faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), como parte do componente especializado e hospitalar da assistência farmacêutica para outras indicações[68].

Tendo que se considerar as limitações apresentadas, as evidências disponíveis apontam que o medicamento é eficaz comparado ao placebo e igual ou inferior quando comparado aos corticoides. Seu uso é considerado seguro para o período avaliado (8 semanas), mas exige cautela devido ao número elevado de eventos adversos relatados.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros presentes no Plenário da Conitec, em sua 110ª Reunião Ordinária, realizada no dia 06 de julho de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da ciclosporina para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave, no SUS.

Para essa recomendação, a Conitec considerou que a evidência acerca da eficácia do medicamento é escassa e heterogênea, enquanto que seus eventos adversos são bastante conhecidos.

15. CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 52 foi realizada entre os dias 01/08/2022 e 22/08/2022. Foram recebidas 146 contribuições, sendo 75 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 71 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas).

15.1 Contribuições técnico-científicas

Das 75 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 64 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco) ou argumentação técnica sobre as evidências. No total, 74 (99%) não concordaram com a recomendação preliminar da Conitec de não incorporação e 1 (1%) não concordou e não discordou.

15.1.1 Perfil dos participantes

Exceto por 1 contribuição jurídica (empresa), todas as demais contribuições foram de pessoas físicas (n=74), em geral, de profissionais da saúde, pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes. Os detalhes podem ser observados na Tabela 13.

Tabela 13. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 52/2022, de acordo com a origem

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	74 (99)
Paciente	21 (28)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	18 (24)
Profissional de saúde	32 (43)
Interessado no tema	-
Pessoa jurídica	1 (1)
Empresa	1 (1)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	-
Sociedade médica	-
Outra	-

Com relação às características sociodemográficas dos participantes, 55 (73%) eram do sexo feminino, 55 (73%) de cor branca, 32 (43%) da faixa etária dos 25 a 39 anos e 46 (61%) da região Sudeste do Brasil. Mais informações podem ser observadas na Tabela 14.

Tabela 14. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 52, no formulário técnico-científico

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	55 (73)
Masculino	20 (27)

Cor ou etnia	
Amarelo	4 (5)
Branco	55 (73)
Indígena	-
Pardo	13 (17)
Preto	3 (4)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	-
18 a 24 anos	6 (8)
25 a 39 anos	32 (43)
40 a 59 anos	22 (29)
60 anos ou mais	6 (8)
Não respondeu	9 (12)
Regiões brasileiras	
Norte	1 (1)
Nordeste	7 (9)
Sul	9 (12)
Sudeste	46 (61)
Centro-Oeste	3 (4)
Não respondeu	9 (12)

15.1.2 Síntese e análise das contribuições técnico-científicas

Das 75 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 12 afirmaram ter anexado algum documento. Entre os documentos enviados: três eram posicionamento em relação à incorporação do medicamento no SUS e o restante incluíam publicações sobre eficácia, efetividade, segurança e consenso sobre o manejo da DA. As publicações e os documentos com considerações acerca da tecnologia foram avaliados como contribuições técnico-científicas. A seguir apresentamos uma síntese e análise das ideias centrais apresentadas nos campos relativos à evidência clínica, avaliação econômica, análise de impacto orçamentário e outros aspectos além dos citados.

15.1.2.1 Contribuições quanto às evidências clínicas

As contribuições relativas ao tópico de evidências citaram os benefícios clínicos da ciclosporina por meio de relatos, além de mencionarem sobre sua segurança e impacto na qualidade de vida dos pacientes, destacam-se as citações:

> *"A evidência levantada pela CONITEC mostra a eficácia da ciclosporina no tratamento dos pacientes, bem como não demonstrou novos efeitos adversos, embora possam ocorrer. Dessa forma, não é válido justificar a não incorporação apenas pelo perfil de segurança. "* (Profissional de saúde)
>
> *"A falta de interesse comercial para ensaios clínicos com ciclosporina dificulta a comparação com tratamentos atuais. De toda forma, corticoides orais não fazem parte do tratamento a longo prazo para dermatite atópica moderada a grave. "* (Profissional de saúde)
>
> *"Embora as evidências científicas de eficácia e segurança sejam limitadas, o uso da ciclosporina oral em dose baixa é preconizado pelas principais diretrizes internacionais e nacionais e licenciado em bula na Europa e Brasil. A maior preocupação é referente ao espectro de eventos adversos. "* (Profissional de saúde)

Foi enviado, pelo serviço de dermatologia da FMABC – ambulatório de dermatite atópica grave, um parecer que enfatizou a DA como uma doença crônica, multifatorial, de difícil controle e que compromete a qualidade de vida, sono e causando alterações importantes nas esferas psicossociais dos pacientes. Descreveu a ciclosporina como mais efetiva, em comparação ao metotrexato. Destacou, também, a importância da incorporação da ciclosporina:

> "*Tendo em face à chegada ao Brasil de imunobiológicos como o Dupilumabe e das pequenas moléculas como o Baricitinibe e o Upadacitinibe, gostaríamos de enfatizar a necessidade destes medicamentos serem também aprovados para uso na DA moderada a grave. São medicações que reduzem rapidamente o prurido (em questão de dias) e levam à uma melhora clínica também rápida e duradoura, com pouquíssimos efeitos colaterais em relação aos corticóides sistêmicos e outros imunossupressores usados."*

A Sociedade Brasileira de Dermatologia, também, fez uma contribuição contrária à recomendação preliminar da CONITEC. Ressaltaram o impacto do absenteísmo causado pela doença e enfatizaram que, no Consenso da Sociedade Brasileira de Dermatologia, a ciclosporina é considerada terapia de primeira linha para formas resistentes de DA e nas fases de agudização e, no consenso Europeu, é indicada por períodos curtos para o controle da doença, apesar dos possíveis eventos adversos. Sobre a utilização na prática clínica:

> *"Apesar da escassez de estudos com metodologia adequada, a ciclosporina é utilizada no tratamento da DA há vários anos, onde os dermatologistas possuem grande experiencia no seu manejo."*

A empresa Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. enviou contribuições sobre a abordagem terapêutica na dermatite atópica, o papel da ciclosporina, as necessidades não atendidas e carga da doença, as estimativas da população alvo candidata ao uso de ciclosporina e sobre outros medicamentos disponíveis para o tratamento da doença. A empresa reforça que apesar das limitações relacionadas à evidência procedente de ensaios clínicos, entendem que a ciclosporina pode auxiliar na terapia da dermatite atópica no SUS, sendo importante que o paciente esteja inserido em centros especializados de forma a reduzir o risco de eventos adversos relacionados ao seu uso. Além disso, ressaltam que nos pacientes portadores da forma mais grave ou não-controlada da doença, há um importante impacto em sua qualidade de vida em diferentes domínios.

15.1.2.2 Contribuições para o tópico "Avaliação Econômica"

Uma das contribuições criticou o uso da prednisolona como comparador na análise de custo-efetividade.

> *"A avaliação econômica realizada foi feita com prednisolona, que não é indicada para o tratamento de DA moderada a grave".* (Profissional de Saúde)

Apesar do comentário ser pertinente, acredita-se ser aceitável a utilização da prednisolona, mesmo sem ter indicação em bula para a DA. Justifica-se que a prednisolona foi usada como comparador por ser o corticosteroide oral mais utilizado como tratamento sistêmico modificador da doença e por estar disponível no componente básico da assistência farmacêutica e, portanto, acessível para o tratamento de pacientes com DA. Além disso, os dados para a elaboração da análise econômica foram retirados de estudo clínico randomizado que envolvia pacientes com DA severa.

15.1.2.3 Contribuições para o tópico "Análise de impacto orçamentário"

Três contribuições foram feitas com sugestões referentes ao cálculo da população elegível para o tratamento com a ciclosporina. Em uma delas, foi sugerida a utilização de 11% de pacientes adultos com DA severa, retirada de um estudo americano. Ressalta-se que, na análise de impacto orçamentário realizada, foi utilizado dado da severidade da doença referente à população adulta brasileira com a DA. Esse dado, no entanto, foi considerado conservador, uma vez que tratava de pacientes avaliados em hospitais brasileiros. Essa informação foi observada na análise de sensibilidade, para a qual também é utilizado outro estudo com dados brasileiros, refletindo melhor a população brasileira do que o sugerido. A outra contribuição foi feita pela empresa Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. No quadro a seguir são apresentados os dados sugeridos para a correção da análise de impacto orçamentário, suas referências e a decisão de acatar ou não (Quadro 16).

Quadro 16. Contribuição feita pela empresa Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. em relação à análise de impacto orçamentário da incorporação da ciclosporina no país na Consulta pública nº 52

Parâmetro	Valor	Fonte	Justificativa
Prevalência de DA (adultos)	2,7%	Pontes 2020	Não foi acatada. A prevalência sugerida na consulta pública foi retirada de um estudo transversal que avaliou 855 prontuários médicos de um serviço de saúde situado na cidade de São Paulo e selecionados randomicamente, considerando o período de um ano. Ele não é, portanto, representativo da população brasileira e não é a melhor informação publicada sobre prevalência e incidência da DA no Brasil. Ressalta-se que o dado de prevalência utilizado na análise de impacto orçamentário realizada estima um número menor de pacientes adultos com DA no Brasil do que o apresentado pela Sanofi.
Pacientes com diagnóstico de DA	37,10%	Hanifin 2007	Não foi acatada. O dado sugerido sobre pacientes que possuem a DA e são diagnosticados foi retirado de um estudo americano que utilizou um questionário auto-administrado para uma amostra de domicílios. Os participantes eram questionados sobre sintomas de eczema empírico e da DA como prurido/coceira, erupção cutânea, ressecamento/descamação, localização, duração e se possuíam diagnóstico médico. Além do estudo ser dos EUA, um país com sistema de saúde bem diverso quando comparado ao brasileiro, apresenta diversos fatores de confusão que podem ter aumentado a proporção de subdiagnóstico. Além disso, no dado de prevalência utilizado na análise de impacto orçamentário, são contabilizados os casos da doença pontualmente em relação à população, sendo que todas as referências utilizadas pelo healthdata eram de estudos brasileiros que avaliaram prevalência de casos diagnosticados. Um estudo brasileiro demonstrou subdiagnóstico de entre 7% e 9,3% de eczema na população escolar do Maranhão (DOI: 10.5935/2526-5393.20190031). Não foram encontrados estudos que representem melhor o subdiagnóstico no Brasil, principalmente na população adulta.
Pacientes em acompanhamento médico	53,00%	Solè 2020	Não fica claro no artigo citado ao que se refere os 53% (talvez a proporção de pacientes que possuem plano de saúde). O que os autores descrevem é: "Em linhas gerais, a população aqui avaliada, com média de idade de 37 anos, é na sua maioria do sexo feminino (62%), tem renda média de R$ 3.664,00 (aproximadamente US$ 900,00), 43% com nível superior de escolaridade e pertence, na sua maioria, às classes sociais A e B (68%). Tal fato coloca esses pacientes em uma situação com certa vantagem, uma vez que **53%** deles dispõem de assistência médica, e a metade segue em acompanhamento com o médico que fez o diagnóstico da DA (média de 4,7 consultas ao ano)." No mesmo artigo, é citado que 48% fazem acompanhamento no convênio, 28% no SUS e 23% na medicina privada. Ou seja, somando, 99% fazem acompanhamento médico. Além disso, seria mais correto calcular primeiro a proporção de pacientes graves e depois disso estimar subdiagnóstico e acompanhamento médico, uma vez que a jornada do paciente pode ser alterada pela gravidade da doença.

Pacientes com dermatite atópica grave	8,30%	Pontes 2020	Não foi acatada. O dado é retirado do estudo transversal que avaliou pronturios médicos de um serviço de saúde paulista. Nele, a média da população estudada é de 10,3 ± 8,12 anos. Como descrito no relatório, para essa faixa etária, a proporção de pacientes graves é muito menor. Acredita-se que o dado utilizado na análise de impacto orçamentário foi conservador, uma vez que foi retirado de um estudo que avaliou pacientes em hospital. No entanto, ressalta-se que foi realizada a análise de sensibilidade utilizando dado de um estudo brasileiro que questionou especialistas sobre a proporção de pacientes com DA leve, moderada e grave. Ressalta-se, também, que para a análise realizada foi utilizado dado de utilização do medicamento para estimar o número de pacientes elegíveis para a ciclosporina.

Fontes: 1) Hanifin JM, Reed ML. A Population-Based Survey of Eczema Prevalence in the United States. Dermatitis 2007; 18: 82–91; 2) Pontes LM, Sena NV, Souza MLP de, et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com diagnóstico de dermatite atópica atendidos no serviço de dermatologia BWS , São Paulo – SP Epidemiological profile of patients with atopic dermatitis assisted in the dermatology service of BWS , São. BWS J 2020; 3: 1–6; 3) Solé D, Mallozi M. Dermatite atópica em adultos: além da pele. Arq Asma Alerg Imunol 2020; 4: 103–120.

A terceira contribuição sobre o impacto orçamentário foi:

> *"O impacto incremental em 5 anos não considerou a sobrevivência limitada da droga (13 meses). Em 2022, contemplou-se de quase toda a população alvo, com acréscimos anuais. O tempo de uso próximo a 1 ano infere um decréscimo anual semelhante ao acréscimo do ano anterior, o que pode reduzir o impacto."* (Profissional de Saúde)

Julgando-se pertinente o comentário, foi realizado novo cálculo de impacto orçamentário, considerando a utilização aproximada de um ano da ciclosporina e descontando os pacientes nos anos subsequentes. Como não há outras alternativas terapêuticas para o tratamento de novas crises da doença, foi adicionada a proporção de 47% pacientes no ano subsequente da análise, representando os pacientes que tiveram recaída[80]. Ressalta-se, no entanto, que a análise de impacto orçamentário apresentada no relatório, considerou-se a proporção de utilização da ciclosporina em um ano de estudos brasileiros publicados, o que pode representar melhor a frequência de utilização do medicamento na população. Os resultados demonstrados a seguir são, portanto, uma análise de cenário. Os resultados estão apresentados nas tabelas 15 e 16.

Tabela 15. Estimativa de pacientes que farão uso da ciclosporina – retorno da consulta pública nº 52/2022

	2022	2023	2024	2025	2026
<5 anos	3.403	4.186	5.017	5.811	6.570
5 a <15 anos	8.716	7.567	9.167	10.745	12.294
15 a <20 anos	2.695	2.308	2.755	3.175	3.584
20 a <60 anos	186.300	62.891	76.092	89.044	101.697
≥60 anos	53.977	18.911	23.651	28.586	33.711
Total	**255.092**	**95.863**	**116.682**	**137.360**	**157.856**

Tabela 16. Impacto orçamentário da incorporação da ciclosporina para dermatite atópica – retorno da consulta pública nº 52/2022

	2022	2023	2024	2025	2026
<5 anos	R$638.082,64	R$784.892,74	R$940.669,43	R$1.089.780,17	R$1.232.087,96
5 a <15 anos	R$3.814.228,46	R$3.307.438,49	R$4.004.589,75	R$4.698.824,22	R$5.375.778,91
15 a <20 anos	R$2.086.170,35	R$1.786.604,25	R$2.133.138,54	R$2.457.894,25	R$2.775.042,51
20 a <60 anos	R$167.673.797,08	R$56.633.361,28	R$68.552.037,51	R$80.254.436,13	R$91.696.710,32
≥60 anos	R$47.363.937,77	R$16.589.637,38	R$20.741.942,97	R$25.062.606,20	R$29.546.069,39
Total	**R$221.576.216,31**	**R$79.101.934,14**	**R$96.372.378,19**	**R$113.563.540,98**	**R$130.625.689,09**
Total em 5 anos					**R$641.239.758,71**

Os dados sobre recorrência dos sintomas graves da DA após a retirada da Ciclosporina na literatura são escassos e discordantes entre si. Alguns estudos mostram que nenhum paciente teve sintoma grave após 1 ano da retirada do medicamento, enquanto outros mostram que todos tiveram, com necessidade de novas administrações[81,82]. Para se ter uma análise mais fidedigna da realidade, são necessários estudos que abordem a jornada do paciente com DA. Ainda, o resultado obtido nessa nova análise se aproxima daquele obtido na análise de sensibilidade do impacto orçamentário já realizada. Não altera, portanto, a decisão referente ao impacto da incorporação da ciclosporina no SUS.

15.1.2.4 Contribuições quanto à recomendação preliminar da Conitec

Do total de 75 contribuições enviadas via formulário técnico-científico, 74 discordaram da recomendação preliminar da Conitec, desfavorável à incorporação da tecnologia. Dentre as principais argumentações para a discordância estavam:

> *"O tratamento com ciclosporina oral foi a única solução encontrada para o controle da dermatite atópica na minha filha menor, impactando diretamente na qualidade de vida dela e de toda a família. A dermatite atópica é uma doença que, além dos visíveis impactos na pele, impacta a saúde mental e social de toda família."* (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
>
> *"Tenho dermatite atópica, uma doença que afeta o corpo, o psicólogo e todas as áreas da vida. Usei esse medicamento por um tempo e me ajudou muito, parei porque não tinha mais condições de comprar por ser de alto custo. Ajudaria milhares de pessoas que sofrem com essa doença e não tem condições de comprar."* (Paciente)
>
> *"O tratamento sistêmico de médio e longo prazo da dermatite atópica grave no SUS tem grandes limitações, pois os imunobiológicos e pequenas moléculas são de alto custo e não estão disponíveis. Dentre os imunossupressores, o único com aprovação em bula pela ANVISA é a ciclosporina."* (Profissional de saúde)
>
> *"A avaliação realizada pela CONITEC não leva em consideração a já disponibilização da ciclosporina no SUS para pacientes com psoríase moderada a grave. Além disso, é traçado paralelo comparativo com*

prednisolona, medicação está que não está indicada no tratamento crônico da dermatite atópica." (Profissional de saúde)

15.1.2.5 Contribuições para o tópico "Além dos aspectos citados"

Entre outros aspectos citados estavam:

> *"A dermatite atópica é negligenciada no âmbito da saúde pública e, atualmente, os pacientes com a forma grave da doença estão órfãos de tratamento no SUS. A ciclosporina e as novas classes terapêuticas (imunobiológicos e pequenas moléculas) necessitam ser incorporadas e disponibilizadas no SUS."* (Profissional de saúde)

> *"Além das óbvias razões no campo da saúde (diminuição de internação, infecção secundária, morte), a incorporação da ciclosporina também impacta socialmente na vida dos pacientes, que nos quadros moderados a graves apresentam lesões muitas vezes disseminadas pelo corpo que são estigmatizantes."* (Profissional de saúde)

Outras contribuições foram evidenciando o alto custo do medicamento e a possibilidade de economia de custos com negociações, como demonstram os comentários:

> *"O acesso à ciclosporina de forma particular é um processo moroso e difícil, pois não é toda farmácia que tem a disponibilidade do medicamento. Além disso, o custo da ciclosporina é elevado, difícil de ser custeado por um trabalhador que recebe 1 salário mínimo."* (Paciente)

> *"Muitos pacientes não tem condição financeira de acesso a medicação por via própria (sendo o preço médio das caixas com 50cps de 100mg custando em torno de R$500,00). A inclusão da medicação diminuiria as crises nos quadros moderados a graves assim como a necessidade de internações recorrentes."* (Profissional de saúde)

> *"Paciente com dermatite atópica moderada/grave gasta em média R$1mil/mês, sem incluir a ciclosporina que é um medicamento caro e de uso diário por 6 a 12 meses. Incorporá-lo ao SUS irá propor controle das lesões e do prurido, melhora da qualidade de vida e alívio econômico para a família."* (Profissional de saúde)

15.1.3 Anexos enviados

Além dos estudos já citados no relatório da CONITEC, outros foram indicados pelos participantes da consulta pública. São eles:

15.1.3.1 Estudos relacionados a dados de eficácia e segurança

1. Chong JH, Koh MJA. Non-topical management of recalcitrant paediatric atopic dermatitis. Arch Dis Child 2017; 102: 681–686.

2. de Graaf M, Janmohamed SR, Schuttelaar MLA, et al. Systemic treatment of children and adolescents with atopic dermatitis aged ≥2 years: a Delphi consensus project mapping expert opinion in Northern Europe. J Eur Acad Dermatology Venereol. Epub ahead of print 19 July 2022. DOI: 10.1111/jdv.18410.

3. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis. JAMA Dermatology 2020; 156: 659.

4. Granlund, Pekka Erkko, Anita Remitz H. Comparison of Cyclosporin and UVAB Phototherapy for Intermittent One-year Treatment of Atopic Dermatitis. Acta Derm Venereol 2001; 81: 22–27.

5. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. J Allergy Clin Immunol 2014; 133: 429–438.

6. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema ? a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatology Venereol 2007; 070206173308005-???

7. Siegels D, Heratizadeh A, Abraham S, et al. Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. Allergy 2021; 76: 1053–1076.

15.3.1.2 Consenso, diretriz e posicionamento

8. Amber T, Tabassum S. Cyclosporin in dermatology: A practical compendium. Dermatol Ther; 33. Epub ahead of print 6 November 2020. DOI: 10.1111/dth.13934.

9. Aoki V, Lorenzini D, Orfali RL, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis - Brazilian Society of Dermatology. An Bras Dermatol 2019; 94: 67–75.

10. Carvalho VO, Solé D, Antunes AA, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. Arq Asma, Alerg e Imunol; 1. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.5935/2526-5393.20170020

11. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. J Eur Acad Dermatology Venereol 2020; 34: 2717–2744

15.3.1.3 Estudos observacionais sobre utilização da ciclosporina na prática clínica

12. DiBonaventura M, Lafeuille M-H, Emond B, et al. Real-World Effectiveness of Systemic Therapies for Atopic Dermatitis (AD) in the United States: Analysis of a Retrospective Claims Database. J Allergy Clin Immunol 2021; 147: AB31.

13. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Armario-Hita JC. Severe Atopic Dermatitis In Spain: A Real-Life Observational Study. Ther Clin Risk Manag 2019; Volume 15: 1393–1401.

Ressalta-se que os estudos enviados não eram contemplados pela pergunta de pesquisa da revisão sistemática conduzida. Eles eram sobre estudos clínicos com outros comparadores e revisões sistemáticas, consensos e *guidelines* e estudos de mundo real com a descrição da utilização da ciclosporina na prática clínica. É importante salientar que todos os estudos enviados descreviam benefício clínico da ciclosporina e/ou a sua indicação de uso na prática clínica.

15.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 71 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema, 66 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco). Todos não concordaram com a recomendação inicial da Conitec, desfavorável a incorporação da ciclosporina para o tratamento de dermatite atópica no SUS.

15.2.1 Perfil dos participantes

Todas as contribuições (n=71) foram de pessoas físicas, em geral, de profissionais da saúde, organizações da sociedade civil, interessados no tema, pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de paciente. Os detalhes podem ser observados na Tabela 17.

Tabela 17. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 52/2022, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	**69 (97)**
Paciente	17 (24)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	11 (15)
Profissional de saúde	38 (54)
Interessado no tema	3 (4)
Pessoa jurídica	**2 (3)**
Empresa	-
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	-
Sociedade médica	-
Organização da Sociedade Civil	2 (3)
Outra	-

Com relação às características sociodemográficas dos participantes, 58 (82%) eram do sexo feminino, 53 (75%) de cor branca, 31 (44%) da faixa etária dos 25 a 39 anos e 39 (55%) da região Sudeste do Brasil. Mais informações podem ser observadas na Tabela 18.

Tabela 18. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 52/2022, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	58 (82)
Masculino	13 (18)
Cor ou etnia	
Amarelo	2 (3)
Branco	53 (75)
Indígena	-
Pardo	15 (21)
Preto	1 (1)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	-
18 a 24 anos	4 (6)
25 a 39 anos	31 (44)
40 a 59 anos	25 (35)
60 anos ou mais	3 (4)
Não respondeu	8 (11)
Regiões brasileiras	
Norte	2 (3)
Nordeste	11 (15)
Sul	9 (13)
Sudeste	39 (55)
Centro-oeste	2 (3)
Não respondeu	8 (11)

15.2.2 Síntese e análise das contribuições sobre experiência ou opinião

Entre as 71 contribuições recebidas, sete informaram envio de algum documento, sendo que para dois deles, os anexos não foram localizados. Entre os documentos enviados: um era posicionamento de Organização de Sociedade Civil, um era posicionamento de Secretaria de Saúde Estadual e o restante publicações sobre eficácia, efetividade, segurança e

consenso sobre o manejo da DA. As publicações e os documentos com considerações acerca da tecnologia foram avaliados como contribuições técnico-científicas.

15.2.2.1 Contribuições quanto à recomendação preliminar da Conitec

Das 71 contribuições recebidas pelo formulário de experiência ou opinião, todas discordaram da recomendação preliminar da CONITEC, desfavorável a incorporação de ciclosporina para o tratamento da dermatite atópica no SUS. Contudo, somente 62 contribuições foram avaliadas por descreverem os motivos de sua opinião em relação à recomendação inicial da Conitec. Dentre as principais argumentações para a discordância estavam:

> *"A ciclosporina tem sido indicada nos guias nacionais e internacionais para o tratamento da dermatite atópica refratária à terapêutica convencional, para imunossupressão por períodos prolongados. No Brasil, a ciclosporina já tem aprovação da Anvisa para o tratamento da dermatite atópica."* (Profissional de saúde)
>
> *"Não existe outra alternativa para o tratamento de dermatite atópica grave em crianças que tenha baixo custo e efeitos colaterais menos expressivos, como os provocados pelo uso crônico de corticoide oral a que são expostos esses pacientes. O uso da ciclosporina é bem mais seguro e efetivo."* (Profissional de saúde)
>
> *"A dermatite atópica impacta muito a qualidade de vida do paciente e familiares, podendo acarretar depressão e impacto negativo na escolaridade e produtividade no trabalho. Casos graves e refratários podem se beneficiar do uso de ciclosporina, pois não temos nada para essa doença no SUS."* (Profissional de saúde)
>
> *"A ciclosporina demonstrou eficácia para tratamento de pacientes com dermatite atópica moderada em relação ao placebo, não há opção terapêutica disponível no SUS, comparação no relatório foi com corticoide oral, cujo uso é excepcional da dermatite atópica pelos efeitos adversos, principalmente a longo prazo."* (Profissional de saúde)
>
> *"Minha filha tem dermatite atópica grave e já usou ciclosporina por 2 anos. Tive que fazer empréstimos para conseguir pagar a medicação pra ela já que não está liberada para pacientes atópicos. Já sofremos tanto com a doença, precisamos de apoio para adquirir tratamento adequado."* (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

15.2.2.2 Experiência com a tecnologia avaliada

Dentre os 48 contribuintes que afirmaram ter tido experiência com o medicamento em avaliação, cinco se identificaram como familiar, amigo ou cuidador, 35 como profissionais de saúde e oito como pacientes.

