

Brasília, DF | maio de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 833

Hidróxido de alumínio em suspensão de 60 mg/mL
para o tratamento de gastrite, úlceras gástricas e duodenais e
esofagite de refluxo.

2023 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 Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

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

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

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

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

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

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

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

Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

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

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

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

SUMÁRIO

Marco Legal.....	3
Avaliação de Tecnologias em Saúde	4
1. APRESENTAÇÃO	7
2. CONFLITOS DE INTERESSE	7
3. RESUMO EXECUTIVO	8
4. INTRODUÇÃO.....	11
4.1. Histórico e contextualização	11
4.2. Aspectos clínicos e epidemiológicos das doenças.....	12
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	15
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	16
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	24
7.1. Impacto orçamentário.....	24
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
9. PERSPECTIVA DO PACIENTE	29
10. RECOMENDAÇÃO PELIMINAR DA CONITEC.....	29
11. CONSULTA PÚBLICA.....	29
11.1. Contribuições técnico-científicas.....	30
11.2. Contribuições sobre experiência ou opinião.....	36
11.3. Avaliação global das contribuições	36
12. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	36
13. DECISÃO	37
14. REFERÊNCIAS	38

Índice de ilustrações

Tabelas

Tabela 1 - Pergunta PICO gastrite (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho])	17
Tabela 2 - Pergunta PICO úlcera péptica (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho])	17
Tabela 3 - Pergunta PICO DRGE (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho])	17
Tabela 4 - Projeção do consumo de hidróxido de alumínio em suspensão de 60 mg/mL	26
Tabela 5 - Preços médios, em reais, ponderados pelas quantidades compradas das suspensões de hidróxido de alumínio 61,5 mg/mL por apresentação e ano	27
Tabela 6 - Impacto orçamentário projetado para o período de 2023 a 2027 relativo à aquisição de hidróxido de alumínio no SUS	28
Tabela 7 - Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 10/2023, de acordo com a origem	30
Tabela 8 - Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 10/2023, no formulário técnico-científico	30

Figuras

Figura 1 - Consumo de hidróxido de alumínio em suspensão de 60 mg/mL no período de 2017 a 2022. Fonte: BNAFAR	24
Figura 2 - Consumo de hidróxido de alumínio em suspensão de 61 mg/mL no período de 2017 a 2022. Fonte: BNAFAR	25
Figura 3 - Projeção do consumo de hidróxido de alumínio em suspensão de 60 mg/mL no período de 2023 a 2027	26
Figura 4 - Dispensação de ranitidina em comprimidos de 150 mg no período de 2018 a 2021. No quadro vermelho está representado um ciclo com baixo e alto volumes de aquisição. As setas indicam as taxas de crescimento em volume dispensado a cada ciclo	32