A maioria das contribuições relativas à experiência com a tecnologia citaram os benefícios clínicos da ciclosporina, problemas de segurança e barreiras de acesso e manutenção do tratamento, devido ao alto custo do medicamento,

indisponibilidade e requerimento de exames de monitoramento para o controle da dermatite atópica e de potenciais eventos adversos. Destacam-se as citações:

a) *Experiência como paciente*

- Efeitos positivos

"Antes da ciclosporina tinha 70% do corpo tomado por lesões de pele. Com o uso, em pouco tempo vi resultados que nenhum outro medicamento antes tinha conseguido. Minha qualidade de vida melhorou muito." (Paciente)

"O ciclosporina foi por muito tempo solucionador das crises e me possibilitou uma vida melhor. Pude viver uma vida normal, podendo exercer minhas atividades." (Paciente)

- Efeitos negativos

"A ciclosporina é um medicamento de custo elevado e difícil acesso, preciso da ajuda da minha família pra conseguir pagar o medicamento. Seu uso também não pode ser continuado então logo preciso mudar de medicação." (Paciente)

"Como todo medicamento controlado tem seus efeitos colaterais e por tempo de uso limitado por ordem médica." (Paciente)

b) *Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente*

- Efeitos positivos

"Muito bom para o tratamento da dermatite, melhorou bastante as crises depois que começou o tratamento." (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

"Medicamento deu estabilidade nas crises por um período." (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

- Efeitos negativos

"Medicamento muito caro e difícil de conseguir comprar." (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

"Tive aumento de pelos, baixa imunidade e muita dificuldade financeira para adquirir o medicamento que é bem caro." (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

c) *Experiência como profissional de saúde*

- Efeitos positivos

"Administração oral, efeito relativamente rápido (cerca de 2 semanas) e eficácia do produto." (Profissional de saúde)

"Quando bem indicado e monitorado, consegue-se o controle da doença sem efeitos adversos importantes." (Profissional de saúde)*e*

"Redução da gravidade da doença, melhora das lesões de pele, redução do prurido e menor índice de infecções." (Profissional de saúde)

"Rápido controle dos sintomas e segurança para uso em longo prazo." (Profissional de saúde)

A Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina (SES/SC), por meio do Grupo de Trabalho Permanente para Produção de Informações Técnicas - GT-PIT que é vinculado à Diretoria de Assistência Farmacêutica - DIAF/SES/SC fez contribuições discordando da recomendação preliminar da Conitec. Discorreram sobre os estudos elegidos na submissão e da importância da ciclosporina no tratamento de pacientes com DA atópica:

"É importante ressaltar que, apesar da maioria dos artigos incluídos para análise terem demonstrado alto risco de viés na avaliação da qualidade metodológica, estes estudos são da década de 90 quando os parâmetros metodológicos e de qualidade exigidos para os trabalhos científicos eram diferentes dos utilizados atualmente (....) No entanto, é inegável o ganho de qualidade de vida dos pacientes com DA grave no sentido de alívio de sintomas e redução de gravidade, o que faz com que a DIAF/SES/SC discorde da recomendação preliminar desfavorável da CONITEC." (Profissional de saúde)

- **Efeitos negativos**

"Necessidade de exames de rotina e custo para população menos favorecida economicamente." (Profissional de saúde)

"Difícil acesso pelo paciente, por ser ainda caro, difícil decisão de iniciar pela aura de perigo do medicamento, necessidade de monitoramento prévio das possíveis complicações, monitoramento mensal frequente." (Profissional de saúde)

"Riscos de hipertensão, eventos de injúria renal e hepática, mas que podem ser reduzidos com vigilância e monitorização regular." (Profissional de saúde)

"Limitação no tempo de uso em 1 a 2 anos. Tive um caso de criança com hipertensão importante, porém controlada com uso de anti-hipertensivos." (Profissional de saúde)

"Raros casos de hipertrofia gengival que remitiram com a diminuição da dose" (Profissional de saúde)

Como experiência relatada pela SES/SC, relataram de ações judiciais relacionadas a pacientes com DA e o gasto por pacientes com a ciclosporina. Eles fazem o comparativo com o imunobiológico:

"No estado de Santa Catarina há o registro de aproximadamente 100 pacientes com DA atendidos via judicial com os CID-10 L20; L20.0 e L20.9. Destes, 12 pacientes fazem uso de Ciclosporina oral e 76 de um imunobiológico. Para estes pacientes é desconhecida a terapia pregressa, dessa forma não há registro se houve escalonamento do tratamento medicamentoso." (Profissional de saúde)

"(...)destaca-se que o gasto anual com Ciclosporina é de R$3.102,08 por paciente, enquanto com um imunobiológico é de R$73.365,27 por paciente, sendo a Ciclosporina uma opção segura, eficaz e com o custo expressivamente inferior ao medicamento mais judicializado." (Profissional de saúde)

Foram citados dois estudos sobre a ciclosporina, os quais não estavam presentes nas contribuições técnico-científicas ou no relatório. Ambos descrevem benefícios clínicos da tecnologia, assim como sua importância na prática clínica:

1. Brar KK, Nicol NH, Boguniewicz M. Strategies for Successful Management of Severe Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 1–16.
2. Megna M, Napolitano M, Patruno C, et al. Systemic Treatment of Adult Atopic Dermatitis: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2017; 7: 1–23.

15.2.2.3 Experiência com outras tecnologias

Dentre os 59 contribuintes que afirmaram ter tido experiência com outro medicamento, produto ou procedimento para a doença em avaliação, 35 se identificaram como profissional de saúde, sete como cuidador ou responsável e 17 como paciente.

Entre as tecnologias citadas estão a fototerapia, antibióticos, corticosteroides tópicos, hidratantes, corticosteroides sistêmicos, anti-histamínicos, imunossupressores e imunomoduladores: abrocitinibe, azatioprina, azitromicina, baricitinibe, betametasona, bilastina, dapsona, doxepina, dupilumabe, fexofenadina, fototerapia, hidroxizina, levocetirizina, metilprednisolona, metotrexato, mometasona, omalizumabe, pimecrolimo, prednisolona, propionato de clobetasol, tacrolimus, trimetoprima e sulfametoxazol, umectantes e upadacitinibe.

A maior parte das contribuições relativas à experiência com outra tecnologia citaram os benefícios clínicos obtidos com outras abordagens terapêuticas, dificuldades de aplicabilidade, balanço econômico em relação custo de outras tecnologias, assim como o perfil de segurança de terapias alternativas à ciclosporina. Destacam-se as citações:

a) *<u>Experiência como paciente</u>*

- Efeitos positivos

"Minha dermatite que é grave diminuiu drasticamente, sumiram todos meus ferimentos, não me coçava mais e pude ter uma importante melhora na qualidade de vida. Não houve nenhum efeito colateral." (Paciente)

"Rápida cicatrização de lesões e amenizou as coceiras. " (Paciente)

"Alguns oferecem controle momentâneo dos sintomas. " (Paciente)

- Efeitos negativos

"Retorno rápido e agressivo das lesões de dermatite. " (Paciente)

"Muita retenção de líquido, queda de cabelo, mudança de humor e efeito sanfona. " (Paciente)

"Ausência de melhora clínica sustentada. " (Paciente)

b) *Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente*

- Efeitos positivos

"Dupilumabe estabilizou totalmente. Sem crises de dermatite atópica. " (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

- Efeitos negativos

"Melhora por um tempo e depois volta de novo pior. " (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

"Não teve uma melhora muito significativa. " (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

c) *Experiência como profissional de saúde*

- Efeitos positivos

"Metotrexato é de baixo custo e posologia cômoda, dupilumabe resposta excelente com ótimo perfil de segurança. " (Profissional de saúde)

"Metotrexato: bom custo-benefício e eficácia em alguns pacientes. Dupilumabe: efeito rápido, principalmente para prurido e boa eficácia. " (Profissional de saúde)

- Efeitos negativos

"O corticoide sistêmico não pode ser usado a longo prazo devido aos seus diversos efeitos colaterais e há grande possibilidade de grave rebote da doença após sua retirada. O Metotrexato pode levar a mielossupressão. O Dupilumabe é de custo muito alto. " (Profissional de saúde)

"O metotrexato é hepatotóxico e tem início de ação lento (mais de 8 semanas para começar a agir), tendo resposta inferior a ciclosporina. O dupilumab tem maior custo. A fototerapia não está disponível para pacientes do interior do estado da Bahia. Corticoides efeitos negativos bem descritos. " (Profissional de saúde)

> *"Metotrexato: falha terapêutica, intolerância gastrintestinal e 8 a 12 semanas para efeito. Dupilumabe: aplicação subcutânea e alto custo. "* (Profissional de saúde)

> *"Efeitos colaterais importantes. Efeito rebote após uso de corticoide oral. Pouca melhora do quadro. Depressão pela péssima qualidade de vida dos pacientes. "* (Profissional de saúde)

A SES/SC destacou a judicialização do dupilumabe na experiência com outras tecnologias:

> *"Esta tecnologia [dupilumabe] não foi o foco do estudo realizado por esta SES, mas por ser uma tecnologia nova e como DA não possui PCDT, acaba sendo judicializada sem haver a tentativa de uso da Ciclosporina que é a tecnologia de uso consagrado para DA."* (Profissional de saúde)

15.3 Avaliação global das contribuições

A maioria das contribuições recebidas na consulta pública, via formulários técnico-científico e de experiência e opinião, foram discordantes da recomendação preliminar da Conitec desfavorável à incorporação da ciclosporina para o tratamento da DA. As argumentações destacaram os benefícios clínicos da tecnologia, a necessidade não atendida relacionada à condição e a presença da ciclosporina em diretrizes nacionais e internacionais. Em relação aos estudos conduzidos, as contribuições não alteraram as conclusões iniciais apresentadas quanto às evidências científicas, à análise econômica e ao impacto orçamentário.

Após apreciação das contribuições recebidas na consulta pública e contribuição da experiência do especialista, o plenário da Conitec entendeu que houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar, baseada na disponibilidade de evidências científica que, apesar de frágeis, demonstram superioridade da ciclosporina frente ao não tratamento, a sua segurança assegurada pelo monitoramento do paciente, a presença do medicamento em diretrizes clínicas nacional e internacionais e a não disponibilidade de outros tratamentos para a doença no SUS. Desse modo, a Comissão passa recomendar a incorporação da ciclosporina oral no tratamento da DA moderada a grave.

16. RECOMENDAÇÃO FINAL

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 112ª Reunião Ordinária, no dia 31 de agosto de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a incorporação da ciclosporina oral para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave no SUS. Os membros da Conitec consideraram as argumentações trazidas na consulta pública e durante as reuniões como

suficientes para mudança do entendimento acerca da sua recomendação preliminar. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 769/2020.

17. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 116, DE 5 DE OUTURBRO DE 2022

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a ciclosporina oral para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.089382/2022-57, 0029431058.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a ciclosporina oral para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: https://www.gov.br/conitec/pt-br.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

18. REFERÊNCIAS

1. Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 1991; 338: 137-140. DOI: 10.1016/0140-6736(91)90134-b.
2. Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R, et al. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 2010; 162: 661-668. 20091026. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09561.x.
3. Simpson EL and Hanifin JM. Atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 115-128. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.01.130.
4. Mesquita K, Colombini M, Duarte G, et al. Unveiling atopic dermatitis burden in Brazil: a report from clinical assistance perspective. *JBES: Brazilian Journal of Health Economics/Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* 2019; 11.
5. Spergel JM and Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003; 112: S118-S127.
6. Silverberg JI, Hong H, Thyssen JP, et al. Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate to Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Dermatology and Therapy* 2022: 1-16.
7. Ständer S. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2021; 384: 1136-1143. DOI: 10.1056/NEJMra2023911.
8. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care* 2017; 23: S115-s123.
9. Gupta D. Atopic Dermatitis: A Common Pediatric Condition and Its Evolution in Adulthood. *Med Clin North Am* 2015; 99: 1269-1285, xii. 20150916. DOI: 10.1016/j.mcna.2015.07.006.
10. Kim J, Kim BE and Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc* 2019; 40: 84-92. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4202.
11. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 1. 20180621. DOI: 10.1038/s41572-018-0001-z.
12. David Boothe W, Tarbox JA and Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1027: 21-37. DOI: 10.1007/978-3-319-64804-0_3.
13. Laughter MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990-2017. *Br J Dermatol* 2021; 184: 304-309. 20201129. DOI: 10.1111/bjd.19580.
14. Xue Y, Bao W, Zhou J, et al. Global Burden, Incidence and Disability-Adjusted Life-Years for Dermatitis: A Systematic Analysis Combined With Socioeconomic Development Status, 1990-2019. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 861053. 20220412. DOI: 10.3389/fcimb.2022.861053.
15. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 126: 417-428.e412. 20210106. DOI: 10.1016/j.anai.2020.12.020.
16. Schram ME, Spuls PI, Leeflang MM, et al. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy* 2012; 67: 99-106. 20110927. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02719.x.
17. Simpson E, Bissonnette R, Eichenfield LF, et al. The Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD): The development and reliability testing of a novel clinical outcome measurement instrument for the severity of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 839-846. 20200425. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.104.
18. Yang YB, Lynde CW and Fleming P. Common Atopic Dermatitis Rating Scales: A Practical Approach and Brief Review [Formula: see text]. *J Cutan Med Surg* 2020; 24: 399-404. 20200512. DOI: 10.1177/1203475420923644.

19. Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, et al. Understanding and Managing Atopic Dermatitis in Adult Patients. *YSDER* 2012; 31: S18-S22. DOI: 10.1016/j.sder.2012.07.006.

20. Nutten S. E-Mail Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *Ann Nutr Metab* 2015; 66: 8-16. DOI: 10.1159/000370220.

21. Laughter iD MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990-2017*. *British Journal of Dermatology* 2020. DOI: 10.1111/bjd.19580.

22. Ali Z, Ulrik CS, Egeberg A, et al. Increased all-cause mortality in concomitant atopic dermatitis and asthma: A nationwide registry-based study. *Clinical & Experimental Allergy* 2021; 51: 1207-1217. DOI: 10.1111/CEA.13978.

23. Silverwood RJ, Mansfield KE, Mulick A, et al. Atopic eczema in adulthood and mortality: UK population–based cohort study, 1998-2016. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2021; 147: 1753-1763. DOI: 10.1016/J.JACI.2020.12.001.

24. Thyssen JP, Skov L and Egeberg A. Cause-specific mortality in adults with atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2018; 78: 506-510. DOI: 10.1016/J.JAAD.2017.10.032.

25. Egeberg A, Skov L, Andersen YMF, et al. Ten-year mortality is increased after hospitalization for atopic dermatitis compared with the general population, but reduced compared with psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2017; 76: 98-105. DOI: 10.1016/J.JAAD.2016.06.021.

26. Fenger RV, Vidal C, Gonzalez-Quintela A, et al. The association of the 'additional height index' with atopic diseases, non-atopic asthma, ischaemic heart disease and mortality: a population-based study. *BMJ Open* 2014; 4. DOI: 10.1136/bmjopen-2013.

27. Aoki V, Lorenzini D, Orfali RL, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol* 2019; 94: 67-75. 20190603. DOI: 10.1590/abd1806-4841.2019940210.

28. Carvalho VO, Solé D, Antunes AA, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica-Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Imunol* 2017; 1: 157-182.

29. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bula Sandimmun, https://portal.novartis.com.br/medicamentos/wp-content/uploads/2021/10/Bula-SANDIMMUN-Solucao-Paciente.pdf (2022, accessed 12 de jun 2022).

30. Reynolds NJ and Al-Daraji WI. Calcineurin inhibitors and sirolimus: mechanisms of action and applications in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 555-561. DOI: 10.1046/j.1365-2230.2002.01148.x.

31. Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A, et al. Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 9: Cd013206. 20200914. DOI: 10.1002/14651858.CD013206.pub2.

32. Micromedex. Cyclosporine, https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/2F3E7B/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/A4AF51/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Cyclosporine&fromInterSaltBase=true&UserMdxSearchTerm=%24userMdxSearchTerm&false=null&=null# (2022, accessed 12 jun de 2022).

33. Cyclosporine. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012.

34. Food and Drug Administration. Cyclosporine, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=050573 (2022, 12 de jun 2022).

35. European Medicines Agency. Cyclosporine, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/sandimmun-associated-names (2022, accessed 12 de jun 2022).

36. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas medicamentos: Sandimmun/Sandimmun neoral, https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2500101127884/?substancia=1999 (2022, accessed 12 de jun 2022).

37. Câmara de Regulação - CMED. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas preço fábrica (pf) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). , https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos (2022, accessed 12 de jun 2022).

38. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde http://bps.saude.gov.br/ (2022, accessed 13 de jun 2022).

39. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic reviews* 2016; 5: 1-10.

40. Salek MS, Finlay AY, Luscombe DK, et al. Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 1993; 129: 422-430. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb03170.x.

41. Granlund H, Erkko P, Eriksson E, et al. Comparison of cyclosporine and topical betamethasone-17,21-dipropionate in the treatment of severe chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 371-376. DOI: 10.2340/0001555576371376.

42. Granlund H, Erkko P and Reitamo S. Comparison of the influence of cyclosporine and topical betamethasone-17,21-dipropionate treatment on quality of life in chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol* 1997; 77: 54-58. DOI: 10.2340/00015555775458.

43. Munro CS, Levell NJ, Shuster S, et al. Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema. *Br J Dermatol* 1994; 130: 376-380. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb02936.x.

44. van Joost T, Heule F, Korstanje M, et al. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 1994; 130: 634-640. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb13111.x.

45. Wahlgren CF, Scheynius A and Hägermark O. Antipruritic effect of oral cyclosporin A in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1990; 70: 323-329.

46. Berth-Iones J. Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis (SASSAD) severity score: a simple system for monitoring disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 25-30.

47. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, et al. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1997; 195: 10-19. DOI: 10.1159/000245677.

48. Ministério de S. Diretriz de Avaliação Econômica - 2ª edição. 2014.

49. Granlund H, Erkko P, Sinisalo M, et al. Cyclosporin in atopic dermatitis: time to relapse and effect of intermittent therapy. *Br J Dermatol* 1995; 132: 106-112. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb08633.x.

50. Campos ALB, Araújo FM, Santos M, et al. IMPACT OF ATOPIC DERMATITIS ON THE QUALITY OF LIFE OF PEDIATRIC PATIENTS AND THEIR GUARDIANS. *Rev Paul Pediatr* 2017; 35: 5-10. 20170220. DOI: 10.1590/1984-0462/;2017;35;1;00006.

51. Coghi S, Bortoletto MC, Sampaio SA, et al. Quality of life is severely compromised in adult patients with atopic dermatitis in Brazil, especially due to mental components. *Clinics (Sao Paulo)* 2007; 62: 235-242. DOI: 10.1590/s1807-59322007000300006.

52. Cárcano CBM, de Oliveira CZ, Paiva BSR, et al. The Brazilian version of Skindex-16 is a valid and reliable instrument to assess the health-related quality of life of patients with skin diseases. *PLoS One* 2018; 13: e0194492. 20180322. DOI: 10.1371/journal.pone.0194492.

53. Zimmermann M, Rind D, Chapman R, et al. Economic Evaluation of Dupilumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Cost-Utility Analysis. *J Drugs Dermatol* 2018; 17: 750-756.

54. Arruda LK, Yang AC, Aoki V, et al. Clinical Features and Disease Management in Adult Patients With Atopic Dermatitis Receiving Care at Reference Hospitals in Brazil: the ADAPT Study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021; 31: 236-245. 20200114. DOI: 10.18176/jiaci.0478.

55. Granlund H, Erkko P and Reitamo S. Long-term follow-up of eczema patients treated with cyclosporine. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 40-43. DOI: 10.1080/00015559850135814.

56. Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 562-569.e563. 20170928. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.07.007.

57. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645 (accessed 30 de May 2022).

58. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 657-682. DOI: 10.1111/jdv.14891.

59. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula Cefalexina, https://consultas.anvisa.gov.br/ (accessed 19 de Jun 2022).

60. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula Azatioprina, https://consultas.anvisa.gov.br/ (accessed 19 de Jun 2022).

61. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Healthdata - prevalência da dermatite atópica no Brasil por faixa etária e sexo [Internet], https://vizhub.healthdata.org/epi/ (accessed 22 de jun 2022).

62. Orfali RL, Shimizu MM, Takaoka R, et al. Atopic dermatitis in adults: Clinical and epidemiological considerations. *Revista da Associacao Medica Brasileira* 2013; 59: 270-275. DOI: 10.1016/j.ramb.2012.12.004.

63. Chiesa Fuxench ZC, Block JK, Boguniewicz M, et al. Atopic Dermatitis in America Study: A Cross-Sectional Study Examining the Prevalence and Disease Burden of Atopic Dermatitis in the US Adult Population. *Journal of Investigative Dermatology* 2019; 139: 583-590. DOI: 10.1016/J.JID.2018.08.028.

64. Chan Id LN, Magyari A, Ye M, et al. The epidemiology of atopic dermatitis in older adults: A population-based study in the United Kingdom. *PLoS One* 2021; 16: 1-14. DOI: 10.1371/journal.pone.0258219.

65. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy* 2018; 73: 1284-1293. DOI: 10.1111/all.13401.

66. Paller AS, Guttman-Yassky E, Schuttelaar MLA, et al. Disease characteristics, comorbidities, treatment patterns and quality of life impact in children <12 years old with atopic dermatitis: Interim results from the PEDISTAD Real-World Registry. *J Am Acad Dermatol* 2022 20220123. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.01.018.

67. Armstrong AW, Huang A, Wang L, et al. Real-world utilization patterns of systemic immunosuppressants among US adult patients with atopic dermatitis. *PLoS One* 2019; 14: e0210517. 20190125. DOI: 10.1371/journal.pone.0210517.

68. BRASIL. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf (2022, accessed 15 jun 2022).

69. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet], www.cortellis.com (accessed Jun de 2022).

70. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet], www.fda.gov (accessed Jun de 2022).

71. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet], https://www.ema.europa.eu/en/medicines (accessed Jun de 2022).

72. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet], http://portal.anvisa.gov.br/ (accessed Jun de 2022).

73. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet], https://clinicaltrials.gov/ (accessed Jun de 2022).

74. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10856. (National Institute for Health and Care Excellence. Upadacitinib, abrocitinib and tralokinumab for dermatitis [ID3960]; In development [GID-TA10856], accessed 27 de jun 2022).

75. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. , https://www.cadth.ca/tralokinumab (accessed 27 de jun 2022).

76. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet], https://www.cadth.ca/abrocitinib (accessed 27 de jun 2022).

77. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. https://www.cadth.ca/abrocitinib (accessed 27 de jun 2022).

78. Salud CNdETe. (CENETEC). Tratamiento de la Dermatitis Atópica, http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-706-14/RR.pdf (2022).

79. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 850-878. DOI: 10.1111/jdv.14888.

80. Hijnen D, ten Berge O, Timmer-de Mik L, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with cyclosporin A for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2007; 21: 85–89.

81. Haw S, Shin M-K, Haw C-R. The Efficacy and Safety of Long-term Oral Cyclosporine Treatment for Patients with Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol* 2010; 22: 9.

82. Zonneveld IM, De Rie MA, Beljaards RC, et al. The long-term safety and efficacy of cyclosporin in severe refractory atopic dermatitis: A comparison of two dosage regimens. *Br J Dermatology, Suppl* 1996; 135: 15–20.

ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico Científico

Ciclosporina oral para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave

Junho de 2022

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação de ciclosporina oral para o tratamento de dermatite atópica (DA) moderada a grave, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NATS Unifesp-D) em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da ciclosporina para a indicação proposta, na perspectiva do SUS.

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Para a realização desta análise, foi estabelecida a seguinte pergunta de pesquisa (PICO): o uso de ciclosporina oral para o tratamento de dermatite atópica (DA) moderada a grave é eficaz, seguro e custo-efetivo?

Título/pergunta: ciclosporina oral para o tratamento de dermatite atópica (DA) moderada a grave

População-alvo: pacientes com DA moderada a grave

Tecnologia: ciclosporina oral

Comparador: placebo ou alternativas disponíveis no SUS

Processo de busca e análise de evidências científicas: foram encontradas 2092 referências nas plataformas MEDLINE (via Pubmed); EMBASE; Cochrane Library e LILACS (via BVS), em uma busca realizada em 16 de maio de 2022. O processo de seleção e avaliação de elegibilidade foi realizado em duplicata. Ao final, foram incluídas 8 publicações com resultados de 6 ensaios clínicos randomizados (ECRs).

Síntese das evidências: Foi conduzida uma revisão sistemática para sintetizar os achados de estudos que avaliaram o tratamento de DA moderada a grave com ciclosporina oral. Na avaliação, não foi possível a condução de uma metanálise ou qualquer outro tipo de análise estatística que sintetizasse as informações apresentadas nos estudos devido à sua heterogeneidade em relação aos desfechos e a forma de medi-los/relatá-los. Os ECRs incluídos na análise foram apresentados separadamente em estudos que avaliaram ciclosporina *versus* placebo e ciclosporina *versus* corticoides. Ciclosporina comparada ao placebo: foram incluídos 5 ECRs que avaliaram 98 pacientes adultos no total, sendo 4 ECRs duplo-cegos e cruzados e apenas um ECR duplo cego comparando grupos em paralelo. Apenas o estudo Sowden[1] avaliou o desfecho melhora clínica através de uma escala validada (*Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis* - SASSAD), tendo como resultados o escore médio para o grupo ciclosporina (16,5%) em comparação com o placebo (40,4%), diferença entre os tratamentos foi de - 23,9 (IC 95%: - 29,5 a - 18,3; p <0,001), o que indicou efeito favorável/positivo no grupo tratado com ciclosporina; cabe ressaltar que esse ECR apresentou algumas preocupações na avaliação do risco de viés e que o estudo não incluiu período de *washout* entre os tratamentos. A melhora clínica também foi avaliada por escalas não validadas em 3 ECRs; portanto os estudos primários mostram que há alguma melhora com o uso do medicamento comparado a placebo, com certeza de evidência muito baixa. Em relação aos desfechos de qualidade de vida e melhora do sono, de forma geral, os resultados sugerem melhora com certeza de evidência muito baixa. Ciclosporina comparada a dipropionato de betametasona: apenas um ECR duplo-cego de grupos paralelos foi incluído, envolvendo 41 pacientes adultos. Esse estudo avaliou a melhora clínica por escalas não validadas, apresentando resultados semelhantes entre os grupos, com muito baixa certeza de evidência. Os resultados para qualidade de vida não demonstraram diferenças significativas entre os grupos, já a melhora do sono demonstrou efeito positivo para o grupo intervenção – certeza de evidência muito baixa. Ciclosporina comparada a prednisolona: apenas um ECR duplo-cego de grupos paralelos foi incluído, envolvendo 38 pacientes. Esse estudo avaliou a melhora clínica através de uma escala validada (*Scoring of Atopic Dermatites* - SCORAD), porém os resultados para o desfecho melhora clínica não foram significativos (p = 0,149) – certeza da evidência baixa. Os resultados para a qualidade de vida também não demonstraram significância estatística (p= 0,72) comparando-se os resultados no início e final do tratamento – certeza de evidência baixa. Os eventos adversos mais frequentes relatados nos estudos incluídos foram: náusea, diarreia, hipertricose, dor de cabeça e hipertensão. De forma geral, o tratamento com ciclosporina deve considerar cautela devido ao número elevado de eventos adversos relatados pelos ECRs avaliados. No geral, as evidências incluídas neste PTC sugerem que há eficácia e segurança da ciclosporina no tratamento da DA moderada a grave comparada a placebo, sendo essa eficácia menor ou até não significativa quando comparada aos corticoides. Cabe ressaltar que sete das oito publicações apresentaram alto risco de viés e um apresentava algumas preocupações quanto à qualidade metodológica, a certeza do conjunto de evidências foi avaliada como muito baixa na comparação da ciclosporina com placebo de acordo com o GRADE para todos os desfechos e comparações e que o tempo de seguimento avaliado foi de, no máximo, 8 semanas.

Qualidade da evidência (GRADE):

Ciclosporina oral *vs* Placebo

Melhora clínica avaliada por escala validada	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
Qualidade de vida	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
Melhora do sono	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
Eventos adversos	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa

Ciclosporina oral *vs* dipropionato de betametasona

Qualidade de vida	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
Melhora do sono	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
Eventos adversos	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa

Ciclosporina oral *vs* prednisolona

Melhora clínica avaliada por escala validada	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
Qualidade de vida	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
Eventos adversos	( ) 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 a eficácia, segurança e custo-efetividade da ciclosporina oral para o tratamento de DA moderada a grave, visando avaliar a possibilidade de sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

Considerando o contexto exposto anteriormente, utilizou-se a seguinte pergunta estruturada (**Quadro 1**) para nortear o desenvolvimento deste PTC:

Pergunta: o uso de ciclosporina oral para o tratamento de dermatite atópica (DA) moderada a grave é eficaz, seguro e custo-efetivo?

Quadro 1 – Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "*outcomes*" [desfecho]).

População	Pacientes com dermatite atópica moderada a grave
Intervenção (tecnologia)	ciclosporina oral
Comparador	placebo ou alternativas disponíveis no SUS
Desfechos (*outcomes*)	Primários: (I) Melhora clínica avaliada por escala validada (II) Qualidade de vida (III) Melhora do sono (IV) Eventos adversos Secundários: (V) Melhora clínica avaliada por qualquer escala
Delineamento de estudo	Ensaios clínicos randomizados (ECRs)

5.1 População

A dermatite atópica (DA) ou eczema atópico é uma doença de pele cujas características são inflamação, prurido, escoriação, dor local, desconforto, cronicidade, recorrência, morfologia e distribuição específicas das lesões[2-5]. Geralmente, é iniciada na infância e pode persistir durante a vida adulta[6] e associada ao histórico pessoal ou familiar de alergia alimentar, asma e rinite[7], rinoconjuntivite alérgica e alergias ambientais[8]. Embora a fisiopatologia da DA não seja completamente compreendida[9], sabe-se que sua a patogênese é multifatorial, incluindo processos imunológicos como a

ativação excessiva e crônica da resposta imune tipo 2 (sensibilização mediada por imunoglobulina E – IgE; células efetoras: eosinófilos, basófilos e mastócitos; envolvimento de células B; secreção de interleucinas IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 e IL-31T por células T *helper* 2 -Th2)[10].

Outros fatores que contribuem para patogênese da DA são a disbiose da microbiota da pele, a neuroinflamação[10], e alterações relacionadas à disfunção da barreira cutânea[11], principalmente relacionadas a alterações em proteínas chave como filagrina, transglutaminases, queratinas e proteínas intercelulares, facilitando a penetração de alérgenos e microrganismos na pele[9]. Há ainda uma ampla gama de aspectos genéticos e ambientais implicados no desenvolvimento da DA[11].

Aspectos epidemiológicos

Utilizando dados do *Global Burden of Disease* (GBD) de 2017, foi verificada taxa de prevalência global de DA de 2.690 por 100.000 pessoas (Intervalo de Incerteza 95% 2.535-2.861), sendo as maiores taxas observadas nas idades até 4 anos[12]. No Brasil, a taxa de prevalência foi de 2.664,44 por 100.000 pessoas (Intervalo de Incerteza 95%: 2.563,06 – 2.778,40) [12]. Estima-se, também, uma incidência de 327.91 (Intervalo de Confiança (IC) 95%: 312.76-343.67) casos novos por 100.000 pessoas por ano no mundo e 320,08 (IC 95% 303,60 - 337.42) no Brasil[13].

Especificamente para a população pediátrica, foram relatadas prevalências de DA em 12 meses de 9,8% a 20,1%, em países da América do Norte, América Latina, Europa, Oriente Médio e Eurásia, Turquia, Emirados Árabes Unidos e Ásia Oriental, sendo que a maior prevalência foi observada no Brasil (20,1%)[14]. Embora a prevalência da DA tenha sido geralmente semelhante entre as faixas etárias de cada país, diferenças incrementais na prevalência das faixas etárias mais baixas (6 meses a <6 anos) para as mais altas (6 anos a <12 anos e 12 a <18 anos) foram observadas para o Brasil[14].

Em um estudo brasileiro foi demonstrado que cerca de 83% dos pacientes adultos com DA apresentavam doença moderada a severa e 8,6% relataram pelo menos 1 internação[15]. Esse dado, no entanto, pode estar superestimado uma vez que provém de hospitais e representa uma proporção maior do que aqueles encontrados em outros estudos brasileiros ou realizados em outros países[16-19]. Dentre crianças e adolescentes, foi observado 46% a 49% pessoas entre 6 meses a <18 anos como tendo DA moderada a grave no Brasil[14].

Aspectos diagnósticos

O diagnóstico da DA é baseado na história clínica e no exame físico do paciente[11]. A presença de prurido (nos últimos 12 meses), estabelecida como principal sintoma da doença, é identificada através do relato do indivíduo ou responsável, e deve estar associado a pelo menos três das seguintes características clínicas para diagnóstico da DA: a)

história de pele ressecada (nos últimos 12 meses); b) história pessoal ou de parentes de primeiro grau de rinite ou asma; c) início dos sintomas antes dos 2 ou 4 anos de idade; d) história de lesões em regiões flexurais; e) dermatite em região flexural visível (em menores de quatro anos, incluir região malar, fronte e superfície extensora de membros)[12].

Deve-se considerar tanto para o diagnóstico quanto para a classificação da gravidade da DA: cronicidade, recidivas, aspecto e distribuição das lesões, idade, comprometimento da qualidade de vida[12]. Segundo o guia prático de atualização em DA, a gravidade da doença pode ser classificada segundo aspectos clínicos e psicossociais de acordo com o **Quadro 2**[12].

Quadro 2 – Classificação da gravidade da dermatite atópica

Gravidade	Clínica	Psicossocial
Livre	Pele normal, sem evidência de atividade da dermatite	Sem impacto na qualidade de vida
Leve	Áreas com xerose, prurido infrequente (com ou sem áreas inflamadas)	Pequeno impacto na qualidade de vida
Moderada	Áreas com xerose, prurido frequente associado a inflamação (com ou sem sinais de escoriação e áreas localizadas de espessamento da pele)	Moderado impacto nas atividades diárias e psicossociais, distúrbios do sono frequentes
Grave	Xerose difusa, prurido constante e associado a inflamação (com ou sem sinais de escoriação, pele espessada com sangramento, liquenificação e alterações da pigmentação)	Limitação das atividades diárias e psicossociais, noites de sono perdidas.

Fonte: Guia prático de atualização em dermatite atópica[12].

Outras escalas e questionários também são utilizados para avaliar a DA, entre eles:

a) *Eczema area and severity index* (EASI): desenvolvida em 1998, esta é uma escala para mensurar a extensão e a gravidade do eczema atópico, considerando as regiões do corpo, divididas em áreas, atribuindo pontuação à área afetada e à gravidade dos parâmetros avaliados[20, 21].

b) Scoring of atopic dermatites (SCORAD): escala de avaliação da extensão (regra dos nove) e gravidade do eczema, publicada em 1993, que considera a área afetada; intensidade por meio de pontuação de seis características clínicas; e duas questões subjetivas, respondidas pelo paciente ou responsável: prurido e insônia, cada uma em escala de intensidade de zero a dez[22].

c) *Patient Oriented Eczema Measure* (POEM): trata-se de uma ferramenta de autoavaliação para monitorar a atividade da doença em crianças e adultos, publicada em 2004. É uma ferramenta focada na doença como experimentada pelo paciente, abordando a percepção de aspectos clínicos (prurido, sangramento, exsudato, descamação, ressecamento, rachaduras) e sono[23].

d) *Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis* (vIGA-AD): avaliação global da doença, executada por clínico treinado. Essa escala, validada em 2020, utiliza uma escala de 5 pontos (0- Claro/limpo; 1- Quase claro/limpo; 2- Leve; 3- Moderado; 5- Grave), cada ponto com a sua descrição morfológica[24].

Uma revisão sistemática de 2016 que avaliou a validade aceitável, confiabilidade, sensibilidade à mudança e facilidade de uso para recomendação da utilização das escalas de avaliação da DA tanto em estudos clínicos quanto no monitoramento clínico, sugeriu que das 20 escalas avaliadas, apenas três (SCORAD, EASI e POEM) apresentaram desempenho adequado[25]. Em relação à avaliação clínica da DA em estudos com ciclosporina, uma revisão sistemática com estudos clínicos publicados de 1991 a 2001, mostrou que 9/15 estudos incluídos usaram métodos validados[26]. Dentre os nove, apenas três utilizaram uma escala citada como aceitável na revisão citada anteriormente (SCORAD)[17]. Outra escala amplamente utilizada na literatura científica é a *Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis* (SASSAD) que avalia seis sinais (eritema, exsudação, escoriação, pele seca, rachaduras e liquenificação), em seis locais (braços, mãos, pernas, pés, pescoço, tronco), em uma escala de zero a cinco, na qual cada item é classificado respectivamente como Ausente, Leve, Moderado ou Grave. Sua padronização foi publicada em 1996[26-28].

Aspectos prognósticos

O prognóstico para pacientes é geralmente favorável, com a maioria das crianças superando a condição no início da adolescência ou tendo uma resolução da doença na idade adulta. Contudo, isso não ocorre com 10 a 30% dos pacientes e uma porcentagem menor desenvolve os sintomas pela primeira vez na idade adulta[29, 30]. A DA possui um grande impacto para a sociedade, representando a maior taxa de DALY (*Disability Adjusted Life Years* - Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade) padronizada por idade de todas as doenças de pele[31]. Além disso, apesar de existir na literatura certa controversa sobre o aumento de mortalidade entre pessoas com DA, alguns estudos apontam maior risco de morrer entre aqueles pacientes com a doença, enquanto outros relatam que esse maior risco está associado à forma mais grave e à pacientes que já foram hospitalizados[32-36].

5.2 Intervenção

A ciclosporina é um agente imunossupressor. Seu mecanismo de ação está relacionado à inibição da produção e liberação de interleucina-2, além de promover a inibição da ativação de células T pelos linfócitos e que desempenha um papel importante nas respostas imunes celulares e humorais[37]. A ciclosporina é usada para o tratamento de rejeição de órgãos em transplantes alogênicos de rim, fígado e coração e em certas doenças, como artrite reumatóide, psoríase, síndrome nefrótica, uveíte endógena e DA[38]. Esse medicamento pode ser administrado por via oral, tópica ou intravenosa[39].

Aspectos regulatórios

A ciclosporina possui aprovação para uso pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA)[40, 41]. O medicamento Sandimmun® oral foi aprovado pela agência brasileira (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa) em 1984[42]. O registro sanitário da ciclosporina no Brasil está ativo para administração oral, tópica e intravenosa do medicamento. A bula prevê que seu uso é indicado para pacientes com DA grave, quando for necessária terapia sistêmica. Outras informações sobre a ciclosporina estão listadas no **Quadro 3**.

Quadro 3 – Descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Ciclosporina
Nomes comerciais	Ciclosporina; Sandimmun®; Sandimmun Neoral®; Sigmasporin Microral® Restasis®
Apresentação	Cápsula mole 25, 50 e 100mg Solução oral 100mg/mL Solução injetável 50mg/mL Emulsão oftálmica 0,5mg/g
Fabricantes	Germed Farmaceutica LTDA; Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica LTDA; Novartis Biociências S.A.; Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA
Indicação aprovada na Anvisa	Uso adulto e pediátrico – Tratamento de rejeição de transplante de órgãos sólidos e medula óssea. Tratamento da uveíte endógena, síndrome nefrótica, artrite reumatóide, psoríase e dermatite atópica grave.
Indicação proposta	Tratamento da dermatite atópica moderada a grave.
Posologia e Forma de Administração	As cápsulas devem ser deglutidas inteiras. A solução oral deve ser diluída de preferência com suco de laranja ou de maçã; porém, podem-se usar outras bebidas, tais como refrigerantes, de acordo com o gosto individual. Deve-se agitar bem, imediatamente antes de tomar a solução oral. A variação de dose recomendada é de 2,5 a 5 mg/kg/dia dividida em duas doses orais. Se uma dose inicial de 2,5 mg/kg/dia não alcançar resposta satisfatória em duas semanas de terapia, a dose diária pode ser rapidamente aumentada para 5 mg/kg, no máximo. Uma vez obtida resposta satisfatória, a dose deve ser gradativamente reduzida e, se possível, ciclosporina deve ser descontinuada. Recaída subsequente pode ser controlada com tratamento adicional com ciclosporina.
Contraindicações	O medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à ciclosporina ou a qualquer outro excipiente da fórmula.
Cuidados e precauções	Pacientes com Insuficiência hepática devem ser mantidos sob vigilância quando tratados com ciclosporina, pois esse medicamento tem metabolismo hepático extenso e a exposição é aumentada em pacientes com insuficiência hepática grave, podendo exigir redução da dose. Em pacientes com psoríase que estiverem em tratamento com outros agentes imunossupressores, radioterapia ou terapia UV, não é recomendado o uso concomitante de ciclosporina. Em pacientes transplantados o ajuste de dose deve ser feito com base nas concentrações sanguíneas; dependendo do órgão transplantado, tempo após o transplante, função do órgão e toxicidade do medicamento. Não há recomendações especiais para mulheres com potencial para engravidar. A ciclosporina pertence a categoria C de risco na gravidez. Devido ao potencial da ciclosporina causar reações adversas graves em recém-nascidos/crianças lactentes, deve-se decidir pela interrupção da amamentação ou da medicação, levando-se em consideração a importância do produto para a mãe.

Eventos adversos	As principais reações adversas observadas são: disfunção renal, tremor, hirsutismo, hipertensão, diarreia, anorexia, náusea e vômito. Muitos efeitos adversos associados à terapia com ciclosporina são dose-dependentes e responsivos à redução de dose. Em várias indicações o espectro total de efeitos adversos é essencialmente o mesmo; há, porém, diferenças na incidência e gravidade. Como consequência das doses iniciais altas e da terapia de manutenção prolongada necessárias após transplantes, efeitos adversos são mais frequentes e geralmente mais severos em pacientes transplantados do que naqueles tratados para outras indicações.
Patente	Esse medicamento não se encontra sob patente. Já existem genéricos e similares disponíveis.

Fonte: Bula do medicamento[39].

Preço disponível para a tecnologia

O **Quadro 4** descreve os preços tabelados pela Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) e no Banco de Preços em Saúde (BPS).

Quadro 4 – Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 0%*	Preço praticado em compras públicas**
Ciclosporina 25 mg em embalagens com 50 cápsulas	R$ 62,53	R$ 37,50
Ciclosporina 50 mg em embalagens com 50 cápsulas	R$ 125,10	R$ 75,00
Ciclosporina 100 mg em embalagens com 50 cápsulas	R$ 212,55	R$ 173,00
Ciclosporina 100 mg/mL solução oral em embalagens com 50mL	R$ 217,14	R$ 190,00***

Fontes: *Tabela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED): menor preço de ciclosporina nas apresentações de produtos genéricos indicadas. Acesso em 13/06/2022. Ressalta-se que a tecnologia é isenta de PIS/COFINS. [43] ** Banco de Preços em Saúde: considerou-se o menor preço de média ponderada para preço unitário de um comprimido em 13/06/2022 referente aos 18 meses anteriores e se multiplicou o valor pela quantidade de itens contidos na embalagem [44].***Considerou-se o preço unitário, pois não é informado a quantidade de frascos na embalagem.

Disponibilidade no SUS

A ciclosporina está incluída na lista da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) sob a forma farmacêutica de cápsulas nas apresentações de 10, 25, 50 e 100 mg, solução oral 100mg/mL e solução injetável de 50mg. Através dessas apresentações farmacêuticas, o medicamento faz parte do componente especializado e hospitalar da assistência farmacêutica para outras indicações[45].

Disponibilidade na Saúde Suplementar

A ciclosporina não faz parte do rol de medicamentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

5.3 Comparador

Os comparadores definidos para esta síntese foram: placebo ou alternativas disponíveis no SUS. Foram considerados elegíveis estudos que avaliassem quaisquer fármacos da classe dos corticoides ainda que não tenhamos disponibilidade de corticoides tópicos para dispensação no SUS.

5.4 Desfechos

Os desfechos de maior relevância, também chamados de primários, foram: melhora clínica avaliada por escala validada, qualidade de vida, melhora do sono e eventos adversos. Como desfecho de menor relevância (secundário) foram descritos os resultados para melhora clínica avaliada por qualquer escala. A maior parte dos estudos sobre o uso de ciclosporina na DA são da década de 90, antes que a maioria das escalas de avaliação clínica fossem validadas. Neste cenário, julgou-se necessária a descrição da melhora clínica avaliada também por escalas não validadas, mas como um desfecho secundário. Cabe ressaltar que a maior parte dos métodos de avaliação clínica da DA envolve algum grau de subjetividade. No caso das escalas não validadas usadas nos estudos incluídos neste PTC, há o agravante de, na maioria das vezes, os critérios de avaliação terem sido definidos pelos autores, o que torna mais complexa a avaliação do corpo de evidências.

5.5 Tipos de estudo

Foram considerados elegíveis para esta síntese apenas ensaios clínicos randomizados (ECRs).

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

Foi realizada uma revisão sistemática sobre o tratamento de DA moderada a grave com ciclosporina oral.

6.1 Termos de busca e bases de dados

Identificação dos estudos

Com base na pergunta PICO definida, foi realizada uma busca nas bases de dados: MEDLINE (via Pubmed); EMBASE; Cochrane Library e LILACS (via BVS). A busca foi conduzida em 16 de maio de 2022, sem restrições para gravidade da doença, comparadores, desfechos e tipos de estudo. O **Quadro 5** detalha as estratégias de busca utilizadas para identificar as evidências para este PTC e o número de publicações encontradas.

Quadro 5 – Estratégia de busca de acordo com cada base de dados.

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
MEDLINE (via Pubmed)	(("Dermatitis, Atopic"[Mesh] OR (Atopic Dermatitides) OR (Atopic Dermatitis) OR (Dermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Atopic) OR (Atopic Neurodermatitides) OR (Atopic Neurodermatitis) OR (Neurodermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Disseminated) OR (Disseminated Neurodermatitides) OR (Disseminated Neurodermatitis) OR (Neurodermatitides, Disseminated) OR (Eczema, Atopic) OR (Atopic Eczema) OR (Eczema, Infantile) OR (Infantile Eczema)) OR ("Eczema"[Mesh] OR (Eczemas) OR (Dermatitis, Eczematous) OR (Dermatitides, Eczematous) OR (Eczematous Dermatitides) OR (Eczematous Dermatitis))) AND ("Cyclosporine"[Mesh] OR (Cyclosporine A) OR (Cyclosporin A) OR (Ciclosporin) OR (Cyclosporin) OR (Neoral) OR (Sandimmun Neoral) OR (CyA-NOF) OR (CyA NOF) OR (Sandimmune) OR (Sandimmun) OR (CsA-Neoral) OR (CsA Neoral) OR (CsANeoral) OR (OL 27-400) OR (OL 27 400) OR (OL 27400))	718
EMBASE	('atopic dermatitis'/exp OR atopic AND eczema OR (coca AND sulzberger AND disease) OR (coca AND sulzberger AND syndrome) OR (dermatitis, AND atopic) OR (eczema AND atopica) OR (eczema AND endogenous) OR (eczema AND infantum) OR (eczema, AND infantile) OR (endogenous AND eczema) OR (infantile AND eczema) OR (neurodermatitis AND constitutionalis) OR (neurodermatitis AND disseminata) OR (neurodermatitis, AND atopic AND constitutional)) AND ('cyclosporine'/exp OR adi AND 628 OR adi628 OR cequa OR (cgc AND 1072) OR cgc1072 OR ciclomulsion OR cicloral OR ciclosporin OR (ciclosporin AND a) OR ciclosporine OR cipol OR 'cipol n' OR consupren OR cyclasol OR cyclokat OR cyclosporin OR (cyclosporin AND a) OR (cyclosporin AND neoral) OR (cyclosporine AND a) OR (de AND 076) OR de076 OR deximune OR equoral OR gengraf OR ikervis OR iminoral OR implanta OR imusporin OR (lx AND 201) OR lx201 OR (mc2 AND 03) OR mc203 OR (mtd AND 202) OR mtd202 OR (neoplanta AND drug) OR (neoral AND sandimmun) OR 'neuro stat' AND drug OR (neurostat AND drug) OR (nm AND 0133) OR (nm AND 133) OR nm0133 OR nm133 OR (nova AND 22007) OR nova22007 OR (ol AND 27400) OR ol27400 OR (olo AND 400) OR olo500 OR (opph AND 088) OR opph088 OR opsisporin OR optimmune OR (otx AND 101) OR otx101 OR (p AND 3072) OR p3072 OR padciclo OR papilock OR pulminiq OR restasis OR restaysis OR sanciclo OR sandimmun OR (sandimmun AND neoral) OR sandimmune OR (sandimmune AND neoral) OR sandimun OR (sandimun AND neoral) OR sandimune OR (sang AND 35) OR sang35 OR sangcya OR seciera OR (sp AND 14019) OR sp14019 OR (sti AND 0529) OR sti0529 OR (t AND 1580) OR t1580 OR vekacia OR verkazia OR (zinograf AND me)) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	1192
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees #2 (Eczema, Infantile) OR (Infantile Eczema) OR (Disseminated Neurodermatitides) OR (Atopic Neurodermatitis) OR (Neurodermatitis, Atopic) OR (Atopic Neurodermatitides) OR (Neurodermatitis, Disseminated) OR (Neurodermatitides, Disseminated) OR (Atopic Dermatitis) OR (Disseminated Neurodermatitis) OR (Atopic Eczema) OR (Neurodermatitides, Atopic) OR (Dermatitides, Atopic) OR (Eczema, Atopic) OR (Atopic Dermatitides) #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees #5 (OL 27 400) OR (OL 27400) OR (CyA NOF) OR (CyA-NOF) OR (Sandimmun Neoral) OR (Sandimmune) OR (Sandimmun) OR (Neoral) OR (Cyclosporin A) OR (Cyclosporine A) OR (Ciclosporin) OR (Cyclosporin) OR (CsA Neoral) OR (CsANeoral) OR (CsA-Neoral) #6 #4 OR #5 #7 #3 AND #6	166
LILACS (via BVS)	(mh:"Dermatite Atópica" OR mh:"Dermatitis, Atopic" OR mh:"Dermatitis Atópica" OR "Eczema Atópico" OR "Eczema Infantil" OR "Neurodermite Atópica" OR "Neurodermite Disseminada" OR eczema) AND (mh:"Ciclosporina" OR mh:"Cyclosporine" OR mh:"Ciclosporina" OR ciclosporin$ OR cyclosporin)	16
Total		**2092**

6.2 Seleção de estudos

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®[46]. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, também por dois revisores independentes. As divergências foram resolvidas por meio de consenso entre os revisores ou com o auxílio de um terceiro pesquisador.

Critérios de inclusão

Foram incluídos apenas ECRs sobre a eficácia e segurança da ciclosporina oral no tratamento de DA moderada a grave, em comparação com placebo ou outra alternativa de tratamento disponível no SUS. Os demais critérios de inclusão foram: (1) ter resultados descritos para pelo menos um dos desfechos de interesse e (2) estar disponível integralmente em inglês, português ou espanhol.

Critérios de exclusão

Foram pré-estabelecidos os seguintes critérios de exclusão para esta síntese: (a) estudos com delineamentos diferentes do que foi estabelecido nos critérios de inclusão; (b) estudos que não avaliaram os desfechos de interesse elencados; (c) estudos que avaliaram os efeitos de outra via de administração da ciclosporina; (d) estudos que compararam diferentes doses ou tempos de tratamento com ciclosporina; e (e) resumos de congresso de artigos completos incluídos.

Seleção dos estudos

Através das estratégias de buscas definidas (**Quadro 5**) foram identificadas 2092 referências. Após o processo de exclusão das duplicatas e de elegibilidade por título e resumo, 63 referências foram selecionadas para a avaliação por texto completo. O texto completo de 1 dessas referências não foi encontrado, trata-se de um estudo de 1997 sem resumo disponível. Após a leitura completa dos textos, foram incluídas nesta avaliação 8 publicações com dados de 6 ECRs. A **Figura 1** resume os resultados do processo de elegibilidade e no **Quadro 6** estão disponíveis as referências excluídas na elegibilidade por leitura de texto completo e seus motivos de exclusão.

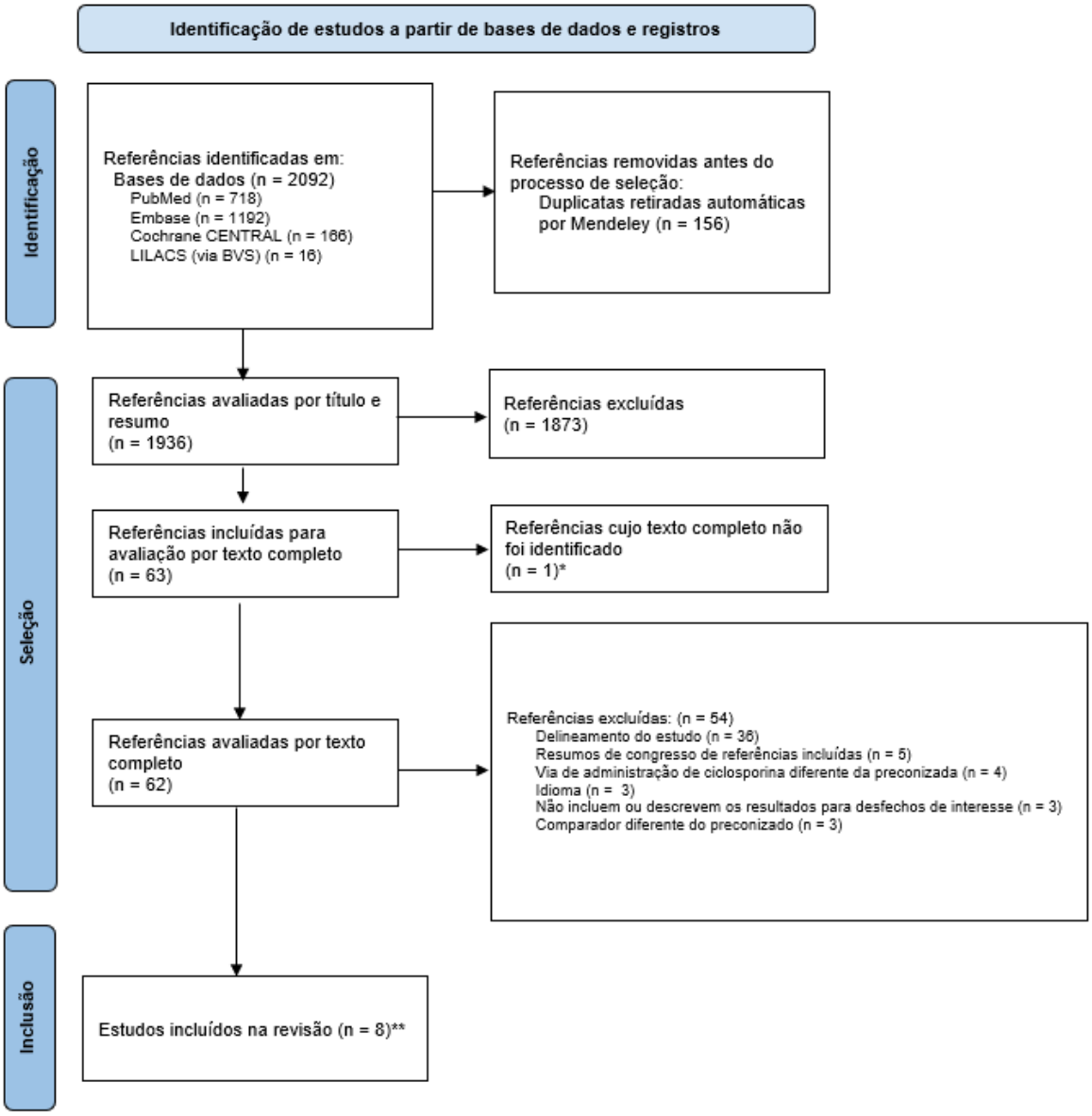

Figura 1 – Fluxograma com resultados da busca e seleção dos estudos incluídos neste Parecer Técnico-Científico (PTC).
* Parra CA. Treatment of severe atopic dermatitis with cyclosporin. Rev Argentina Dermatologia 1997; 78: 119–120. ** Ensaios clínicos randomizados.
Fonte: Autoria própria.

Quadro 6 – Lista de referências excluídas após leitura do texto completo, de acordo com a razão de exclusão.

Delineamento do estudo
1. Atakan N, Erdem C. The efficacy, tolerability and safety of a new oral formulation of Sandimmun--Sandimmun Neoral in severe refractory atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11: 240–246.
2. Khattri S, Shemer A, Rozenblit M, et al. Cyclosporine in patients with atopic dermatitis modulates activated inflammatory pathways and reverses epidermal pathology. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1626–1634.
3. Choi E, Cook A, Phuan C, et al. A study of low-dose cyclosporine in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79: AB25.

4. Ejaz A. Safety of short-term cyclosporin in atopic dermatitis. *J Pakistan Assoc Dermatologists* 2005; 15: 37–41.

5. Camacho FM, Moreno JC. Cyclosporin A in the treatment of severe atopic dermatitis and palmoplantar pustulosis. *J Dermatolog Treat* 1999; 10: 229–235.

6. Amano H, Yamanaka M, Abe M, et al. Assessment of short-term cyclosporine therapy based on clinical effectiveness and TDM (Therapeutic Drug Monitoring) for atopic dermatitis. *Ski Res* 2009; 8: 297–302.

7. González F, Donelli E, Saenz A. Ciclosporina A en microemulsión oral en niños con dermatitis atópica severa TT - Cyclosporin A in oral microemulsión in childrens with severe atopic dermatitis. *Dermatol venez* 1997; 35: 103–106.

8. Siegels D, Haufe E, Heinrich L, et al. Status report on the atopic dermatitis registry TREATgermany. *Allergol Sel* 2021; 5: 274–286.

9. Kudryavtseva A, Balabolkin I, Ksenzova L, et al. Cyclosporin A and resistant atopic dermatitis with children. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2015; 70: 534.

10. Caputo R, Veraldi S. Treatment of adult atopic dermatitis with low-dose (3 mg/kg per day) cyclosporine. *J Dermatolog Treat* 1996; 7: 3–6.

11. González Otero F, Milella O, Seivane O, et al. Cyclosporina sistémica en niños con dermatitis atópica severa TT - Systemic cyclosporin in children with severe atopic dermatitis. *Dermatol venez* 1992; 30: 7–10.

12. Lee S-W, Lee Y-S, Lee S-C. The effect of cyclosporin in the treatment of childhood atopic dermatitis. *Korean J Dermatology* 2000; 38: 466–471.

13. Silny W, Glinski W, Czarnecka-Operacz M, et al. Efficacy of Cyclosporin A (Sandimmun-Neoral) in the treatment of severe atopic dermatitis. *Przegl Dermatol* 1997; 84: 243–252.

14. Noh S, Lee J, Park CO, et al. Efficacy and safety of low-dose cyclosporine in the treatment of atopic dermatitis. *J Dermatol* 2012; 39: 18.

15. Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, et al. Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 1016–1021.

16. Zaki I, Emerson R, Allen BR. Treatment of severe atopic dermatitis in childhood with cyclosporin. *Br J Dermatol* 1996; 135 Suppl: 21–24.

17. Bottari V, Frezzolini A, Ruffelli M, et al. Cyclosporin A (CyA) reduces sCD30 serum levels in atopic dermatitis: a possible new immune intervention. *Allergy* 1999; 54: 507–510.

18. Drucker AM, Bercovitch L. Generating new evidence for old medications: the TREAT trial in paediatric atopic dermatitis. *The British journal of dermatology* 2018; 179: 813–814.

19. Salek MS, Finlay AY, Sumner MJ. Effect of long-term ciclosporin treatment on health-related quality of life of adult eczema patients - An open multicentre study. *J Appl Ther Res* 2008; 6: 29–34.

20. Bunikowski R, Staab D, Kussebi F, et al. Low-dose cyclosporin A microemulsion in children with severe atopic dermatitis: clinical and immunological effects. *Pediatr allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 216–223.

21. Granlund H, Erkko P, Sinisalo M, et al. Cyclosporin in atopic dermatitis: time to relapse and effect of intermittent therapy. *Br J Dermatol* 1995; 132: 106–112.

22. Berth-Jones J, Graham-Brown RA, Marks R, et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporin in severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1997; 136: 76–81.

23. Ross JS, Camp RD. Cyclosporin A in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1990; 122 Suppl: 41–45.

24. Chawla M, Ali M, Marks R. Comparison of the steady state pharmacokinetics of two formulations of cyclosporin in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996; 135 Suppl: 9–14.

25. Munro CS, Higgins EM, Marks JM, et al. Cyclosporin A in atopic dermatitis: therapeutic response is dissociated from effects on allergic reactions. *Br J Dermatol* 1991; 124: 43–48.

26. Czech W, Villingen, Schopf E, et al. A novel dosing regime of cyclosporin A in severe atopic dermatitis. Abstract 1249. The International Investigative Dermatology Meeting. J Invest Dermatol 1998; 110: 680.
27. Czech Wet al. Investigation of a body weight independent dosing regime of cyclosporin A in severe atopic dermatitis. Abstract 4135. The 19th World Congress of Dermatology 15-20 June, 1997 Sydney, Australia. Australas J Dermatol 1997; 38: 234.
28. Czech W, Villingen, Schopf E, et al. A novel dosing regime of cyclosporin A in severe atopic dermatitis.(Abstract 1249). J Invest Dermatol 1998; 110: 680.
29. Ahmed Iet al. SHORT COURSE VERSUS CONTINUOUS COURSE THERAPY OF CYCLOSPORIN IN SEVERE CHILDHOOD ATOPIC DERMATITIS (Abstract). Br J Dermatol 1998; 139: 22.
30. Harper JI, Ahmed I, Barclay G, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. Br J Dermatol 2000; 142: 52–58.
31. Czech W, Bräutigam M, Weidinger G, et al. A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 653–659.
32. Zonneveld IMet al. The long term safety and efficacy of cyclosporin A in severe refractory atopic dermatitis: a comparison of two dosage regimens. J Eur Acad Dermatol Venereol 1995; 5: S181.
33. Zonneveld IM, De Rie MA, Beljaards RC, et al. The long-term safety and efficacy of cyclosporin in severe refractory atopic dermatitis: a comparison of two dosage regimens. Br J Dermatol 1996; 135 Suppl: 15–20.
34. Kim JE, Shin JM, Ko JY, et al. Importance of concomitant topical therapy in moderate-to-severe atopic dermatitis treated with cyclosporine. Dermatol Ther 2016; 29: 120–125.
35. Zurbriggen B, Wüthrich B, Cachelin AB, et al. Comparison of two formulations of cyclosporin A in the treatment of severe atopic dermatitis. Aa double-blind, single-centre, cross-over pilot study. Dermatology 1999; 198: 56–60.
36. Korstanje MJ, van de Staak WJ. Cyclosporin maintenance therapy for severe atopic dermatitis. Acta Derm Venereol 1991; 71: 356–357.
Via de administração de ciclosporina diferente da preconizada
37. NCT02865356. Topical Solution for the Treatment of Atopic Dermatitis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02865356.
38. de Prost Y, Bodemer C, Teillac D. Double-blind randomized placebo-controlled trial of local cyclosporine in atopic dermatitis. Archives of dermatology 1989; 125: 570.
39. de Prost Y, Bodemer C, Teillac D. Randomised double-blind placebo-controlled trial of local cyclosporin in atopic dermatitis. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 1989; 144: 136–138.
40. De Rie MA, Meinardi MM, Bos JD. Lack of efficacy of topical cyclosporin A in atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. Acta Derm Venereol 1991; 71: 452–454.
Idioma
41. Tunali S, Saricaoglu H, Ozyildirim R, et al. Results of cyclosporin-A therapy in atopic dermatitis. Deri Hast ve Frengi Ars 1997; 31: 32–34.
42. Dose-response relationship of cyclosporin MEPC (Neoral®) in patients with severe adult atopic dermatitis: Multicenter, randomized, open-label phase II clinical trial. Nishinihon J Dermatology 2008; 70: 541–552.
43. Pacor ML, Biasi D, Di Lorenzo G, et al. [Cyclosporin in atopic dermatitis]. Recenti Prog Med 2001; 92: 390–391.
Desfechos
44. NCT00148746. Standardized Time- and Score-oriented Treatment of Moderate and Severe Atopic Dermatitis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00148746.

45. Matsuyama T, Manabe Y, Yahagi E, et al. The evaluation for clinical efficacy of treatment with cyclosporine for patient with severe atopic dermatitis in adult. J Dermatol 2010; 37: 88.
46. Garnier-Lyonnet S, Thivolet J, Van Dongen M, et al. Cyclosporin a improves severe atopic dermatitis in adults and reduces activated CD4+ T lymphocytes. Eur J Dermatology 1995; 5: 481–485.
Resumos de congresso de referências incluídas
47. Finlay A. Quality of life improvement in cyclosporin treated atopic dermatitis patients - a double blind crossover study. Br J Dermatol 1991; 125: 16.
48. Allen BR. A multicentre double blind placebo controlled crossover to assess the efficacy and safety of cyclosporin A in adult patients with severe refractory atopic dermatitis. In Wolff K (ed) cyclosporin A and the skin: proceedings, satellite symposium to the 2nd congress of the european academy of dermatology & venereology, athens greece, 12 october 1991. R Soc Med Int Congr Symp Ser 1991; 192: 29–37.
49. Munro C. Low dose or intermittent cyclosporin maintains remission in atopic eczema (Abstract). Br J Dermatol 1992; 127: 13-14.
50. Berth Jones J. Nephrotoxicity of short term cyclosporin therapy for atopic dermatitis (Abstract). Br J Dermatol 1992; 127: 14.
51. Berth Jones J. Cyclosporin in severe adult atopic dermatitis- a multi-centre, double-blind, placebo-controlled crossover study. Br J Dermatol 1991; 125: 16.
Comparador
52. Cordero Miranda MA, Flores Sandoval G, Orea Solano M, et al. Safety and efficacy of treatment for severe atopic dermatitis with cyclosporin A and transfer factor. (Spanish). Rev Alerg Mex 1999; 46: 49-57.
53. Cordero Miranda MA, Flores Sandoval G, Orea Solano M, et al. Seguridad y eficacia en el tratamiento de la dermatitis atópica severa con ciclosporina A y factor de transferencia TT - The study of two therapeutic alternatives, Transfer Factor (TF) and Cyclosporin A in atopic dermatitis. Alerg 1999; 46: 49–57.
54. Pacor ML, Di Lorenzo G, Martinelli N, et al. Comparing tacrolimus ointment and oral cyclosporine in adult patients affected by atopic dermatitis: a randomized study. Clin Exp allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol 2004; 34: 639–645.

6.3 Caracterização dos estudos incluídos

Através de uma busca abrangente da literatura científica, foram identificadas 8 publicações com resultados de 6 ECRs, que atendiam integralmente aos critérios de inclusão deste PTC. As publicações de Sowden[1] e Salek[47] são referentes ao mesmo estudo duplo-cego, randomizado, controlado, cruzado. Granlund (1996)[48] e (1997)[49] também são referentes ao mesmo estudo duplo-cego, randomizado, controlado, que apesar dos autores o descreverem como paralelo, apresenta características de um estudo cruzado.

Granlund (1996)[48] e (1997)[49] avaliaram os efeitos de ciclosporina oral *versus* dipropionato de betametasona tópico em três fases: na fase 1, os 41 participantes foram alocados aleatoriamente nos grupos para receber ciclosporina (n=20) ou dipropionato de betametasona (n=21); na fase 2, aqueles que não tiveram sucesso na melhora da dermatite durante a fase 1 foram transferidos de grupo, sem período de *washout*; a fase 3 compreende aqueles que tiveram sucesso na fase 1 e que, portanto, foram acompanhados até a recidiva ou por no máximo 6 meses. Sabendo que a falta do período de *washout* poderia carregar o efeito (benefício ou dano) do tratamento anterior, serão apresentados neste PTC apenas

dados da fase 1 do estudo. Para os estudos cruzados que compararam ciclosporina ao placebo, dois também não incluíram período de *washout*[1, 47, 50]. Nestes casos, serão apresentados os resultados para o início do estudo e para o final de cada fase, com as devidas considerações sobre a possibilidade de os pacientes carregarem o efeito do tratamento anterior.

Outra observação sobre os estudos de Granlund (1996)[48] e (1997)[49] é a falta de clareza no relato dos desfechos na semana 6 pois não fica evidente se há ou não uma sobreposição dos resultados para as fases 1 e 2. No **Quadro 7** são apresentadas as principais características de todas as publicações incluídas nesta síntese.

A avaliação dos desfechos é uma tarefa particularmente desafiadora na DA devido à falta de padronização dos métodos, que dificulta comparações entre os estudos e inviabiliza conclusões robustas. A Avaliação Global do Investigador (IGA; do inglês, *Investigator's Global Assessment*), por exemplo, é recomendada pelos órgãos de saúde para registro de medicamentos na DA[24]. No entanto, deve-se destacar que IGA é um termo abrangente para mais de 20 escalas variantes publicadas na literatura[27]. Apenas em 2020, especialistas desenvolveram um IGA validado para DA (vIGA-AD™)[27]. Entre os estudos incluídos neste PTC, apenas Schmitt[51] usou uma escala IGA para avaliação da melhora clínica. Por não se tratar da versão validada, os resultados foram descritos como desfecho secundário. Desta forma, apenas os resultados da escala *objective* SCORAD avaliados por Schmitt[51] e da escala de atividade da doença avaliado por Sowden[1], posteriormente denominada por um dos coautores como a escala SASSAD[26, 27], foram incluídos na avaliação de melhora clínica por escala validada. O **Quadro 8** apresenta os desfechos de interesse avaliados nos estudos incluídos.

Quadro 7 - Características dos estudos incluídos neste Parecer Técnico-Científico (PTC).

Autor, ano	Desenho	Critério diagnóstico	População	Medicamentos permitidos durante o estudo	Critérios de exclusão	Tempo de tratamento	Tempo de seguimento	Ciclosporina		Controle	
								N, idade, sexo	Dose, período	N, idade, sexo	Medicamento, dose, período
Wahlgren[52]	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado, cruzado	Hanifin & Rajka	Adultos (22-42 anos) com dermatite atópica moderada à grave	Emolientes e hidrocortisona ≤1% tópica	Idade < 18 anos, gravidez ou lactação, idade fértil sem uso de contracepção, história anterior ou presença de outra doença, infecção aguda não controlada, terapia com corticosteróides nos últimos 3 meses, terapia ultravioleta no último mês, exames laboratoriais de rotina alterados, abuso de drogas ou álcool ou suspeita de adesão insuficiente do paciente.	10 + 10 dias[a]	41 dias	n = 10, idade média 24 anos (intervalo: 22-42), 7 homens	5mg/kg/dia de Ciclosporina em solução oral, 1 vez ao dia	n = 10, idade média 24 anos (intervalo: 22-42), 7 homens	Placebo, 1 vez ao dia
Sowden[1]	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado, cruzado	Hanifin & Rajka	Participantes (16 a 58 anos) com dermatite atópica grave, de longa duração, resistente à terapia convencional.	Esteroides tópicos	Função renal ou hepática anormal, hipertensão tratada ou não, história de câncer, infecção aguda não controlada, uso de medicamentos ou agentes nefrotóxicos que pudessem interferir na farmacocinética da ciclosporina, idade fértil sem uso de contracepção, gestação ou lactação	8 + 8[b] semanas	20 semanas	Braço 1 (ciclosporina-placebo): n = 17[c], idade mediana 30 anos (intervalo: 16-43), 11 homens Braço 2 (placebo-ciclosporina): n = 16[c], idade mediana 29 anos (intervalo: 16-58), 10 homens ● Ciclosporina: 5mg/kg/dia em cápsula, 1 vez ao dia. ● Placebo: cápsula de aparência idêntica à intervenção, 1 vez ao dia.			
Salek[47]											
Munro [50]	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado, cruzado	Não especificado	Adultos (19 a 48 anos) com dermatite atópica crônico grave	Esteroides tópicos	Hipertensão, aumento da ureia ou creatinina sérica, disfunção hepática, câncer ou infecção aguda, gravidez ou lactação, tratamento com medicamentos que podem interferir na ciclosporina e tratamento sistêmico para dermatite atópica nas últimas 4 semanas.	8 + 8[b] semanas	16 semanas	n = 24[d], idade média 29 anos (intervalo: 19-48), 15 mulheres - Braço 1 (ciclosporina-placebo): n = 9 - Braço 2 (placebo-ciclosporina): n = 10 ● Ciclosporina: 5mg/kg/dia em cápsula, em uma dose diária dividida. ● Placebo: cápsula de aparência idêntica à intervenção			
Van Joost[53]	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado, de grupos paralelos	Hanifin & Rajka	Participantes (17 a 68 anos) com dermatite atópica refratária grave, que estava causando sofrimento e incapacidade	Hidroxizina (10 ou 25 mg) e terapia emoliente tópica foram prescritos durante todo o estudo[e].	Função renal ou hepática anormal, hipercalemia, hipertensão (mesmo em tratamento), histórico de câncer, infecção aguda não controlada, epilepsia, síndrome de má absorção, abuso de drogas ou álcool, uso medicamentos que provavelmente interfiram na farmacocinética da ciclosporina, idade fértil sem uso de contracepção, gestação e lactação.	6 semanas	6 semanas	n = 23[f], idade média 31.6 anos ± 12.4, 12 homens	5mg/kg/dia de ciclosporina em cápsula, 1 vez ao dia	n = 23[f], idade média 31.0±9.6, 12 mulheres	Cápsula de placebo, 1 vez ao dia

			significativos aos pacientes								
Granlund[48] Granlund[49]	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado, de grupos paralelos[g]	Exame histopatológico	Participantes (18 a 70 anos) com dermatite atópica das mãos persistente por pelo menos 6 meses, refratária ao tratamento e que estava causando incapacidade significativa aos pacientes[h].	Emolientes tópicos	Uso de corticosteroides sistêmicos nas últimas 4 semanas e corticosteroides tópicos ou radiação ultravioleta nas 2 últimas semanas da inscrição no estudo. Critérios de exclusão padrão para pacientes em tratamento com ciclosporina também foram usados.	Fase 1[g]: 6 semanas	Fase 1[g]: 6 semanas	n = 20[i], idade média 36 ± 9 (IC 95%: 32-40), 13 mulheres	3mg/kg/dia de Ciclosporina em cápsula, 1 vez ao dia + creme placebo tópico	n = 21[i], idade média 40 ± 11 (IC 95%: 35- 45), 11 homens	Creme tópico de dipropionato de betametasona 0,05% + cápsula de placebo
Schmitt[51]	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado, de grupos paralelos	U.K. Working Party diagnostic	Adultos (18-55 anos) com eczema grave (objective SCORAD ≥ 40), redução significativa da qualidade de vida e doença que não podia ser adequadamente controlada por corticosteroides tópicos e por inibidores de calcineurina tópicos.	Esteróide tópico moderadamente potente, emolientes e continuação de anti-histamínicos	História previa de câncer, mulheres sem contracepção adequada, gestantes, lactantes e indivíduos com peso <50 ou >100 kg, hipertensão, doença renal, osteoporose, diabetes, doença hepática, comorbidades psiquiátricas e terapia ultravioleta nas últimas 8 semanas.	6 semanas	18 semanas	n = 17[j], idade média anos 30,1 ± 8,9, 7 mulheres	2,7-4,0 mg/kg de ciclosporina (6 semanas)	n = 21[j], idade média anos 28,8 ± 9,9, 10 mulheres	Dose inicial de 0,5-0,8 mg/kg de prednisolona, reduzida a zero dentro de 2 semanas, seguida de placebo por 4 semanas.

SCORAD, Scoring of Atopic Dermatites; **a.** com período de *washout*; **b.** sem período de *washout;* **c.** Braço 1 = 6 participantes não completaram o segundo período placebo devido à falha do tratamento; Braço 2 = 4 participantes passaram prematuramente para a segunda fase devido à falta de efeito do tratamento com placebo. Nenhum paciente foi retirado durante o tratamento com ciclosporina; **d.** dos 24 participantes 19 foram descritos (5 perdas: 1 por erro de dispensação; 3 por dificuldades de atendimento regular; e 1 por hiperuricemia (detectada em uma amostra colhida antes do início do tratamento). Doze dos 19 completaram o estudo; **e.** nos casos em que o medicamento experimental foi eficaz, a hidroxizina e o emoliente foram reduzidos ou interrompidos; **f.** completaram o estudo 14 participantes do grupo ciclosporina (9 desistências/retiradas por falta de efeito [n=4]; hipertensão [n=1] e violação de protocolo [n=4]) e 9 participantes do grupo placebo (14 desistências por falta de efeito); **g.** o estudo compreende três fases, com troca de pacientes entre os grupos de tratamento, sem período de washout, por isso optou-se por apresentar apenas dados referentes à fase 1 (ciclosporina *vs* dipropionato de betametasona); **h.** os participantes deveriam evitar alérgenos de contato; **i.** completaram a fase 1 do estudo 16 participantes do grupo ciclosporina (4 desistências/retiradas por incapacidade de comparecer à consulta [n=2];

eventos adversos [n=1] e falha no tratamento [n=1]) e 19 participantes do grupo dipropionato de betametasona (2 desistências/retiradas por eventos adversos [n=1] e falha no tratamento [n=1]); **j.** dos 17 participantes inscritos no grupo ciclosporina, 11 terminaram o estudo (6 perdas: 5 exacerbações após o término do tratamento ativo e 1 impossibilidade de comparecer a visita); o grupo prednisolona teve 11 perdas (10 exacerbações após o término do tratamento ativo e 1 gravidez). Devido a uma proporção inesperadamente alta de retiradas por exacerbações significativas da dermatite atópica, o monitoramento independente de dados e o conselho de segurança propôs o término precoce do estudo após uma análise interina pré-planejada.

Quadro 8 – Desfechos de interesse avaliados nos estudos incluídos neste Parecer Técnico-Científico (PTC).

Autor, ano	Desfechos						
	Melhora clínica		Qualidade de vida (ferramenta)		Distúrbios de sono (ferramenta)		Eventos adversos
	Investigador*	Paciente*	Investigador*	Paciente*	Investigador*	Paciente*	
Wahlgren[52]	- Gráfico de gravidade de 20 áreas (Escala 0-3[a] por área; dias -2 a -1 e dia 10)	- Intensidade da coceira (*Symtrack* e escala visual analógica; dias -2 a 5 e dias 9 a 10)	Não	Não	Não	Não	Sim
Sowden[1]	- Dermatite Atópica de Seis áreas, Seis sinais (gravidade da doença; semana 0 a 16) - Regra dos 9 (extensão da doença; semana 0 a 16) - Eficácia global[b] (semana 8 e 16)	- Coceira (escala visual analógica; semana 0, 8 e 16) - Eficácia global[b] (semana 8 e 16)	Não	Não	Não	- Perda de sono (escala visual analógica; semana 0, 8 e 16)	Sim
Salek[47]	Não	Não	Não	UKSIP e EDI (semana 0, 8 e 16)	Não	Não	Não
Munro [50]	- Regra dos 9 (semana 0 a 16) - Escore de gravidade de 3 sinais clínicos (intervalo: 0-3; semana 0 a 16)	- Coceira (Escala visual analógica; semana 0 a 16)	Não	Não	Não	- Perda de sono (Escala visual analógica; semana 0 a 16)	Sim
Van Joost[53]	- TBSA modificada (gravidade da doença; semana 0 a 6) - Regra dos 9 (extensão da doença; semana 0 a 6) - Liquenificação (Escala 0-3[a]; semana 0 e 6) - Eficácia global[c] (semana 6)	- Coceira (Escala 0-3[a]; semana 0 e 6) - Eficácia global[c] (semana 6)	Não	Não	Não	- Perda de sono (Escala 0-3[a]; semana 0 e 6)	Sim
Granlund[48]	- Escore de atividade da doença (Escala 0-3[a]; semana 0 a 6) - Extensão da doença - Eficácia global[d] (semana 0 a 6)	- Coceira (Escala visual analógica; semana 0 a 6) - Eficácia global[d] (semana 0 a 6)	Não	Não	Não	- Perda de sono (Escala visual analógica; semana 0 a 6)	Sim
Granlund[49]	Não	Não	Não	EDI (semana 0 e 6)	Não	Não	Não
Schmitt[51]	- objective SCORAD (semana de 0 e 6) - Avaliação global da gravidade da doença (escala Likert 6 de pontos; semana de 0 e 6)	- Satisfação geral do paciente (Escala analógica visual; semana de 0 e 6)	Não	DLQI (semana de 0 e 6)	Não	Não	Sim

*avaliador; UKSIP, United Kingdom Sickness Impact Profile; EDI, Eczema Disability Index; SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis; DLQI, Dermatology Life Quality Index; **a.** escala 0-3 = 0, nenhum; 1, leve; 2, moderado; 3, grave; **b.** escala de cinco pontos, em que as categorias de eficácia variam de "nenhuma" a "muito boa"; **c.** escala de eficácia global = 0, nenhum; 1, leve; 2, moderado; 3, bom; 4, muito bom; **d.** escala de eficácia global = 1, muito bom; 2, bom; 3, moderado; 4, leve; 5, nenhum.

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A avaliação da qualidade metodológica foi feita por dois revisores independentes, através da ferramenta de risco de viés para ECRs da Cochrane, Risk of Bias 2 (RoB 2). Um terceiro revisor foi consultado em casos de discrepâncias. No Quadro 9, estão os resultados das avaliações para os 8 estudos incluídos. Sete dos 8 estudos foram classificados com alto risco de viés devido às incertezas acerca da randomização e cegamento e aos problemas na aferição e descrição dos desfechos de interesse. Um dos ECRs demonstrou algumas preocupações referentes a sua qualidade metodológica, atribuídas a problemas na descrição dos desfechos[51].

Quadro 9 – Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos neste Parecer Técnico-Científico (PTC): Risk of Bias 2 (RoB 2).

Estudo	Viés proveniente do processo de randomização	Viés devido a desvios da intervenção pretendida	Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho	Viés na aferição do desfecho	Viés na seleção do resultado a ser relatado	Risco de viés geral
Granlund[48]	Algumas preocupações[a]	Baixo	Baixo	Alto[b,c]	Algumas preocupações[e]	**Alto risco de viés**
Granlund[49]	Algumas preocupações[a]	Algumas preocupações[d]	Baixo	Algumas preocupações[b]	Algumas preocupações[e]	**Alto risco de viés**
Munro[50]	Algumas preocupações[a]	Algumas preocupações[b]	Baixo	Algumas preocupações[b]	Algumas preocupações[e]	**Alto risco de viés**
Salek[47]	Algumas preocupações[a]	Algumas preocupações[b]	Baixo	Algumas preocupações[b]	Algumas preocupações[e]	**Alto risco de viés**
Schmitt[51]	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações[f]	**Algumas preocupações**
Sowden[1]	Algumas preocupações[a]	Algumas preocupações[b]	Algumas preocupações[g]	Alto[b,c]	Algumas preocupações[e]	**Alto risco de viés**
Van Joost[53]	Algumas preocupações[a]	Algumas preocupações[b]	Algumas preocupações[g]	Alto[b,c]	Algumas preocupações[e]	**Alto risco de viés**
Wahlgren[52]	Algumas preocupações[a]	Algumas preocupações[b]	Algumas preocupações[g]	Algumas preocupações[b]	Algumas preocupações[e]	**Alto risco de viés**

a- Sem detalhes sobre processo de randomização e/ou sigilo de alocação; b- Sem detalhes sobre o cegamento das partes envolvidas no estudo; c- Há possibilidade de quebra de cegamento de participantes e do avaliador do desfecho; a avaliação do desfecho pode ser influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida; d- Análise estatística não apropriada; e- Protocolo de estudo não identificado; f- Não foram reportados resultados para todos os desfechos; g- Sem informações sobre todos os participantes do estudo.

8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

Neste PTC, foram definidos como desfechos primários: melhora clínica avaliada por escala validada, qualidade de vida, melhora do sono e eventos adversos. No entanto, o número de estudos que avalia a melhora clínica da DA por escalas validadas ainda é pequeno. Com o objetivo de descrever um maior número de estudos, sem prejudicar a avaliação do corpo de evidências, optou-se pela inclusão da melhora clínica avaliada por escalas não validadas como desfecho secundário.

Os dados para todos os desfechos de interesse foram extraídos das publicações originais e apresentados para o início e final do tratamento nos estudos paralelos e para o início e final de cada fase de tratamento nos estudos cruzados.

As exceções são as publicações de Granlund (1996)[48] e (1997)[49], originárias do mesmo estudo cruzado, que compararam dois tratamentos ativos sem período de *washout.* Neste caso, foram descritos os resultados de eficácia para o início do estudo e final da primeira fase de tratamento; enquanto os resultados de segurança foram apresentados para o estudo completo e classificados como evidência indireta.

Devido à grande heterogeneidade na forma de mensurar os resultados em todos os desfechos, optou-se por não realizar metanálise, portanto os resultados são apresentados descritivamente. Na avaliação da certeza das evidências usando a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE) foram incluídos os resultados das semanas 6 a 8 de tratamento para os desfechos primários, uma vez que 7 dos 8 estudos apresentavam resultados para este período.

Melhora clínica avaliada por escala validada

Dois dos ECRs incluídos avaliaram os efeitos da ciclosporina sobre a melhora clínica por escalas validadas, um comparando-a ao placebo e outra à prednisolona.

Sowden[1] avaliaram a gravidade da DA por uma escala que posteriormente foi denominada por um dos seus coautores como a escala *Six Sign Atopic Dermatitis* (SASSAD)[26], hoje validada[27]. Este é um estudo cruzado que apresenta resultados de acordo com a sequência de tratamento: ciclosporina-placebo (n=17) e placebo-ciclosporina (n=16). O **Quadro 10** mostra o escore médio da escala SASSAD para ambos os grupos, no início do estudo (semana 0), final da primeira fase (semana 8) e final da segunda fase (semana 16) de tratamento.

Quadro 10 – Avaliação clínica de acordo com a escala *Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis* (SASSAD)[a].

Braço/semana de tratamento	Média ± EP
ciclosporina-placebo/semana 0	40,11 ± 3,35
placebo-ciclosporina/semana 0	46,91 ± 3,25
ciclosporina-placebo/semana 8	18,09 ± 3,67
placebo-ciclosporina/semana 8	42,98 ± 4,15
ciclosporina-placebo/semana 16	38,62 ± 3,14
placebo-ciclosporina/semana 16	15,85 ± 2,55

EP, Erro Padrão. a. o WebPlotDigitizer (http://automeris.io/WebPlotDigitizer/) foi usado para extrair dados apresentados em gráficos.

Esses resultados evidenciam que os pacientes em ambas as sequências de tratamento mostraram melhora na gravidade da doença durante o tratamento com ciclosporina. O escore médio do tratamento com ciclosporina foi 16,5%, enquanto o escore médio no placebo foi 40,4%. A diferença entre os tratamentos foi de - 23,9 (IC 95%: - 29,5 a - 18,3; p <0,001). Este resultado precisa ser avaliado com cautela, visto que o estudo não incluiu período de *washout* entre os

tratamentos, podendo ter carregado o efeito do tratamento anterior. Apesar da perda expressiva de pacientes nos grupos placebo por falha no tratamento (**Quadro 7**), as análises foram feitas por intenção de tratar.

Schmitt[51] utilizaram o *Objective Scoring Atopic Dermatitis* (oSCORAD) instrumento que avalia apenas os itens extensão e intensidade da escala SCORAD na avaliação da DA[54]. O estudo comparou os efeitos da ciclosporina (n=17) com os da prednisolona (n=21). A alteração média ± desvio padrão (DP) no oSCORAD no final do tratamento (semana 6) em relação à linha de base foi de 54,5 ± 24,0 para o grupo ciclosporina e 42,7 ± 24,8 para o grupo prednisolona. A diferença entre os grupos não foi significativa (p = 0,149). A proporção de pacientes que atenderam ao critério de resposta oSCORAD50, ou seja, apresentaram melhora relativa no índice oSCORAD de pelo menos 50% em relação à linha de base, foi de 11/17 no grupo ciclosporina (65%) e de 9/21 no grupo prednisolona (43%), sendo também essa diferença não estatisticamente significativa (p = 0,180).

Devido a uma alta proporção de retiradas por exacerbações significativas da doença (ciclosporina = 5 e prednisolona = 10), o estudo foi interrompido precocemente (**Quadro 7**). Todos os participantes que compareceram à consulta inicial foram analisados por intenção de tratar. Dados perdidos foram imputados, levando adiante o pior valor conhecido após o início do tratamento.

Ambos os estudos permitiram o uso de esteroides tópicos durante o estudo. Schmitt[51] ainda permitiram o uso de emolientes e continuação de anti-histamínicos. A avaliação GRADE evidenciou uma certeza de evidência *muito baixa* para esse desfecho na comparação com placebo e *baixa* na comparação com prednisolona (corticoide).

Qualidade de vida

A qualidade de vida de pacientes com DA tratados com ciclosporina foi avaliada por três ECRs, sendo que um deles utilizou os questionários *United Kingdom Sickness Impact Profile (UKSIP)* e *The Eczema Disability Index* (EDI), outro estudo utilizou apenas o EDI e o terceiro utilizou o *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). Os resultados são descritos no **Quadro 11**.

Quadro 11 - Resultados da avaliação de qualidade de vida de pacientes com dermatite atópica tratados com ciclosporina.

Estudos	Avaliação qualidade de vida	Discussão
***The Eczema Disability Index* (EDI)**		
Salek[47] Grupo ciclosporina-placebo (n=17) Grupo placebo-ciclosporina (n=16)	Grupo ciclosporina-placebo Linha de base (média ± EPM): 33,2±4,7 Semana 8: 16,1±5,3 Semana 16: 19,5±5,1 Mudança entre a linha de base e a semana 8 = p ≤0,01 (sem significância para trabalho/escola e relações pessoais) Grupo placebo-ciclosporina	Houve uma melhora significativa da qualidade de vida avaliada por EDI. Essa melhora foi superior no grupo tratado primeiro com placebo e seguido de ciclosporina, com

	Linha de base (média ± EPM): 36,7±4,0 Semana 8: 29,1 ±4,8 Semana 16: 7,6±1,7 Mudança entre a semana 8-16 e linha de base e a semana 16 = p ≤0,01 (significância pra todos os domínios)	significância para todos os domínios do questionário.
Granlund[49] Grupo ciclosporina (n=20) Grupo dipropionato de betametasona (n=21)	Grupo ciclosporina Mudança média (DP): -10.4+14.8 Linha de base vs semana 6: p <0,05 Grupo betametasona Mudança média (DP): -8.4+12 Linha de base vs semana 6: p<0,01	Houve uma melhora significativa da qualidade de vida avaliada por EDI em ambos os grupos.
United Kingdom Sickness Impact Profile (UKSIP)		
Salek[47] Grupo ciclosporina-placebo (n=17) Grupo placebo-ciclosporina (n=16)	Grupo ciclosporina-placebo Linha de base (média ± EPM): 6,5±1,7 Semana 8: 4,8±1,9 Semana 16: 4,8±1,7 Sem significância estatística Únicos itens com diferença: comportamento emocional (linha de base e a semana 8 e semana 8-16 = p ≤0,05) e comportamento de alerta (linha de base e semana 16= p ≤0,05) Grupo placebo-ciclosporina Linha de base (média ± EPM): 6,3±1,3 Semana 8: 5,6±1,8 Semana 16: 1,8±1,2 Mudança entre a semana 8-16 semanas = p ≤0,05; linha de base e a semana 16 = p ≤0,01 (sem significância para o item comunicação)	Não houve melhora significativa para o grupo tratado com ciclosporina-placebo, exceto para os itens comportamento emocional e de alerta. Para o grupo placebo-ciclosporina os resultados demonstraram melhora, exceto para o item comunicação.
***Dermatology Life Quality Index* (DLQI)**		
Schmitt[51] Grupo ciclosporina (n=17) Grupo prednisolona (n=21)	Grupo ciclosporina Linha de base até o final do tratamento N (%): 13/17 (76%) Melhora até 12 semanas N (%): 7/17 (29%) Grupo prednisolona Linha de base até o final do tratamento N (%): 15/21 (71%) Melhora até 12 semanas N (%): 4/21 (19%) Linha de base até o final do tratamento (ciclosporina vs prednisolona): p= 0,72 Melhora até 12 semanas (ciclosporina vs prednisolona): p= 0,26	Houve melhora tanto no grupo ciclosporina quanto no grupo prednisolona. O resultado é muito semelhante entre os dois grupos. Ciclosporina e prednisolona comparados até o final do tratamento não apresentam resultados significativos.

EPM: erro padrão da média; DP: desvio padrão.

Salek[47] e Granlund[49] avaliaram a qualidade de vida pela escala EDI. Os resultados reportados por Salek[47] demonstram que a melhora da qualidade de vida foi significativa em todos os itens da escala para o grupo placebo/ciclosporina (p ≤0,01). Também houve melhora desse desfecho para o grupo ciclosporina placebo (p ≤0,01), exceto para os itens trabalho/escola e relações pessoais. Granlund[49] avaliou a qualidade de vida de pacientes com DA tratados com ciclosporina em comparação com betametasona. A mudança média para o grupo ciclosporina foi -10.4 (p <0,05) e de -8.4 (p <0,01) para o grupo betametasona, demonstrando melhora em ambos os grupos.

Salek[47] também a avaliou a qualidade de vida dos pacientes através da escala UKSIP. Os resultados reportados demonstram que não houve melhora significativa para o grupo ciclosporina/placebo, exceto para os itens comportamento emocional (p ≤0,05) e comportamento de alerta (p ≤0,05). Para o grupo placebo/ciclosporina houve melhora da qualidade de vida entre a linha de base e a semana 16 (p ≤0,01) e entre as semanas 8-16 (p ≤0,05), exceto para o item comunicação.

Schmitt[51] utilizou a escala DLQI para avaliar a qualidade de vida entre os grupos tratados com ciclosporina em comparação com prednisolona. Os resultados foram semelhantes para os dois tratamentos, a melhora entre a linha de base até o final do tratamento para o grupo ciclosporina foi de 76% e de 71% para o grupo prednisolona. Os resultados comparando os dois tratamentos desde a linha de base até o final do tratamento (p= 0,72) e após 12 semanas (p= 0,26) não foram significativos.

Embora para alguns domínios da avaliação da qualidade de vida determinados estudos não tenham identificado melhora significativa, de forma geral, os resultados dos estudos identificados sugerem melhoria. Os estudos que compararam ciclosporina com placebo e betametasona sugerem melhora da qualidade de vida, enquanto os que compararam ciclosporina com prednisolona indicaram melhora semelhante para ambos os tratamentos. A maioria dos estudos tinham um delineamento *crossover* não havendo pausa entre os tratamentos, o que pode ter comprometido a análise dos resultados. O estudo Granlund[49], por exemplo, aparenta ter cruzado os tratamentos dos pacientes em períodos diferentes, sobrepondo o período de acompanhamento para as fases avaliadas. Em todos os estudos houve um número limitado de participantes, ocorrendo várias perdas durante o seguimento do ensaio, o que impede conclusões consistentes para os ECRs avaliados.

Melhora do sono

A melhora do sono foi avaliada por quatro ECRs. Três deles utilizaram a Escala Visual Analógica para mensurá-la e apenas um estudo utilizou uma escala de 0-3. Os resultados são descritos no **Quadro 12.**

Quadro 12 - Resultados da avaliação da melhora do sono de pacientes com dermatite atópica tratados com ciclosporina.

Estudos	Melhora do sono	Discussão
Escala Visual Analógica (0-100)		
Sowden[1] Grupo ciclosporina-placebo (n=17) Grupo placebo-ciclosporina (n=16)	Grupo ciclosporina-placebo Linha de base: 44,7 8 semanas: 13,2 16 semanas: 41,3 Média ciclosporina: 13,5 Grupo placebo-ciclosporina Linha de base: 47,6	Houve melhora significativa dos distúrbios do sono avaliada pela escala visual analógica.

	8 semanas: 43,3 16 semanas: 13,8 Média placebo: 41,9 Diferença tratamento (IC95%): -28,4 (-41,9 a -14,8) p=<0,001	
Munro[50] Grupo ciclosporina-placebo (n=9) Grupo placebo-ciclosporina (n=10)	Grupo ciclosporina (média em 16 semanas) Linha de base: 3,8 Ciclosporina: 1,3 Grupo placebo (média em 16 semanas) Linha de base: 3,8 Placebo: 3,1 Diferença média placebo vs ciclosporina (IC95%): 1,9 (0,2-3,7)	Sugere melhora dos distúrbios de sono para o grupo tratado com ciclosporina.
Granlund[48] Grupo ciclosporina (n=20) Grupo dipropionato de betametasona (n=21)	Grupo ciclosporina Linha de base: 37,3 6 semanas: 14,5 Grupo betamesatona Linha de base: 31,5 6 semanas: 33,9	Sugere melhora dos distúrbios de sono para o grupo tratado com ciclosporina.

IC: intervalo de confiança.

De forma geral, os estudos que avaliaram a melhora do sono sugerem efeitos mais favoráveis para o tratamento com ciclosporina. O estudo Van Joost[53] não apresentou os resultados sobre os distúrbios de sono para os grupos avaliados, apenas relatou que a diferença entre os grupos foi significativa. Os resultados reportados pelos estudos foram baseados a partir de relatos dos pacientes, onde o número de participantes foi pequeno para o desfecho e os resultados são pouco expressivos, o que impede qualquer conclusão em ambas as comparações.

Eventos adversos

Os eventos adversos foram reportados por 6 ECRs. No **Quadro 13**, são apresentadas as quantidades de eventos adversos ao medicamento descrita em cada estudo sobre a ciclosporina comparado a placebo ou a corticoides.

Quadro 13 – Eventos adversos a ciclosporina e o respectivo comparador.

ECRs	Número de eventos	Resultados	
Ciclosporina vs placebo			
Wahlgren[52]	Grupo ciclosporina: 3 Grupo placebo: 1	Tremor nas mãos: 1 vs 0 Queimação nas mãos e pés: 1 vs 1 *Alterações laboratoriais:* Redução não sintomática de magnésio sérico: 1 vs 0	
Sowden[1]	Grupo ciclosporina: 39 Grupo placebo: 8	Náusea: 11 vs 1 Dor abdominal: 4 vs 0 Vômito: 1 vs 0 Indigestão: 1 vs 0 Diarreia: 1 vs 0 Parestesia: 8 vs 4 Dor de cabeça: 3 vs 1 Dor/cãibra nas pernas: 2 vs 1 Bursite: 0 vs 1 Tontura: 1 vs 0 Tremor: 1 vs 0 Herpes simples: 1 vs 0 Parotidite: 1 vs 0 Frequência urinária: 1 vs 0 Acne: 1 vs 0 Falta de ar: 1 vs 0 Hipertricose: 1 vs 0 *Eventos adversos graves:* Dor abdominal: 1 vs 0 Episódios únicos de dor de cabeça: 0 vs 1 Paresteria: 0 vs 1	*Alterações laboratoriais:* As concentrações séricas médias de uréia e creatinina aumentaram durante a terapia com ciclosporina, mas essas mudanças não atingiram significância estatística. As concentrações de bilirrubina aumentaram significativamente em pacientes que receberam ciclosporina (p = 0,001). Não houve alterações nos valores médios de fosfatase alcalina ou aspartato aminotransferase.
Munro[50]	Grupo ciclosporina: 22 Grupo placebo: 7	Parestesia: 7 vs 0 Rinite: 4 vs 2 Gengivite: 2 vs 0 Hipertricose: 2 vs 0 Distúrbios menstruais: 2 vs 1 Rubor: 1 vs 0 Distúrbios gastrointestinais: 1 vs 0 Infecção do trato respiratório: 3 vs 4	*Alterações laboratoriais:* Creatinina: 77,8 mmol/L vs 73,2 mmol/L Potássio: 4,41 mmol/L vs 4,31 mmol/L Bilirrubina: 9,9 mmol/L vs 4,4 mmol/L A magnitude dessas alterações foi pequena
Van Joost[53]	Grupo ciclosporina: 28 Grupo placebo: 9	*Eventos adversos graves:* Náusea: 1 vs 0 Hipertensão: 2 vs 0 Dor nas pernas e febre: 0 vs 1 Rosto e pálpebras inchados: 0 vs 1 Dispneia: 0 vs 1	Na semana 6, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos parâmetros hematológicos e bioquímicos entre os grupos ciclosporina e placebo, além da contagem de eosinófilos (p = 0,008). Uma diminuição na depuração de creatinina no grupo ciclosporina (diminuição média 4,2±20),

		Relação com a terapia (somente grupo ciclosporina): Relação provável: 15 Relação definida: 5 *Alterações laboratoriais:* Creatinina sérica na semana 6 (aumento médio 3,5 ± 15 mmol/L) e o valor basal (valor médio 74,5±12,5 mmol/L) no grupo ciclosporina, comparado com a diferença do grupo placebo, foi estatisticamente significante (p=0,02). Bilirrubina (aumento médio de 3,4±5,7 mmol/l) mas não nos outros parâmetros bioquímicos da função hepática foi observado no grupo ciclosporina.	em comparação com a linha de base (valor médio 111 ± 19), estava de acordo com o aumento da creatinina sérica neste grupo.
Ciclosporina vs dipropionato de betametasona			
Granlund[48]	Grupo ciclosporina: 19 Grupo betametasona: 15	*Pacientes retirados do estudo por:* Tontura, vômito e edema facial: 1 vs 0 Insônia severa: 0 vs 1 *Alterações laboratoriais:* Grupo ciclosporina: em dois pacientes os níveis de creatinina sérica aumentaram 30% acima dos valores basais – normalizado com a redução de dose.	
Ciclosporina vs Prednisolona			
Schmitt[51]	Grupo ciclosporina: 71 Grupo prednisolona: 57	Exacerbação/rebote: 11 vs 17 Gripe: 4 vs 0 (p<0,05) Hipertensão: 4 vs 3 Dor de cabeça: 3 vs 2 Náusea/diarréia: 2 vs 3 Disestesia: 2 vs 1 Infecção de pele: 4 vs 1 Dislipidemia: 3 vs 4 Elevação das enzimas hepáticas: 3 vs 2 Ganho de peso: 0 vs 2	*Pacientes retirados do estudo por:* Exacerbação/rebote: 5 vs 10

Para o estudo conduzido por Granlund[48], consideramos os eventos adversos relatados durante todas as fases do estudo, não somente para a fase I, como foi considerado anteriormente para os demais desfechos de interesse. Esse ECR reportou que 19/28 (68% de todos os pacientes tratados com ciclosporina) e 15/27 (56% todos os pacientes tratados com

betametasona) tiveram algum tipo de evento adverso. O estudo conduzido por Schmitt[51] foi interrompido precocemente devido à descontinuação de tratamento devido a eventos adversos. Cinco pacientes do grupo ciclosporina e 10 do grupo prednisolona foram retirados do estudo devido piora do eczema, dois pacientes do grupo prednisolona necessitaram de hospitalização.

Em todos os estudos o número de eventos adversos foi maior no grupo tratado com ciclosporina. Os eventos adversos mais frequentes relatados nos estudos incluídos foram: náusea, diarreia, hipertricose, dor de cabeça e hipertensão. Eventos adversos graves foram relatos por Sowden[1] e Van Joost[53] incluíram: dor abdominal; episódios únicos de dor de cabeça; parestesia; dor nas pernas e febre; rosto e pálpebras inchados; e dispneia. A maioria dos estudos reportou alterações laboratoriais para ureia e/ou creatinina (parâmetro para avaliação da função renal) para os pacientes em tratamento com ciclosporina. De forma geral, o tratamento com ciclosporina deve considerar cautela devido ao número elevado de eventos adversos relatados pelos ECRs avaliados.

Melhora clínica avaliada por qualquer escala

Na comparação de ciclosporina com placebo, três estudos avaliaram a extensão da doença usando a Regra dos 9[1, 50, 53]. Esse método consiste na avaliação das regiões individuais do corpo (cabeça e pescoço, tronco ventral e dorsal, braço esquerdo e direito, genitália, perna esquerda e direita) por múltiplos de 9. A soma das pontuações de cada local resulta em uma avaliação percentual da área corporal total afetada pela doença.

Em todos os estudos houve redução numérica da área afetada com o uso da ciclosporina, enquanto a extensão da doença no grupo placebo se manteve praticamente inalterada. O **Quadro 14** apresenta resultados para um período de 6 a 8 semanas de tratamento, comum a todos os estudos incluídos.

Quadro 14 – Área (%) afetada pela doença[a].

Estudo	Semana 0 (média ± EP ou DP)		Semana 6 ou 8 (média ± EP ou DP)		Diferença entre os grupos
	Ciclosporina	Placebo	Ciclosporina	Placebo	
Sowden[1]	71,24 ± 4,37	71,95 ± 3,66	35,77 ± 6,71	69,31 ± 4,88	--
Munro[50]	19,2 ± 5,26	19,2 ± 5,26	1,28 ± 0,64	15,53 ± 4,04	--
Van Joost[53]	59.3 ± 21.8[b]	55.4 ± 20.7[b]	33.1 ± 26.0[b]	59.7 ± 23.6[b]	(p<0,001)

EP, Erro Padrão; DP, Desvio Padrão; a. o WebPlotDigitizer (http://automeris.io/WebPlotDigitizer/) foi usado para extrair dados apresentados em gráficos; b. média ± DP.

Em Sowden[1] e Munro[50] não foram apresentados testes estatísticos para demonstrar diferenças entre os grupos para este tempo de tratamento (6 a 8 semanas). No entanto, Sowden[1] mostram redução significativa da área corporal afetada para o grupo ciclosporina em relação ao placebo na semana 16 (média = - 38,7%; IC 95% - 46,1 a - 31,4; p<0,001). Munro et al (1994) mostram apenas que houve uma redução da área afetada para grupo ciclosporina em relação ao grupo

placebo (média = 10,6%; IC 95%: 6,4 – 14,8) ao final das 16 semanas de tratamento. Vale destacar que ambos são estudos cruzados sem período de *washout*.

Embora o estudo de Munro[50] tenha demostrado uma redução menos expressiva da área afetada, é importante considerar que o escore médio basal da amostra de Munro et al é e bastante inferior ao apresentado nos demais estudos, o que dificulta a comparação dos resultados.

Granlund[48] avaliaram os efeitos da ciclosporina e do dipropionato de betametasona na extensão da DA de mãos, evidenciando uma redução média ± DP da área afetada de 33,25 ± 20,41% (semana 0) para 17,78 ± 19,92% (semana 6) no grupo ciclosporina e de 47,57 ± 31,94 para 22,06 ± 20,24 no grupo dipropionato de betametasona. Ambos os tratamentos apresentaram uma redução significativa da área afetada, sem diferença significativa entre grupos (resultados dos testes não mostrados).

Para avaliação da gravidade da DA, cada estudo que usou placebo como comparador adotou um método de aferição. Wahlgren[52] usaram um gráfico de gravidade de 20 áreas, através do qual a intensidade da doença em cada região foi pontuada em uma escala de 0 - 3 (0, nenhum; 1, leve; 2, moderado; 3, grave), resultando em um escore geral de 0 a 60 pontos. Os resultados mostraram uma redução média ± DP significativa da gravidade da DA no grupo ciclosporina ao final dos 10 dias de estudo (24,00 ± 11,13 *vs* 11,13 ± 7,44; p=<0,01); também houve uma redução significativa em relação ao grupo placebo ao final do estudo (11,13 ± 7,44 *vs* 24,13 ± 8,87; p=<0,01).

Munro[50] usaram um escore de gravidade de 3 sinais clínicos (eritema, escoriações e liquenificação) para 4 áreas do corpo (cabeça e pescoço, membros superiores, membros inferiores e tronco). Os investigadores atribuíram de 0 a 3 pontos para cada área. De acordo com os autores, todos os pacientes apresentaram melhora clínica da doença durante o uso de ciclosporina em comparação com placebo. A melhora foi maior no eritema e escoriação, enquanto a resposta da liquenificação foi menos acentuada e mais gradual.

Van Joost[53] usaram uma escala chamada avaliação da gravidade total do corpo (TBSA; do inglês, *total body severity assessment*). A ferramenta avalia seis regiões: cabeça e pescoço; tronco; mãos e pulsos; pés; cotovelos e joelhos. Cada região foi avaliada quanto ao eritema, infiltração, vesículas, ressecamento/descamação, rachaduras/fissuras e escoriações/crostas, cada sinal foi classificado quanto à gravidade (escala 0-3 = 0, nenhum; 1, leve; 2, moderado; 3, grave). Ao final do estudo (6 semanas), houve uma diminuição no escore de gravidade da doença de 55% na terapia com ciclosporina em comparação com linha de base (57 ± DP 21 *vs* 25 ± DP 23), uma diferença significativa em relação ao observado para o grupo controle (p =0,0002). Nove dos 14 pacientes do grupo da ciclosporina que completaram o estudo tiveram uma redução do escore de TBSA ≥75% em relação à linha de base. Nos outros cinco pacientes as respostas foram 67, 62, 33, 30 e 26%. A liquenificação, também avaliada com uma escala de 0-3, reduziu gradualmente durante a terapia

com ciclosporina, representando uma melhora de 35% ao final do estudo (basal = 10,3; semana 6 = 6,7); superior ao que foi observado no grupo placebo (14% de melhora).

Granlund[48] compararam a eficácia da ciclosporina *versus* o dipropionato de betametasona na redução da gravidade da DA de mãos através da avaliação de 6 sinais (eritema, descamação, infiltração, escoriações, crostas e vesículas). Uma pontuação de 0 a 3 (0, nenhum; 1, leve; 2, moderado; 3, grave) foi atribuída pelos investigadores para cada sinal, em cada mão. No grupo ciclosporina, 50% dos participantes tiveram sucesso no tratamento (diminuição de 50% no escore de gravidade em relação ao próprio valor basal), comparado à 32% do grupo dipropionato de betametasona, uma diferença sem significância estatística.

Schmitt[51] usaram uma escala IGA não validada para avaliar a resposta da ciclosporina comparada à prednisolona na redução da gravidade da DA. O estudo mostrou que uma proporção semelhante de pacientes passou a ter a doença classificada como leve ao final dos tratamentos (ciclosporina = 8/17; prednisolona = 8/21; p = 0,578).

A eficácia global do tratamento, avaliada pelos investigadores, foi relatada em dois estudos que comparam ciclosporina ao placebo: Sowden[1] e Van Joost[53]. Em Sowden[1] foi utilizada uma escala de cinco pontos, em que as categorias de eficácia variam de "nenhuma" a "muito boa". Os autores apenas relataram que houve um alto nível de concordância entre as avaliações de pacientes e investigadores, sendo que a eficácia foi classificada por 31/33 pacientes como boa ou muito boa no grupo ciclosporina. Para o grupo placebo, 3 pacientes classificaram o tratamento como bom ou muito bom. No estudo de Van Joost[53] a eficácia do tratamento foi mensurada por uma escala de 0 a 4 pontos (0, nenhum; 1, leve; 2, moderado; 3, bom; 4, muito bom). No grupo ciclosporina (n=19), os investigadores avaliaram os resultados do tratamento para 5 pacientes como bom e para 8 como muito bom. No grupo placebo, a eficácia foi classificada como muito boa para 2 pacientes. Estes resultados evidenciaram uma diferença significativa entre os grupos (ciclosporina: 2,8 ± DP 1,3; placebo: 0,9 ± DP 1,3; p = 0,0001). Resultados semelhantes foram observados para a avaliação da eficácia do tratamento pelos pacientes (ciclosporina: 2,7 ± DP 1,3; placebo: 1,0 ± DP 1,4; p = 0,0005).

Granlund[48] usaram uma escala de 1 a 5 (1, muito bom; 2, bom; 3, moderado; 4, leve; 5, nenhum) para avaliar a eficácia global da ciclosporina e do dipropionato de betametasona. A eficácia da ciclosporina foi considerada boa ou muito boa em 60% dos casos, tanto pelos pacientes quanto pelos investigadores. Para betametasona, 48% dos pacientes e 31% dos investigadores a avaliaram como boa ou muito boa. Não houve diferença significativa entre os grupos (resultado do teste não mostrado).

Em Schmitt[51] os participantes avaliaram a satisfação com o tratamento através de uma escala visual analógica (0-100), evidenciando que não houve diferença (p = 0,24) entre os grupos ciclosporina (41,1 ± DP 27,5) e prednisolona (31,5 ± DP 22,3).

A intensidade da coceira foi avaliada por escalas não validadas em 4 estudos controlados por placebo[1, 50, 52, 53]. Wahlgren[52] utilizou dois métodos para avaliar autoavaliação da coceira, o Symtrack e uma escala visual analógica. O Symtrack é um sistema computadorizado de classificação contínua da coceira, em que o paciente registra o sintoma, pelo menos a cada hora, em uma escala visual analógica (0-100). Os resultados para ambos os métodos foram similares, evidenciando uma redução significativa da coceira no tratamento com ciclosporina ao final dos 10 dias de tratamento, em relação ao valor basal (Symtrack: p = 0,01; Escala visual analógica: p = 0,02) e ao placebo (Symtrack: p = <0,05; Escala visual analógica: p = <0,01).

Sowden[1] e Munro[50] também usaram escala visual analógica (0-100 mm e 0-10 cm, respectivamente) para medir a coceira autorrelata pelos participantes do estudo. Em ambos os estudos houve uma redução da intensidade da coceira em relação ao valor médio basal e ao grupo placebo, ao final das 16 semanas de estudo. Em Munro[50] o escore foi de 5,8 no início do estudo para 4,4 no grupo placebo e 1,8 no grupo ciclosporina, uma diferença média de 2,8 (IC 95%: 1,8 – 3,8). Para Sowden[1], o escore médio do tratamento com ciclosporina foi 16,6 e com placebo foi 51,2, uma diferença de - 34,6 (-46,0 a -23,2; p=<0,001). Van Joost[53] usaram uma escala de 0-3 (0, nenhum; 1, leve; 2, moderado; 3, grave) para avaliar a coceira e, da mesma forma, observaram uma melhora significativa nos pacientes em uso de ciclosporina (2,7 na semana 0 para 1,1 na semana 6), uma melhora significativa em relação ao placebo (p = 0,01).

Granlund[48] mostraram que, em sua amostra, tanto ciclosporina quanto o dipropionato de betametasona foram eficazes na redução da coceira. Ambos os tratamentos levaram a uma redução significativa do sintoma, sem diferença significativa entre grupos (resultados dos testes não mostrados).

9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Na avaliação da certeza das evidências usando a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE) foram incluídos os resultados das semanas 6 a 8 de tratamento para os desfechos primários, uma vez que 7 dos 8 estudos apresentavam resultados para este período. As avaliações estão apresentadas de forma descritiva nos **Quadros 15, 16 e 17**, de acordo com o comparador. A certeza geral de evidências foi *muito baixa* para a comparação com placebo em todos os desfechos. O mesmo padrão foi observado na avaliação de ciclosporina *versus* dipropionato de betametasona. Para a comparação da ciclosporina com prednisolona, a certeza de evidências foi classificada como *baixa* para todos os desfechos.

Quadro 15 – Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários comparando ciclosporina e placebo.

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
Estudos (participantes)	**Risco de viés**	**Inconsistência**	**Evidência indireta**	**Imprecisão**	**Viés de publicação**	**Certeza geral de evidência**	**Impacto**	**Importância**
Melhora clínica avaliada por escala validada (seguimento: 8 semanas)								
1 ensaio clínico randomizado Sowden[1]: 17 participantes foram alocados na sequência de tratamento ciclosporina-placebo e 16 na sequência placebo-ciclosporina.	muito grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Os Pacientes mostraram melhora na gravidade da doença durante o tratamento com ciclosporina (semana 0 = 40,11 ± 3,35; semana 8 = 18,09 ± 3,67), enquanto os pacientes do grupo placebo mantiveram seus escores estáveis (semana 0 = 46,91 ± 3,25; semana 8= 42,98 ± 4,15). A diferença entre os tratamento foi apresentada apenas para o final do estudo cruzado (semana 16): - 23,9 (IC 95%: - 29,5 a - 18,3; p <0,001).	CRÍTICO
Qualidade de vida (seguimento: 8 semanas; avaliado com: The Eczema Disability Index (EDI))								
1 ensaio clínico randomizado Salek[47]: 17 participantes foram alocados na sequência de tratamento ciclosporina-placebo e 16 na sequência placebo-ciclosporina.	muito grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Indica melhora da qualidade de vida com o tratamento ciclosporina, no entanto esse estudo apresentara alto risco de viés e um número pequeno de participantes.	IMPORTANTE

Qualidade de vida (seguimento: 8 semanas; avaliado com: United Kingdom Sickness Impact Profile (UKSIP))

1 ensaio clínico randomizado Salek[47]: 17 participantes foram alocados na sequência de tratamento ciclosporina-placebo e 16 na sequência placebo-ciclosporina.	muito grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	De forma geral, os resultados reportados sugerem melhora com o uso de ciclosporina. No entanto, o estudo apresentara alto risco de viés e um número pequeno de participantes.	IMPORTANTE

Melhora do sono (seguimento: 8 semanas; avaliado com: Escala Visual Analógica (0-100))

2 ensaios clínicos randomizados Sowden[1]: 17 participantes foram alocados na sequência de tratamento ciclosporina-placebo e 16 na sequência placebo-ciclosporina. Munro[50]: 9 participantes foram alocados na sequência de tratamento ciclosporina-placebo e 10 na sequência placebo-ciclosporina	muito grave[a]	não grave	não grave[c]	grave[b]	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Os resultados para os distúrbios do sono reportados Sowden (1991) sugerem melhora evidente após o uso de ciclosporina para grupo ciclosporina-placebo. Com resultados para a diferença de tratamento (IC95%): -28,4 (-41,9 a -14,8) e p=<0,001. Os resultados reportados por Munro (1994) consideraram a diferença média durante 16 semanas de tratamento: 1,9 (0,2-3,7), sugerindo melhora para o grupo ciclosporina.	IMPORTANTE

Eventos adversos (seguimento: 6 a 8 semanas)

3 ensaios clínicos randomizados Sowden[1]: 17 participantes foram alocados na sequência de tratamento ciclosporina-placebo e 16 na sequência placebo-ciclosporina. Munro[50]: 9 participantes foram alocados na sequência de tratamento ciclosporina-placebo e 10 na sequência placebo-ciclosporina. Van Joost[53]: 23 participantes foram alocados no grupo ciclosporina e 23 participantes no grupo placebo.	muito grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Em todos os estudos o número de eventos adversos foi maior no grupo tratado com ciclosporina. Os eventos adversos mais frequentes relatados nos estudos incluídos foram: náusea, diarreia, hipertricose, dor de cabeça e hipertensão. Eventos adversos graves foram relatos por Sowden et al (1991) e Van Joost et al (1994) e incluíram: dor abdominal; episódios únicos de dor de cabeça; parestesia; dor nas pernas e febre; rosto e pálpebras inchados; e dispneia. A maioria dos estudos reportou alterações laboratoriais para ureia e/ou creatinina (parâmetro para avaliação da função renal) para os pacientes em tratamento com ciclosporina. De forma geral, o tratamento com ciclosporina deve considerar cautelar devido ao número elevado de eventos adversos relatados pelos ensaios clínicos avaliados.	IMPORTANTE

a. Alto risco de viés, devido às incertezas acerca da randomização e cegamento e a problemas na aferição e/ou descrição dos desfechos de interesse; b. Tamanho amostral pequeno; c. O resultado para este desfecho é referente as 16 semanas de tratamento.

Quadro 16 – Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários comparando ciclosporina e dipropionato de betametasona.

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
Estudos (participantes)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Impacto	Importância

Qualidade de vida (seguimento: 6; avaliado com: The Eczema Disability Index (EDI))

1 Ensaio Clínico Randomizado Granlund[49]: 20 participantes foram alocados no grupo ciclosporina e 21 no grupo dipropionato de betametasona.	muito grave[a]	não grave	grave[c,d]	grave[b]	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Houve melhora da qualidade de vida em ambos os grupos: ciclosporina (p<0,05) e betametasona (p<0,01). O estudo apresenta problemas metodológicos descritos anteriormente, além disso incluiu um número pequeno de participantes.	IMPORTANTE

Melhora do sono (seguimento: 6 semanas; avaliado com: Escala Visual Analógica (0-100))

1 Ensaio Clínico Randomizado Granlund[49]: 20 participantes foram alocados no grupo ciclosporina e 21 no grupo dipropionato de betametasona.	muito grave[a]	não grave	grave[c,d]	grave[b]	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Os resultados sugerem melhora do sono para o grupo ciclosporina: linha de base: 37,3 e após 6 semanas: 14,5 em comparação com betametasona: linha de base: 31,5 e após 6 semanas: 33,9.	IMPORTANTE

Eventos adversos (seguimento: 8 semanas)

1 Ensaio Clínico Randomizado Granlund[48]: 20 participantes foram alocados no grupo ciclosporina e 21 no grupo dipropionato de betametasona.	muito grave[a]	não grave	grave[c,d]	grave[b]	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Dezenove dos 28 (68%) dos pacientes em uso de ciclosporina e 15/27 (56%) tiveram algum tipo de evento adverso, os quais não foram especificados pelos autores. Um paciente de cada grupo foi retirado do estudo por eventos adversos. No grupo ciclosporina o paciente apresentou tontura, vômito e edema facial e no grupo placebo o paciente apresentou insônia severa. No Grupo ciclosporina dois pacientes apresentaram um aumento dos níveis de creatinina sérica de 30% acima dos valores basais – normalizado com a redução de dose.	IMPORTANTE

a. Alto risco de viés, devido às incertezas acerca da randomização e cegamento e a problemas na aferição e/ou descrição dos desfechos de interesse; b. Tamanho amostral pequeno. c. falta de clareza no relato dos desfechos na semana 6, de forma que não fica claro se há ou não uma sobreposição dos resultados para as fases 1 e 2. d. o resultado para este desfecho é referente as 16 semanas de tratamento. Uma vez que se trata de um estudo cruzado (troca de tratamento na semana 8), sem período de *washout*, os resultados da segunda fase do estudo podem carregar o efeito do tratamento anterior.

Quadro 17 – Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários comparando ciclosporina e prednisolona.

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
Estudos (participantes)	**Risco de viés**	**Inconsistência**	**Evidência indireta**	**Imprecisão**	**Viés de publicação**	**Certeza geral de evidência**	**Impacto**	**Importância**
Melhora clínica avaliada por escala validada (seguimento: 6 semanas)								
1 Ensaio Clínico Randomizado Schmitt[51]: 17 participantes usaram ciclosporina e 21 participantes usaram prednisolona	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	A alteração média ± desvio padrão no *Objective Scoring Atopic Dermatitis* (oSCORAD) no final do tratamento em relação à linha de base foi de 54,5 ± 24,0 para o grupo ciclosporina e 42,7 ± 24,8 para o grupo prednisolona (p = 0,149). A proporção de pacientes que atenderam ao critério de resposta SCORAD50, ou seja, apresentaram melhora relativa no índice oSCORAD de pelo menos 50% em relação à linha de base, foi de 11/17 no grupo ciclosporina (65%) e de 9/21 no grupo prednisolona (43%). Apesar de um número maior de pacientes do grupo ciclosporina atenderem ao critério de resposta estabelecido, a diferença entre os grupos também não foi significativa (p = 0,180).	CRÍTICO
Qualidade de vida (seguimento: 6 semanas; avaliado com: Dermatology Life Quality Index (DLQI))								
1 Ensaio Clínico Randomizado Schmitt[51]: 17 participantes foram alocados no grupo ciclosporina e 21 no grupo prednisolona.	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Os resultados da qualidade de vida reportados são muito semelhantes para o grupo ciclosporina (N (%): 13/17 (76%)) e prednisolona (N (%): 15/21 (71%)). Além disso, esse estudo apresentou risco de viés grave e incluiu um número pequeno de participantes.	IMPORTANTE
Eventos adversos (seguimento 6 semanas)								
1 Ensaio Clínico Randomizado Schmitt[51]: 17 participantes foram alocados no grupo ciclosporina e 21 no grupo prednisolona.	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Os medicamentos mostraram um perfil de segurança semelhante, com ambos os grupos apresentando exacerbações da doença, hipertensão arterial, dor de cabeça, náusea/diarreia, disestesia, infecção de pele, dislipidemia e elevação de enzimas hepáticas. Dois pacientes do grupo prednisolona apresentaram ganho de peso. Os autores classificaram 2 eventos adversos do grupo prednisolona como grave, ambos possivelmente relacionados ao tratamento. O único evento adverso com diferença significativa entre os grupos foi gripe (ciclosporina = 4; prednisolona = 0; p <0,05). Devido ao alto número de retiradas do estudo (ciclosporina = 5; prednisolona = 10) por exacerbações da doença, o estudo foi interrompido precocemente.	IMPORTANTE

a. algumas incertezas quanto à qualidade metodológica do estudo, devido à problemas na descrição dos desfechos de interesse pesquisa; b. Tamanho amostral pequeno.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em uma revisão sistemática abrangente sobre a eficácia e segurança da ciclosporina oral na DA moderada a grave foram localizadas apenas 8 publicações de 6 pequenos ECRs, todos com risco de viés aumentado e/ou outras limitações importantes. A avaliação do corpo de evidências tornou-se particularmente desafiadora pela falta de padronização e subjetividade na medição dos desfechos: apenas dois dos ECRs incluídos usaram escalas validadas para a avaliação da melhora clínica[1, 51]; enquanto as escalas não validadas usadas nos demais estudos eram, na maioria das vezes, elaboradas ou modificadas pelos próprios autores.

Dos ECRs incluídos, 4 compararam a ciclosporina ao placebo e 2 a corticoides. A certeza geral de evidências foi *muito baixa* para a comparação com placebo em todos os desfechos. O mesmo padrão foi observado na avaliação de ciclosporina *versus* dipropionato de betametasona. Para a comparação da ciclosporina com prednisolona, a certeza de evidências foi classificada como *baixa* para todos os desfechos. Mesmo diante das limitações das evidências disponíveis sugerem que o medicamento é eficaz comparado ao placebo e igual ou inferior quando comparado aos corticoides. Seu uso é considerado seguro para o período avaliado (8 semanas) mas esse tempo não correspondente ao usualmente praticado no tratamento de pacientes com DA moderada a grave.

11. REFERÊNCIAS

1. Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 1991; 338: 137-140. DOI: 10.1016/0140-6736(91)90134-b.
2. Simpson EL and Hanifin JM. Atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 115-128. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.01.130.
3. Mesquita K, Colombini M, Duarte G, et al. Unveiling atopic dermatitis burden in Brazil: a report from clinical assistance perspective. *JBES: Brazilian Journal of Health Economics/Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* 2019; 11.
4. Spergel JM and Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003; 112: S118-S127.
5. Silverberg JI, Hong H, Thyssen JP, et al. Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate to Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Dermatology and Therapy* 2022: 1-16.
6. Ständer S. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2021; 384: 1136-1143. DOI: 10.1056/NEJMra2023911.
7. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care* 2017; 23: S115-s123.
8. Gupta D. Atopic Dermatitis: A Common Pediatric Condition and Its Evolution in Adulthood. *Med Clin North Am* 2015; 99: 1269-1285, xii. 20150916. DOI: 10.1016/j.mcna.2015.07.006.
9. Kim J, Kim BE and Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc* 2019; 40: 84-92. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4202.
10. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 1. 20180621. DOI: 10.1038/s41572-018-0001-z.
11. David Boothe W, Tarbox JA and Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1027: 21-37. DOI: 10.1007/978-3-319-64804-0_3.
12. Laughter MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990-2017. *Br J Dermatol* 2021; 184: 304-309. 20201129. DOI: 10.1111/bjd.19580.
13. Xue Y, Bao W, Zhou J, et al. Global Burden, Incidence and Disability-Adjusted Life-Years for Dermatitis: A Systematic Analysis Combined With Socioeconomic Development Status, 1990-2019. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 861053. 20220412. DOI: 10.3389/fcimb.2022.861053.
14. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 126: 417-428.e412. 20210106. DOI: 10.1016/j.anai.2020.12.020.
15. Arruda LK, Yang AC, Aoki V, et al. Clinical Features and Disease Management in Adult Patients With Atopic Dermatitis Receiving Care at Reference Hospitals in Brazil: the ADAPT Study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021; 31: 236-245. DOI: 10.18176/jiaci.0478.
16. Orfali RL, Shimizu MM, Takaoka R, et al. Atopic dermatitis in adults: Clinical and epidemiological considerations. *Revista da Associacao Medica Brasileira* 2013; 59: 270-275. DOI: 10.1016/j.ramb.2012.12.004.
17. Chiesa Fuxench ZC, Block JK, Boguniewicz M, et al. Atopic Dermatitis in America Study: A Cross-Sectional Study Examining the Prevalence and Disease Burden of Atopic Dermatitis in the US Adult Population. *Journal of Investigative Dermatology* 2019; 139: 583-590. DOI: 10.1016/J.JID.2018.08.028.
18. Chan Id LN, Magyari A, Ye M, et al. The epidemiology of atopic dermatitis in older adults: A population-based study in the United Kingdom. *PLoS One* 2021; 16: 1-14. DOI: 10.1371/journal.pone.0258219.

19. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy* 2018; 73: 1284-1293. DOI: 10.1111/all.13401.

20. Hanifin JM, Baghoomian W, Grinich E, et al. The Eczema Area and Severity Index-A Practical Guide. *Dermatitis : contact, atopic, occupational, drug* 2022; 33: 187-192. DOI: 10.1097/DER.0000000000000895.

21. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol* 2001; 10: 11-18. DOI: 10.1034/j.1600-0625.2001.100102.x.

22. Stalder JF, Taïeb A, Atherton DJ, et al. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993; 186: 23-31. DOI: 10.1159/000247298.

23. Charman CR, Venn AJ, Williams HC, et al. The Patient-Oriented Eczema Measure Development and Initial Validation of a New Tool for Measuring Atopic Eczema Severity From the Patients' Perspective. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1513-1519. DOI: 10.1001/archderm.140.12.1513.

24. Simpson E, Bissonnette R, Eichenfield LF, et al. The Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD): The development and reliability testing of a novel clinical outcome measurement instrument for the severity of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2020; 83: 839-846. DOI: 10.1016/J.JAAD.2020.04.104.

25. Schram ME, Spuls PI, Leeflang MM, et al. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy* 2012; 67: 99-106. 20110927. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02719.x.

26. Berth-Iones J. Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis (SASSAD) severity score: a simple system for monitoring disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 25-30.

27. Yang YB, Lynde CW and Fleming P. Common Atopic Dermatitis Rating Scales: A Practical Approach and Brief Review [Formula: see text]. *J Cutan Med Surg* 2020; 24: 399-404. 20200512. DOI: 10.1177/1203475420923644.

28. Iannone M, Tonini G, Janowska A, et al. Definition of treatment goals in terms of clinician-reported disease severity and patient-reported outcomes in moderate-to-severe adult atopic dermatitis: a systematic review. *Curr Med Res Opin* 2021; 37: 1295-1301. 20210611. DOI: 10.1080/03007995.2021.1933929.

29. Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, et al. Understanding and Managing Atopic Dermatitis in Adult Patients. *YSDER* 2012; 31: S18-S22. DOI: 10.1016/j.sder.2012.07.006.

30. Nutten S. E-Mail Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *Ann Nutr Metab* 2015; 66: 8-16. DOI: 10.1159/000370220.

31. Laughter iD MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990-2017*. *British Journal of Dermatology* 2020. DOI: 10.1111/bjd.19580.

32. Ali Z, Ulrik CS, Egeberg A, et al. Increased all-cause mortality in concomitant atopic dermatitis and asthma: A nationwide registry-based study. *Clinical & Experimental Allergy* 2021; 51: 1207-1217. DOI: 10.1111/CEA.13978.

33. Silverwood RJ, Mansfield KE, Mulick A, et al. Atopic eczema in adulthood and mortality: UK population–based cohort study, 1998-2016. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2021; 147: 1753-1763. DOI: 10.1016/J.JACI.2020.12.001.

34. Thyssen JP, Skov L and Egeberg A. Cause-specific mortality in adults with atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2018; 78: 506-510. DOI: 10.1016/J.JAAD.2017.10.032.

35. Egeberg A, Skov L, Andersen YMF, et al. Ten-year mortality is increased after hospitalization for atopic dermatitis compared with the general population, but reduced compared with psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2017; 76: 98-105. DOI: 10.1016/J.JAAD.2016.06.021.

36. Fenger RV, Vidal C, Gonzalez-Quintela A, et al. The association of the 'additional height index' with atopic diseases, non-atopic asthma, ischaemic heart disease and mortality: a population-based study. *BMJ Open* 2014; 4. DOI: 10.1136/bmjopen-2013.

37. Micromedex. Cyclosporine, https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/2F3E7B/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/A4AF51/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Cyclosporine&fromInterSaltBase=true&UserMdxSearchTerm=%24userMdxSearchTerm&false=null&=null# (2022, accessed 12 jun de 2022).

38. Cyclosporine. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012.

39. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bula Sandimmun, https://portal.novartis.com.br/medicamentos/wp-content/uploads/2021/10/Bula-SANDIMMUN-Solucao-Paciente.pdf (2022, accessed 12 de jun 2022).

40. Food and Drug Administration. Cyclosporine, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=050573 (2022, 12 de jun 2022).

41. European Medicines Agency. Cyclosporine, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/sandimmun-associated-names (2022, accessed 12 de jun 2022).

42. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas medicamentos: Sandimmun/Sandimmun neoral, https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2500101127884/?substancia=1999 (2022, accessed 12 de jun 2022).

43. Câmara de Regulação - CMED. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas preço fábrica (pf) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). , https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos (2022, accessed 12 de jun 2022).

44. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde http://bps.saude.gov.br/ (2022, accessed 13 de jun 2022).

45. BRASIL. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf (2022, accessed 15 jun 2022).

46. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic reviews* 2016; 5: 1-10.

47. Salek MS, Finlay AY, Luscombe DK, et al. Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 1993; 129: 422-430. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb03170.x.

48. Granlund H, Erkko P, Eriksson E, et al. Comparison of cyclosporine and topical betamethasone-17,21-dipropionate in the treatment of severe chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 371-376. DOI: 10.2340/0001555576371376.

49. Granlund H, Erkko P and Reitamo S. Comparison of the influence of cyclosporine and topical betamethasone-17,21-dipropionate treatment on quality of life in chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol* 1997; 77: 54-58. DOI: 10.2340/00015555775458.

50. Munro CS, Levell NJ, Shuster S, et al. Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema. *Br J Dermatol* 1994; 130: 376-380. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb02936.x.

51. Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R, et al. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 2010; 162: 661-668. 20091026. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09561.x.

52. Wahlgren CF, Scheynius A and Hägermark O. Antipruritic effect of oral cyclosporin A in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1990; 70: 323-329.

53. van Joost T, Heule F, Korstanje M, et al. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 1994; 130: 634-640. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb13111.x.

54. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, et al. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1997; 195: 10-19. DOI: 10.1159/000245677.

ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-Efetividade

Ciclosporina para o tratamento da dermatite atópica

Junho de 2022

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação da custo-efetividade da ciclosporina para o tratamento da dermatite atópica, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Este estudo de avaliação econômica foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NATS Unifesp-D), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), foram realizadas análises de custo-efetividade e de custo-utilidade da ciclosporina, em comparação a prednisolona, no tratamento da dermatite atópica. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde[1].

Atualmente, não há publicado Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) sobre a DA. Pelo "Guia prático de atualização em dermatite atópica - Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria", a imunossupressão sistêmica é recurso adotado em pacientes com DA grave e refratária à terapêutica habitual[2]. Entre os fármacos imunossupressores orais mais frequentemente utilizados na DA, citados pelo guia, estão os corticosteroides sistêmicos, a ciclosporina, a azatioprina, o micofenolato de mofetil, metotrexato, entre outros. Apesar disso, até o momento, entre os medicamentos habitualmente prescritos para este fim, apenas a ciclosporina é aprovada no Brasil para o tratamento da DA[2]. A própria predinisolona tem indicação apenas para outros tipos de dermatites (dermatite herpetiforme bolhosa, dermatite esfoliativa e dermatite seborreica grave). No entanto, a prednisolona foi usada como comparador por ser corticosteróide oral tratamento sistêmico modificador da doença mais utilizado[3] e por estar disponível no componente básico da assistência farmacêutica e, portanto, acessível para o tratamento de pacientes com dermatite atópica.

Por esse motivo, justifica-se a realização de uma avaliação econômica que aborde a ciclosporina no tratamento da dermatite atópica, em comparação a prednisolona como a melhor prática clínica já coberta pelo SUS. Para isso, foi construído modelos de custo-efetividade e de custo-utilidade com as características descritas no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Características do modelo de análise de custo-efetividade da ciclosporina para o tratamento da dermatite atópica

Objetivos	Avaliar se a ciclosporina para o tratamento da dermatite atópica, em comparação à prednisolona, é custo-efetiva sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Ciclosporina (2,7-4,0mg/kg)
População-alvo	Pacientes com dermatite atópica grave e refratária à terapêutica habitual
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Prednisolona (0,5-0,8mg/kg)
Horizonte temporal	Seis meses
Taxa de desconto	Não se aplica
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e dias sem surto
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R$)
Análise	Custo-utilidade e Custo-efetividade
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística

4. MÉTODOS

4.1 População-alvo

Pacientes com dermatite atópica grave e refratária à terapêutica habitual.

4.2 Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS) – pagador.

4.3 Estrutura do modelo econômico

Realizou-se análises de custo-efetividade e de custo-utilidade do tratamento da dermatite atópica com ciclosporina em comparação à prednisolona. Foi construída uma árvore de decisão considerando a probabilidade de resposta clínica e, quando se tem melhora clínica, a probabilidade de se ter ou não novos surtos da doença (**Figura 1**).

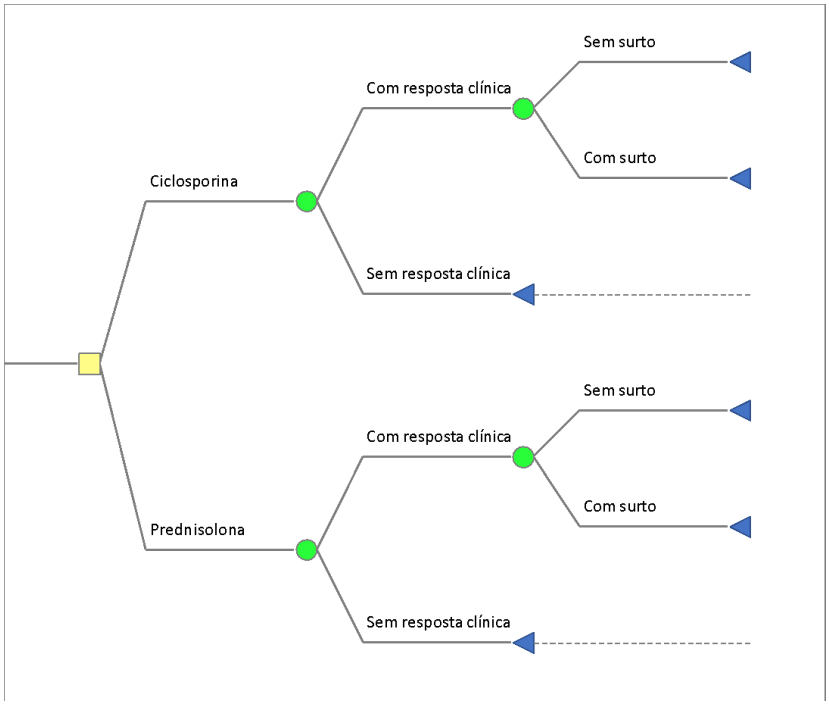

Figura 1 – Árvore de decisão

4.4 Horizonte temporal

Para o modelo, utilizou-se um horizonte temporal de seis meses, baseado no estudo de Schmit e colaboradores[4]. Apesar do tempo médio da utilização da ciclosporina em pacientes adultos ser superior a um ano, há demonstrado na literatura que alguns pacientes se beneficiam do tratamento a curto prazo[3,5–10]. Por esse motivo, foi simulada a resposta clínica dos pacientes que fizeram uso da ciclosporina em curto prazo. Além disso, não foram encontrados estudos que comparassem o uso a longo prazo da ciclosporina a placebo e a outras tecnologias disponíveis no SUS para o tratamento da dermatite atópica.

4.5 Intervenção e comparador

A intervenção avaliada é o tratamento com ciclosporina oral 2,7-4,0mg/kg por 6 semanas e o comparador foi a prednisolona oral 0,5-0,8mg/kg por 2 semanas. As doses utilizadas dos medicamentos foram as mesmas no estudo clínico publicado por Schmitt et al.[4].

4.6 Desfechos

Foram elaborados dois modelos, um de custo-utilidade no qual a efetividade foi avaliada utilizando-se anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e um de custo-efetividade no qual a efetividade foi avaliada utilizando-se dias sem surto.

- *Probabilidade de resposta clínica*

O desfecho utilizado para a construção da avaliação econômica foi a probabilidade de resposta clínica dos pacientes com os dois tratamentos. A resposta clínica foi definida como melhora relativa no índice SCORAD de pelo menos 50% em relação à linha de base (SCORAD50) sob tratamento ativo (2 semanas no grupo prednisolona e 6 semanas no grupo ciclosporina)[4]. No estudo publicado por Schmitt et al., foram encontrados que 65% de pacientes sob tratamento ativo com ciclosporina e 43% de pacientes sob tratamento ativo com prednisolona tiveram resposta clínica durante o tratamento ativo[4].

- *Probabilidade de novos surtos:*

Para os pacientes que responderam clinicamente aos tratamentos, foi considerada a probabilidade de não ter nenhum surto dentro de um acompanhamento de 12 semanas. O surto foi definido como ≥ 75% da linha de base SCORAD após resposta anterior[4]. Na avaliação em 12 semanas sem tratamento ativo, dos pacientes que tiveram resposta clínica, 45% dos que fizeram uso da ciclosporina e 89% dos que fizeram uso da prednisolona tiveram novos surtos da doença[4]. O tempo de recaída para os pacientes que apresentaram surto não foi descrito no estudo publicado por Schmitt et al.[4]. Foi

utilizado o tempo de 6 semanas do tratamento até a primeira recaída o qual foi demonstrado, em outro estudo, que a maioria dos pacientes apresentam novos surtos após parar o tratamento[11].

- *Qualidade de vida*

A qualidade de vida de pacientes adultos com DA é afetada e impactada em relação à gravidade da doença[12–14]. Para a construção da análise de custo-utilidade, foram utilizados os dados de utilidade de uma análise publicada previamente[15]. Para pacientes com dermatite severa não respondentes foi utilizado uma utilidade de 0,535 e para os respondentes de 0,882[15].

4.7 Estimativa de recursos e custos associados

Os custos diretos considerados no modelo foram: custos de tratamento com as terapias selecionadas e custo do surto. Os custos indiretos não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas Diretrizes para elaboração de avaliações econômicas em saúde publicadas pelo Ministério da Saúde[1].

Para o cálculo do custo de tratamento, foi utilizada a média da dose proposta no estudo publicado por Schmitt et al.[4] de 2,7 a 4 mg/kg de Ciclosporina por 6 semanas e, para o comparador, a dose de 0,5-0,8mg/kg de prednisolona por 2 semanas[4] (Tabela 1). Baseados nos dados do mesmo estudo, considerou-se a idade média de 30 anos e o peso médio da população brasileira nessa idade (68kg), calculado a partir dos dados publicados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)[16]. As informações sobre preços dos medicamentos foram retiradas no Banco de Preços em Saúde (BPS), o qual possui informações de compras de medicamentos e produtos para a saúde realizadas por instituições públicas e privadas. Na tabela 1, são apresentados os preços dos dois medicamentos por miligrama, considerando a média dos preços de compras dos últimos 18 meses de todas as apresentações da ciclosporina oral (cápsulas de 25 mg, 50 mg e 100 mg) e da prednisolona oral (comprimidos 5 mg, 20 mg e 40 mg)[17].

Tabela 1 - Custos dos tratamentos

	Dose	Custo (mg)[1]	Custo do tratamento[2]	Fonte
Ciclosporina	2,7 a 4 mg/kg de Ciclosporina por 6 semanas	R$0,04	R$ 380,66	Schmitt[4], IBGE[16], BPS[17]
Prednisolona	0,5-0,8mg/kg de Prednisolona por 2 semanas	R$0,02	R$ 14,57	Schmitt[4], IBGE[16], BPS[17]

Notas: 1- média dos preços por miligrama - preços de compras de todas as apresentações da ciclosporina oral (cápsulas de 25 mg, 50 mg e 100 mg) e da prednisolona oral (comprimidos 5 mg, 20 mg e 40 mg) – Banco de Preços em Saúde (BPS)[17]; 2- considerando o peso médio da população brasileira com 30 anos de 68kg (IBGE)[16].

O custo do tratamento para os pacientes que não tiveram resposta clínica foi baseado nas proporções da utilização de medicamentos descritos em um estudo que avaliou o manejo da doença em pacientes adultos com dermatite

atópica atendidos em hospitais de referência no Brasil[3]. Os mesmos custos foram considerados para pacientes que tiveram surto dentro das 12 semanas.

Tabela 2 - Custos dos tratamentos para pacientes que não tiveram resposta clínica ou, após resposta clínica, tiveram novos surtos

	Proporção de utilização de tratamentos	Custo unitário da tecnologia	Custo semanal	Custo por proporção de utilização	Fonte
Fototerapia	4,30%	R$4,00	R$ 12,00	R$0,52	Arruda, 2021[3]; SIGTAP: 3 sessões semanais[18]
Anti-histamínicos orais	71,7%	R$0,09	R$0,64	R$0,46	Arruda, 2021[3]; Loratadina 10mg-Bula (1 compridos/dia)[19]; Guideline Europeu[20]; Média ponderada nos últimos 18 meses (BPS)[17]
Corticosteróide oral	8,6%	R$0,02	R$7,29	R$0,63	Arruda, 2021[3]; Prednisolona (0,5-0,8mg/kg)[4]; média ponderada nos últimos 18 meses (BPS)[17]
Antibióticos	3,2%	R$0,30	R$4,25	R$0,14	Arruda, 2021[3]; Cefalexina 500mg-Bula (1000 mg/dia)[21]; Guideline Europeu[20]; Média ponderada nos últimos 18 meses (BPS)[17]
Ciclosporina	12,8%	R$0,04	R$ 63,44	R$8,12	Arruda, 2021[3]; Ciclosporina (2,7-4,0mg/kg)[4]; média ponderada nos últimos 18 meses (BPS)[17]
Metotrexato	5,3%	R$0,80	R$4,82	R$0,26	Arruda, 2021[3]; Metotrexato 2,5 mg- 15 mg/semana (Goujon 2018)[10]- off-label; média ponderada nos últimos 18 meses (BPS)[17]
Micofenolato de Mofetila	1,6%	R$4,99	R$ 139,78	R$2,24	Arruda, 2021[3]; Mofetila 500mg (2g/dia) - offlabel[22] - Guideline Europeu[20]; Média ponderada nos últimos 18 meses (BPS)[17]
Azatioprina	0,5%	R$0,01	R$ 12,44	R$0,06	Arruda, 2021[3]; Azatioprina 50 mg (1 mg/kg/dia - Bula)[23] - offlabel ; Média ponderada nos últimos 18 meses (BPS)[17]
Custo total do tratamento (semana)				**R$ 12,41**	

4.8 Desconto

Por se tratar de um modelo com horizonte temporal de 6 meses, nenhuma taxa de desconto foi aplicada no modelo, seguindo as recomendações do Ministério da Saúde[1].

4.9 Parâmetros utilizados no modelo

Os parâmetros utilizados nos modelos estão descritos na tabela 3.

Tabela 3 – Resumo dos parâmetros utilizados no modelo da ciclosporina para dermatite atópica

Parâmetro	Utilizado no Modelo	Fonte
Análise econômica	Custo-efetividade Custo-utilidade	-
Perspectiva	Sistema Único de Saúde	-

Modelo econômico	Árvore de decisão	-
Horizonte temporal	6 meses	-
Ciclosporina		
Probabilidade de resposta clínica – tratamento ativo	0,48	Schmitt[4]
Probabilidade de novos surtos – sem tratamento ativo	0,36	Schmitt[4]
Idade média (anos)	30	Schmitt[4]
Peso (kg)	68	IBGE[16]
Prednisolona		
Probabilidade de resposta clínica – tratamento ativo	0,35	Schmitt[4]
Probabilidade de novos surtos – sem tratamento ativo	0,59	Schmitt[4]
Idade média	30	Schmitt[4]
Peso	68	IBGE[16]
Parâmetros de utilidade		
Utilidade de pacientes com dermatite atópica – não respondentes	0,540	Zimmerman[15]
Utilidade de pacientes com dermatite atópica – respondentes	0,882	Zimmerman[15]
Custos		
Ciclosporina (mg)	R$0,04	BPS[17]
Prednisolona (mg)	R$0,02	BPS[17]
Sem resposta clínica/Surto (semana)	R$12,41	Tabela 2

4.10 Análise de sensibilidade – parâmetros

Foi realizada análise de sensibilidade determinística, na qual um único parâmetro por vez é variado com base em seu valor no cenário base, mantendo-se os demais parâmetros constantes. Os parâmetros utilizados nas análises estão descritos na **Tabela 4.**

Tabela 4 – Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade

Parâmetro	Mínimo	Máximo	Fonte
Proporção com resposta - Ciclosporina A	0,40	0,51	Mínimo: suposição; Máximo: 71% dos pacientes com Redução SCORAD >=50% em 24 semanas[10].
Proporção com resposta - Predinisolona	0,31	0,38	Mínimo: nenhuma melhora clínica[24]. Máximo: Suposição
Proporção de recidiva - Ciclosporina	0,33	0,40	Suposição
Proporção de recidiva - Predinisolona	0,53	0,65	Suposição
Peso médio da população (kg)	15	69	Mínimo: peso médio 1-4 anos; Máximo: peso médio 60 a 64 anos
Utilidade Dermatite atópica - Não respondentes	0,430	0,640	Zimermman[11]
Utilidade Dermatite atópica – Respondentes	0,780	0,990	Zimermman[11]
Custo da Ciclosporina	R$0,03	R$0,08	Mínimo: Menor preço do BPS; Máximo: PMVG0% (apresentação de maior preço)
Custo da Prednisolona	R$0,01	R$0,09	Mínimo: Menor preço do BPS; Máximo: PMVG0% (apresentação de maior preço)
Dose da ciclosporina	113,4	210,0	Mínimo: cálculo com a dose de 2,7 mg/kg/dia e Máximo: bula de 5 mg/kg/dia

Dose da Prednisolona	7,0	11,20	Mínimo: cálculo com a dose de 0,5 mg/kg/dia e Máximo: considerou a bula de 0,8 mg/kg/dia
Custo da recidiva por semana	8,12	14,27	Mínimo: custo apenas da ciclosporina. Máximo: suposição
Tempo de recaída (semanas)	0	12	Mínimo: recaída na primeira semana sem tratamento; Máximo: recaída na última semana de avaliação

5. RESULTADOS

Considerando o horizonte temporal de 6 meses e os potenciais benefícios clínicos entre as terapias, a razão de custo-utilidade incremental (RCEI) do tratamento da dermatite atópica com ciclosporina em comparação à prednisolona foi de R$ 12.315,23 por AVAQ de R$19,62 por dias sem surtos (Tabela 5).

Tabela 5 - Resultados de custo-utilidade e de custo efetividade para o caso base

Análise	Estratégia	Custos	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI
Custo-utilidade	Ciclosporina	R$471,29	0,32038	0,03	R$ 12.315,23/AVAQ
	Prednisolona	R$126,78	0,29240		
Custo-efetividade	Ciclosporina	R$471,29	52,9	17,56	R$ 19,62/dias sem surto
	Predinisolona	R$126,78	35,4		

AVAQ: anos de vida ajustados para qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental;

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais impactaram o resultado tanto da análise de custo-utilidade quanto da custo-efetividade foram a proporção de pacientes que tem resposta clínica no tratamento com a ciclosporina, o custo da ciclosporina e o peso médio da população (Tabelas 6 e 7; Figuras 2 e 3).

Tabela 6 - Resultados da análise de sensibilidade determinística – Custo-utilidade

Parâmetro	Mínimo	Máximo
Proporção com resposta - Ciclosporina	R$96.071,94	R$ 10.806,12
Proporção com resposta - Prednisolona	R$11.055,05	R$ 13.477,00
Proporção de recidiva por mês - Ciclosporina	R$11.079,05	R$ 13.848,96
Proporção de recidiva por mês- Prednisolona	R$14.181,68	R$ 10.871,63
Peso médio da população	R$2.115,64	R$ 12.507,68
Utilidade Dermatite atópica - Não respondentes	R$9.454,39	R$ 17.658,62

Utilidade Dermatite atópica – Respondentes	R$17.442,39	R$9.392,06
Custo da Ciclosporina (por mg)	R$10.274,15	R$ 27.436,90
Custo da Prednisolona	R$12.534,48	R$ 10.911,75
Dose da ciclosporina	R$9.675,02	R$ 19.017,31
Dose da Prednisolona	R$12.435,46	R$ 12.195,01
Custo da recidiva por semana	R$12.581,74	R$ 12.199,58

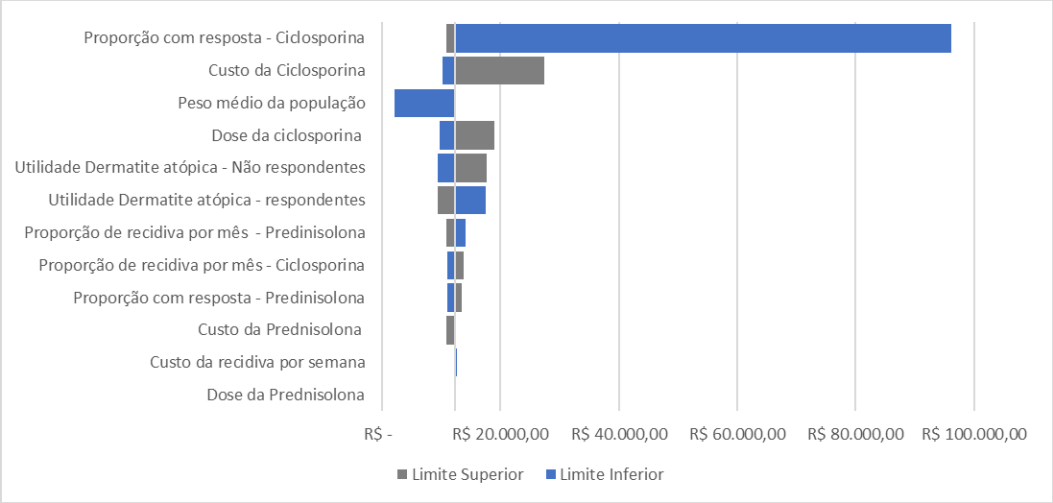

Figura 2 - Resultado da Análise de sensibilidade determinística – custo-utilidade

Tabela 7 - Resultados da análise de sensibilidade determinística – Custo-efetividade

Parâmetro	Mínimo	Máximo
Proporção com resposta - Ciclosporina	R$ 39,66	R$16,13
Proporção com resposta - Predinisolona	R$ 15,79	R$24,02
Proporção de recidiva - Ciclosporina	R$ 18,77	R$20,54
Proporção de recidiva - Predinisolona	R$ 20,72	R$18,61
Peso médio da população	R$ 3,37	R$19,92
Custo da Ciclosporina	R$ 16,36	R$43,70
Custo da Prednisolona	R$ 19,97	R$17,38
Dose da ciclosporina	R$ 15,41	R$30,29
Dose da Prednisolona	R$ 19,81	R$19,42
Custo da recidiva por semana	R$ 20,04	R$19,43
Tempo de recaída	R$ 18,19	R$21,28

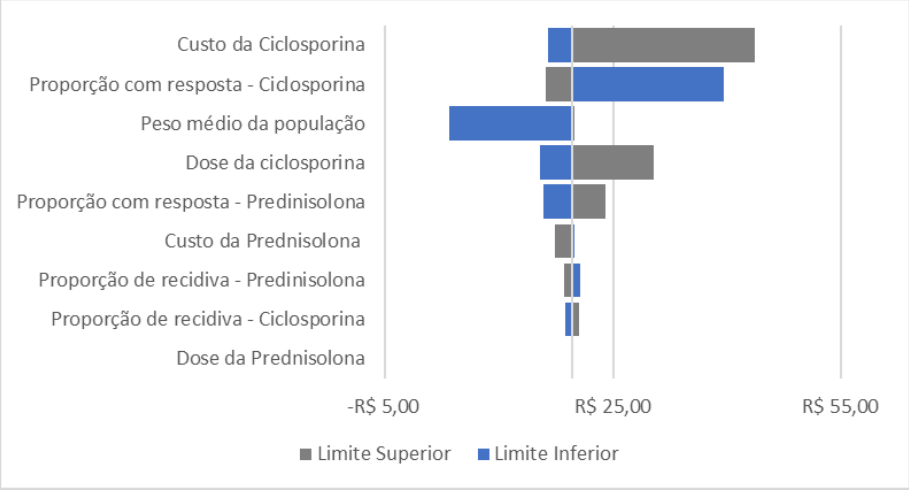

Figura 3 - Resultado da Análise de sensibilidade determinística – custo-efetividade

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A razão de custo-efetividade incremental da incorporação da ciclosporina foi de R$ 12.315,23 por AVAQ e de R$19,62 por dias sem surto.

Há clara limitação das evidências científicas utilizadas nos modelos, uma vez que a probabilidade de resposta clínica e da recidiva da doença estão baseados em apenas um estudo clínico [4]. A análise realizada foi limitada não só pelos dados disponíveis na literatura, mas pela escolha do comparador. Não há nenhuma tecnologia disponível para o tratamento da dermatite atópica no SUS e, quando disponível como a prednisolona, o seu uso é off label para a doença. Outra limitação é a avaliação em um tempo horizonte inferior ao praticado na clínica - em um estudo brasileiro é demonstrado que, em média, pacientes adultos com dermatite atópica utilizam a ciclosporina por 13 meses[3].

Apesar disso, ressalta-se que o tratamento com a ciclosporina é de baixo custo e um dos tratamentos sistêmicos mais utilizados para a DA[2,3].

7. REFERÊNCIAS

1. Ministério de Saúde. Diretriz de Avaliação Econômica - 2a edição [Internet]. Diretrizes Metodológicas. 2014 [cited 2022 Apr 28]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
2. Carvalho VO, Solé D, Antunes AA, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. Arq Asma, Alerg e Imunol. 2017;1(2):157–82.
3. Arruda LK, Yang AC, Aoki V, Criado RFJ, Pires MC, Lupi O, et al. Clinical features and disease management in adult patients with atopic dermatitis receiving care at reference hospitals in brazil: The adapt study. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021;31(3):236–45.
4. Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, et al. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. Br J Dermatol [Internet]. 2010 Mar;162(3):661–8. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2009.09561.x
5. Granlund H, Erkko P, Reitamo S. Long-term follow-up of eczema patients treated with cyclosporine. Acta Derm Venereol. 1998;78(1):40–3.
6. Hijnen DJ, Ten Berge O, Timmer-de Mik L, Bruijnzeel-koomen CAFM, De Bruin-weller MS. Efficacy and safety of long-term treatment with cyclosporin A for atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2007;21(1):85–9.
7. Haw S, Shin MK, Haw CR. The efficacy and safety of long-term oral cyclosporine treatment for patients with atopic dermatitis. Ann Dermatol. 2010;22(1):9–15.
8. Zonneveld IM, De Rie MA, Beljaards RC, Van Der Rhee HJ, Wuite J, Zeegelaar J, et al. The long-term safety and efficacy of cyclosporin in severe refractory atopic dermatitis: A comparison of two dosage regimens. Br J Dermatology, Suppl. 1996;135(48):15–20.
9. El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: A multicenter experience from Egypt. Eur J Pediatr. 2013;172(3):351–6.
10. Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, Bernier C, Guillet G, Lahfa M, et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(2):562-569.e3.
11. Granlund H, Erkko P, Sinisalo M, Reitamo S. Cyclosporin in atopic dermatitis: time to relapse and effect of intermittent therapy. Br J Dermatol. 1995;132(1):106–12.
12. Campos ALB, Araújo FM de, Santos MAL dos, Santos A de AS dos, Pires CAA. Impacto Da Dermatite Atópica Na Qualidade De Vida De Pacientes Pediátricos E Seus Responsáveis. Rev Paul Pediatr. 2017;35(1):5–10.
13. Coghi S, Bortoletto MC, Sampaio SAP, De Andrade HF, Aoki V. Quality of life is severely compromised in adult patients with atopic dermatitis in Brazil, especially due to mental components. Clinics. 2007;62(3):235–42.
14. Cárcano CBM, De Oliveira CZ, Paiva BSR, Paiva CE. The Brazilian version of Skindex-16 is a valid and reliable instrument to assess the health-related quality of life of patients with skin diseases. PLoS One. 2018;13(3):1–12.
15. Zimmermann M, Rind D, Chapman R, Kumar V, Kahn S, Carlson J. Economic evaluation of dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: A cost-utility analysis. J Drugs Dermatology. 2018;17(7):750–6.
16. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões [Internet]. 2010 [cited 2022 May 30]. Available from: https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645

17. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 19]. Available from: http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf

18. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 29]. Available from: http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp

19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula Ciclosporina [Internet]. [cited 2022 Jun 19]. Available from: https://consultas.anvisa.gov.br/

20. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2018;32(6):850–78.

21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula Cefalexina [Internet]. [cited 2022 Jun 19]. Available from: https://consultas.anvisa.gov.br/

22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula Micofenolato de Mofetila [Internet]. [cited 2022 Jun 19]. Available from: https://consultas.anvisa.gov.br/

23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula Azatioprina [Internet]. [cited 2022 Jun 19]. Available from: https://consultas.anvisa.gov.br/

24. Korstan E, Broek VANDEN. Cyclosporin in atopic dermatitis : a multicentre placebo-controlled study. 1994;4.

Análise de Impacto Orçamentário

Ciclosporina para o tratamento de dermatite atópica

Junho de 2022

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação de impacto orçamentário da incorporação da ciclosporina para o tratamento da dermatite atópica no Sistema Único de Saúde (SUS). Este estudo foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NATS Unifesp-D), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma análise para simular o impacto orçamentário da incorporação da ciclosporina para o tratamento da dermatite atópica no Sistema Único de Saúde (SUS). No quadro 1, estão descritas as principais características dessa análise.

Quadro 1 - Características da análise de impacto orçamentário.

Antecedentes e objetivos	Avaliar o impacto orçamentário da incorporação da ciclosporina para o tratamento da dermatite atópica, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Ciclosporina (2,7-4,0mg/kg)
População-alvo	Pacientes com dermatite atópica severa
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Não se aplica
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R$)
Análise	Impacto orçamentário
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística

4. MÉTODOS

4.1 Perspectiva

A análise do impacto orçamentário adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde[1].

4.2 Horizonte temporal

5 anos (2022-2026).

4.3 Preço proposto para incorporação

As informações sobre preços dos medicamentos foram retiradas no Banco de Preços em Saúde (BPS), o qual possui informações de compras de medicamentos e produtos para a saúde realizadas por instituições públicas e privadas[2].

A média dos preços de compras dos últimos 18 meses de todas as apresentações da ciclosporina oral (cápsulas de 25 mg, 50 mg e 100 mg) é de R$0,04/mg.

4.4. População elegível

Adotou-se uma perspectiva epidemiológica para a determinação da população elegível ao tratamento com a ciclosporina. Foram usados dados de prevalência por faixa etária e sexo da DA no Brasil publicados pela *healthdata* do *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME), um centro independente de pesquisa em saúde global da Universidade de Washington[3]. As taxas de prevalência foram aplicadas na projeção da população brasileira entre os anos de 2022 e 2026 feitas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)[4]. Os dados utilizados estão na tabela 1.

Pelo "Guia prático de atualização em dermatite atópica - Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria", a imunossupressão sistêmica é recurso adotado em pacientes com DA grave e refratária à terapêutica habitual[5]. Por esse motivo, foi considerada apenas a proporção dos pacientes com DA severa para o cálculo de pacientes elegíveis ao tratamento. Entre adultos, a população elegível foi calculada a partir de 48% dos pacientes com DA severa[6]. Esse dado foi considerado conservador, uma vez que provém de hospitais brasileiros e representa uma proporção maior do que aqueles encontrados em outros estudos brasileiros ou realizados em outros países[7–10]. Entre crianças e adolescentes, foram observadas proporções da forma severa no Brasil de 6,1%, 7,4% e 8,2% para pacientes entre 6 meses a <6 anos, 6 anos a <12 anos e 12 anos a 18 anos, respectivamente[11].

Tabela 1 - Dados utilizados para a estimativa da população elegível

Faixa etária	Prevalência[1]	Projeção da população brasileira[2]					Peso (kg)[3]
		2022	2023	2024	2025	2026	
Masc_28/364d	0,019	1.482.939	1.469.396	1.455.357	1.440.908	1.426.287	8,1
Fem_28/364d	0,025	1.414.600	1.401.615	1.388.158	1.374.314	1.360.316	7,5
Masc_1/4	0,054	6.026.447	5.985.768	5.940.321	5.890.456	5.836.719	15
Fem_1/4	0,069	5.751.537	5.712.276	5.668.519	5.620.556	5.568.934	14
Masc_5/9	0,049	7.516.076	7.550.810	7.556.858	7.522.618	7.509.351	25,3
Fem_5/9	0,063	7.179.697	7.211.861	7.216.770	7.183.323	7.169.960	25
Masc_10/14	0,030	7.449.226	7.422.072	7.425.264	7.481.411	7.502.112	42
Fem_10/14	0,039	7.126.965	7.098.900	7.100.083	7.152.115	7.170.599	43
Masc_15/19	0,02	7.807.878	7.717.747	7.632.793	7.531.320	7.453.057	62,28
Fem_15/19	0,024	7.511.038	7.419.176	7.332.931	7.231.549	7.152.834	54,32
Masc_20/24	0,015	8.475.014	8.288.587	8.111.918	7.971.317	7.843.582	69,4
Fem_20/24	0,018	8.251.703	8.058.974	7.877.885	7.732.483	7.601.342	57,8
Masc_25/29	0,013	8.563.553	8.624.538	8.651.626	8.621.118	8.544.666	72,7
Fem_25/29	0,015	8.528.874	8.557.655	8.554.527	8.498.854	8.401.581	60,5
Masc_30/34	0,012	8.464.499	8.421.615	8.394.693	8.393.527	8.417.664	74,2
Fem_30/34	0,014	8.579.691	8.529.636	8.492.259	8.474.016	8.475.221	62

Masc_35/39	0,011	8.440.996	8.451.369	8.446.055	8.430.688	8.404.634	74,6
Fem_35/39	0,013	8.720.848	8.701.247	8.669.057	8.632.896	8.591.073	63,8
Masc_40/44	0,011	7.888.496	8.022.898	8.135.221	8.222.214	8.283.430	74,6
Fem_40/44	0,013	8.331.214	8.455.331	8.552.992	8.620.632	8.657.882	63,8
Masc_45/49	0,011	6.876.531	7.061.277	7.246.407	7.419.108	7.580.798	74,6
Fem_45/49	0,013	7.392.473	7.583.125	7.771.526	7.944.063	8.102.291	65,1
Masc_50/54	0,011	6.156.429	6.207.294	6.278.778	6.383.077	6.516.900	74,6
Fem_50/54	0,013	6.705.438	6.767.236	6.849.760	6.963.705	7.106.337	65,1
Masc_55/59	0,012	5.523.994	5.622.071	5.709.488	5.785.731	5.851.268	73,1
Fem_55/59	0,014	6.168.619	6.261.809	6.346.002	6.423.020	6.492.695	65,3
Masc_60/64	0,012	4.618.536	4.748.149	4.871.821	4.988.027	5.097.383	73,1
Fem_60/64	0,015	5.338.620	5.485.311	5.622.167	5.746.464	5.859.310	65,3
Masc_65/69	0,013	3.588.535	3.718.492	3.848.844	3.978.090	4.106.032	70,3
Fem_65/69	0,015	4.314.753	4.467.342	4.619.567	4.770.537	4.919.734	63,4
Masc_70/74	0,013	2.600.243	2.701.380	2.806.006	2.915.566	3.028.989	70,3
Fem_70/74	0,016	3.275.848	3.409.374	3.545.763	3.685.934	3.828.611	63,4
Masc_75/79	0,014	1.688.895	1.774.682	1.862.608	1.949.716	2.036.732	66,8
Fem_75/79	0,016	2.270.175	2.387.224	2.508.065	2.628.645	2.749.655	59,2
Masc_80/84	0,014	1.012.641	1.042.996	1.079.956	1.126.100	1.180.178	66,8
Fem_80/84	0,017	1.501.065	1.544.334	1.597.295	1.664.180	1.743.331	59,2
Masc_85/89	0,014	519.178	546.326	572.074	595.279	617.114	66,8
Fem_85/89	0,017	866.553	910.910	953.385	992.126	1.028.467	59,2
Masc_90/94	0,014	290.381	304.062	318.955	335.033	352.599	66,8
Fem_90/94	0,016	608.342	639.404	672.708	708.377	746.862	59,2

Notas: 1. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Healthdata - prevalência da dermatite atópica no Brasil por faixa etária e sexo [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 22]. Available from: https://vizhub.healthdata.org/epi/; DA: dermatite atópica; Fem: feminino; Masc: masculino

2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060 [Internet]. 2020 [cited 2022 May 25]. Available from: https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados

3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões [Internet]. 2010 [cited 2022 May 30]. Available from: https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645

4.5 Estimativa de recursos e custos

Considerou-se apenas o custo do tratamento com a ciclosporina para a condução da análise de impacto orçamentário. Como não há tratamento específico para a doença, desconsiderou-se qualquer cenário atual de gastos com a DA. Além disso, parte dos pacientes fazem uso concomitante de diferentes tipos de tratamentos[6].

Para o cálculo do custo de tratamento, foi utilizada a média da dose proposta em bula de 3,0 a 5,0 mg/kg de Ciclosporina por 12 semanas[12]. Considerou-se, para cada faixa estaria, as medianas de peso de crianças, adolescentes e adultos publicadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)[13] (Tabela 1).

As informações sobre preços dos medicamentos foram retiradas no Banco de Preços em Saúde (BPS), o qual possui informações de compras de medicamentos e produtos para a saúde realizadas por instituições públicas e privadas[2]. A média dos preços de compras dos últimos 18 meses de todas as apresentações da ciclosporina oral (cápsulas de 25 mg, 50 mg e 100 mg) é de R$0,04/mg.

4.6 Participação de mercado

Considerou-se como participação de mercado, para o primeiro ano, a frequência de utilização do medicamento de 7% entre crianças de até 4 anos, 10% entre 5 e 19 anos e 24% acima de 20 anos[6,14]. Com a incorporação da ciclosporina para DA, espera-se um pequeno aumento gradual na participação de mercado nos anos subsequentes. Sendo assim, considerou-se para 2023 a participação de 9%, 12% e 26%, para 2024 11%, 14% e 28%; para 2025 13%, 16% e 30%; para 2026 15%, 18% e 32% para a população de até 4 anos, entre 5 e 19 anos e acima de 20 anos, respectivamente. Outras proporções foram consideradas na análise de sensibilidade

4.7 Análise de sensibilidade

Foi realizada análise de sensibilidade determinística, na qual um único parâmetro por vez é variado com base em seu valor no cenário base, mantendo-se os demais parâmetros constantes.

As variações dos parâmetros foram baseadas na literatura e, quando não encontradas, adotou-se pressupostos. Na tabela 01, estão descritos os dados para a análise de sensibilidade.

Tabela 1 - Parâmetros mínimos e máximos para a análise de sensibilidade.

Parâmetro	Mínimo	Máximo	Fonte
Proporção de adultos com dermatite grave)	30,0%	51,6%	Inferior: Classificação de Severo[15] Superior: Severo e muito severo utilizando o IGA[6]
Proporção de crianças com dermatite grave - 6 meses a <6 anos	4,2%	7,0%	Mínimo: Proporção de crianças com dermatite grave (PtGA)[11]; Superior suposição
Proporção de crianças com dermatite grave - 6 anos a <12 anos	4,1%	8,5%	Mínimo: Proporção de crianças com dermatite grave (PtGA)[11]; Superior: suposição
Proporção de crianças com dermatite grave - 12 anos a 18 anos	5,9%	9,4%	Mínimo: Proporção de crianças com dermatite grave (PtGA)[11]; Superior: suposição
Proporção de utilização da ciclosporina - ≤ 4 anos	6%	30%	Mínimo/Máximo: suposição
Proporção de utilização da ciclosporina - 5 a 19 anos	9%	30%	Mínimo/Máximo: suposição
Proporção de utilização da ciclosporina - ≥ 20 anos	17%	50%	Inferior: proporção de pacientes que fizeram uso de ciclosporina em uma coorte americana[16]; Superior: suposição
Tempo de uso da ciclosporina	6	12	Mínimo: Schmit, 2003[17]; Máximo: Média de utilização da ciclosporina: 13,2 meses[6]

Custo ciclosporina	R$ 0,03	R$ 0,08	Inferior: Menor preço no BPS; Superior: média PMVG0%
Prevalência da DA Masc_28/364d	0,018	0,021	IC95%[3]
Prevalência da DA Fem_28/364d	0,023	0,026	IC95%[3]
Prevalência da DA Masc_1/4	0,050	0,059	IC95%[3]
Prevalência da DA Fem_1/4	0,063	0,075	IC95%[3]
Prevalência da DA Masc_5/9	0,045	0,053	IC95%[3]
Prevalência da DA Fem_5/9	0,058	0,069	IC95%[3]
Prevalência da DA Masc_10/14	0,027	0,033	IC95%[3]
Prevalência da DA Fem_10/14	0,035	0,042	IC95%[3]
Prevalência da DA Masc_15/19	0,02	0,02	IC95%[3]
Prevalência da DA Fem_15/19	0,022	0,027	IC95%[3]
Prevalência da DA Masc_20/24	0,013	0,016	IC95%[3]
Prevalência da DA Fem_20/24	0,017	0,020	IC95%[3]
Prevalência da DA Masc_25/29	0,011	0,014	IC95%[3]
Prevalência da DA Fem_25/29	0,014	0,017	IC95%[3]
Prevalência da DA Masc_30/34	0,011	0,013	IC95%[3]
Prevalência da DA Fem_30/34	0,013	0,016	IC95%[3]
Prevalência da DA Masc_35/39	0,010	0,012	IC95%[3]
Prevalência da DA Fem_35/39	0,012	0,015	IC95%[3]
Prevalência da DA Masc_40/44	0,010	0,012	IC95%[3]
Prevalência da DA Fem_40/44	0,012	0,014	IC95%[3]
Prevalência da DA Masc_45/49	0,010	0,012	IC95%[3]
Prevalência da DA Fem_45/49	0,011	0,014	IC95%[3]
Prevalência da DA Masc_50/54	0,010	0,012	IC95%[3]
Prevalência da DA Fem_50/54	0,012	0,014	IC95%[3]
Prevalência da DA Masc_55/59	0,011	0,013	IC95%[3]
Prevalência da DA Fem_55/59	0,013	0,015	IC95%[3]
Prevalência da DA Masc_60/64	0,011	0,013	IC95%[3]
Prevalência da DA Fem_60/64	0,013	0,016	IC95%[3]
Prevalência da DA Masc_65/69	0,012	0,014	IC95%[3]
Prevalência da DA Fem_65/69	0,014	0,017	IC95%[3]
Prevalência da DA Masc_70/74	0,012	0,015	IC95%[3]
Prevalência da DA Fem_70/74	0,014	0,017	IC95%[3]
Prevalência da DA Masc_75/79	0,012	0,015	IC95%[3]
Prevalência da DA Fem_75/79	0,015	0,018	IC95%[3]
Prevalência da DA Masc_80/84	0,013	0,015	IC95%[3]
Prevalência da DA Fem_80/84	0,015	0,018	IC95%[3]
Prevalência da DA Masc_85/89	0,013	0,016	IC95%[3]
Prevalência da DA Fem_85/89	0,015	0,019	IC95%[3]
Prevalência da DA Masc_90/94	0,013	0,015	IC95%[3]
Prevalência da DA Fem_90/94	0,015	0,018	IC95%[3]

Notas: DA: dermatite atópica; Fem: feminino; Masc: masculino; IGA: Investigator Global Assessment scale; PtGA: Patient Global Assessment

5. RESULTADOS

Estima-se que mais de 4 milhões de pessoas possuam dermatite atópica no Brasil e que mais de 1 milhão apresenta a forma severa da doença (Tabela 2). Considerando a frequência de utilização do medicamento, estima-se que entre 255 e 359 mil pessoas por ano possam fazer uso da ciclosporina entre 2022 e 2026.

O modelo mostrou um impacto orçamentário de R$ 221,5 milhões no primeiro ano, atingindo R$ 1,3 bilhão em cinco anos (Tabela 3; Figura 1).

Tabela 2 – Estimativa do número de pessoas com dermatite atópica elegíveis para o tratamento com ciclosporina.

	2022	2023	2024	2025	2026
Total com Dermatite no Brasil					
<5 anos	785.825	780.337	774.261	767.638	760.547
5 a <15 anos	1.322.037	1.323.856	1.324.604	1.324.532	1.324.382
15 a <20 anos	328.615	324.697	321.013	316.652	313.276
20 a <60 anos	1.617.190	1.622.240	1.626.390	1.630.124	1.632.952
≥60 anos	468.552	485.794	503.257	520.839	538.545
Total	**4.522.219**	**4.536.925**	**4.549.525**	**4.559.786**	**4.569.702**
Dermatite severa no Brasil					
<5 anos	47.935	47.601	47.230	46.826	46.393
5 a <15 anos	87.163	87.249	87.296	87.340	87.349
15 a <20 anos	26.946	26.625	26.323	25.965	25.689
20 a <60 anos	776.251	778.675	780.667	782.460	783.817
≥60 anos	224.905	233.181	241.564	250.003	258.502
Total	**1.163.201**	**1.173.331**	**1.183.080**	**1.192.594**	**1.201.749**
Utilização da ciclosporina					
<5 anos	3.403	4.332	5.243	6.134	7.005
5 a <15 anos	8.716	10.018	11.318	12.625	13.927
15 a <20 anos	2.695	3.195	3.685	4.154	4.624
20 a <60 anos	186.300	202.456	218.587	234.738	250.821
≥60 anos	53.977	60.627	67.638	75.001	82.720
Total	**255.092**	**280.628**	**306.470**	**332.653**	**359.098**

Tabela 3 – Impacto orçamentário da incorporação da ciclosporina para dermatite atópica

	2022	2023	2024	2025	2026
<5 anos	R$638.082,64	R$812.183,53	R$983.041,05	R$1.150.306,01	R$1.313.725,17
5 a <15 anos	R$3.814.228,46	R$4.423.914,82	R$5.036.352,92	R$5.661.470,63	R$6.279.866,55
15 a <20 anos	R$2.086.170,35	R$2.473.621,66	R$2.853.209,31	R$3.216.569,59	R$3.580.119,48
20 a <60 anos	R$ 167.673.797,08	R$ 182.299.341,67	R$ 196.914.651,94	R$ 211.553.750,96	R$ 226.141.838,47
≥60 anos	R$47.363.937,77	R$53.186.837,13	R$59.321.406,06	R$65.759.599,64	R$72.504.430,58
Total	**R$ 221.576.216,31**	**R$ 243.195.898,81**	**R$ 265.108.661,27**	**R$ 287.341.696,82**	**R$ 309.819.980,24**
Total em cinco anos					**R$ 1.327.042.453,46**

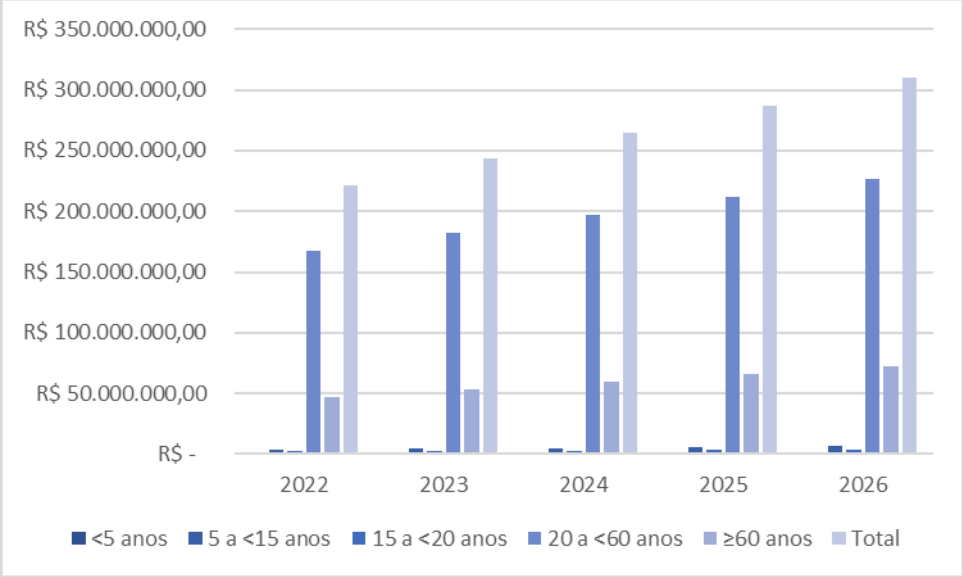

Figura 1 – Representação do impacto orçamentário da incorporação da ciclosporina no tratamento da dermatite atópica no SUS.

A fim de estimar cenários diferentes, os parâmetros utilizados no modelo foram variados utilizando-se limites inferiores e superiores. A análise de sensibilidade demonstrou que variação entre R$568 milhões e R$5,7 bilhões do impacto orçamentário em 5 anos na incorporação da ciclosporina para dermatite atópica (Tabela 4).

Tabela 4 - Resultado da análise de sensibilidade – incorporação da ciclosporina para dermatite atópica no SUS

Parâmetro	Mínimo	Máximo
Proporção de adultos com dermatite grave	R$846.022.606,72	R$1.423.246.422,81
Proporção de crianças com dermatite grave - 6 meses a <6 anos	R$1.322.299.975,28	R$1.329.288.890,50
Proporção de crianças com dermatite grave - 6 anos a <12 anos	R$1.320.403.513,12	R$1.329.255.433,58
Proporção de crianças com dermatite grave - 12 anos a 18 anos	R$1.323.056.808,60	R$1.329.121.920,35
Proporção de utilização da ciclosporina - ≤ 4 anos	R$1.324.800.086,71	R$1.335.419.973,30
Proporção de utilização da ciclosporina - 5 a 19 anos	R$1.313.967.446,55	R$1.375.451.985,85
Proporção de utilização da ciclosporina - ≥ 20 anos	R$821.984.944,77	R$2.331.564.281,60
Tempo de uso da ciclosporina	R$663.521.226,73	R$5.750.517.298,34
Custo cilosporina	R$1.000.635.238,62	R$2.668.360.636,33
Prevalência da DA	R$1.204.352.988,58	R$1.453.034.816,38

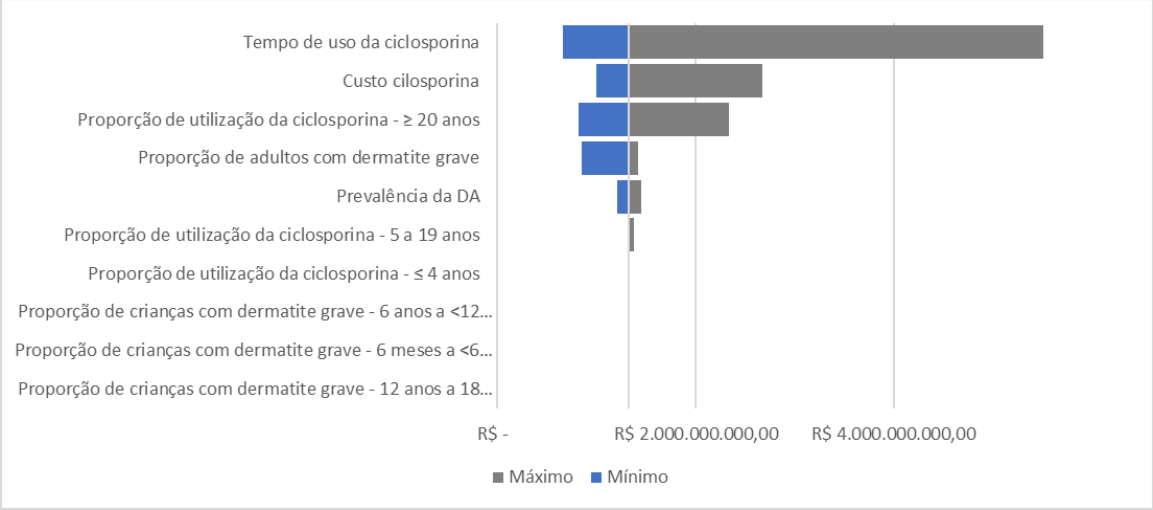

Figura 2 - Gráfico de tornado – resultado da análise de sensibilidade.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar do tratamento da ciclosporina ser de baixo custo, estima-se que o impacto da sua incorporação seja de R$ 221,5 milhões no primeiro ano e cerca de R$ 1,3 bilhão em cinco anos. Isso porque a DA é uma doença de alta prevalência na população e a estimativa da população elegível é de 255 a 359 mil pessoas. A imunossupressão sistêmica é um recurso adotado em pacientes com DA grave e refratária à terapêutica habitual e não há outras alternativas para o seu tratamento no SUS[5].

7. REFERÊNCIAS

1. Ministério de Saúde. Diretriz de Avaliação Econômica - 2a edição [Internet]. Diretrizes Metodológicas. 2014 [cited 2022 Apr 28]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
2. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 19]. Available from: http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf
3. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Healthdata - prevalência da dermatite atópica no Brasil por faixa etária e sexo [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 22]. Available from: https://vizhub.healthdata.org/epi/
4. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060 [Internet]. 2020 [cited 2022 May 25]. Available from: https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados
5. Carvalho VO, Solé D, Antunes AA, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. Arq Asma, Alerg e Imunol. 2017;1(2):157–82.
6. Arruda LK, Yang AC, Aoki V, Criado RFJ, Pires MC, Lupi O, et al. Clinical features and disease management in adult patients with atopic dermatitis receiving care at reference hospitals in brazil: The adapt study. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021;31(3):236–45.
7. Orfali RL, Shimizu MM, Takaoka R, Zaniboni MC, Ishizaki AS, Costa AA, et al. Atopic dermatitis in adults: Clinical and epidemiological considerations. Rev Assoc Med Bras. 2013;59(3):270–5.
8. Chiesa Fuxench ZC, Block JK, Boguniewicz M, Boyle J, Fonacier L, Gelfand JM, et al. Atopic Dermatitis in America Study: A Cross-Sectional Study Examining the Prevalence and Disease Burden of Atopic Dermatitis in the US Adult Population. J Invest Dermatol [Internet]. 2019;139(3):583–90. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.08.028
9. Chan LN, Magyari A, Ye M, Al-Alusi NA, Langan SM, Margolis D, et al. The epidemiology of atopic dermatitis in older adults: A population-based study in the United Kingdom. PLoS One [Internet]. 2021;16(10 October):1–14. Available from: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0258219
10. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2018;73(6):1284–93.
11. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, Simpson EL, Weidinger S, Mina-Osorio P, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. Ann Allergy, Asthma Immunol [Internet]. 2021;126(4):417-428.e2. Available from: https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.12.020
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula Ciclosporina [Internet]. [cited 2022 Jun 19]. Available from: https://consultas.anvisa.gov.br/
13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões [Internet]. 2010 [cited 2022 May 30]. Available from: https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645
14. Paller AS, Guttman-Yassky E, Schuttelaar MLA, Irvine AD, Baselga E, Kataoka Y, et al. Disease characteristics, comorbidities, treatment patterns and quality of life impact in children <12 years old with atopic dermatitis: Interim results from the PEDISTAD Real-World Registry. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2022;1–4. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.01.018
15. Mesquita K. Unveiling atopic dermatitis burden in Brazil: a report from clinical assistance perspective. J Bras Econ da Saúde. 2019;11(2):153–60.
16. Armstrong AW, Huang A, Wang L, Miao R, Patel MY, Gadkari A, et al. Real-world utilization patterns of systemic immunosuppressants among US adult patients with atopic dermatitis. PLoS One. 2019;14(1):1–11.

17. Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, et al. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. Br J Dermatol [Internet]. 2010 Mar;162(3):661–8. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2009.09561.x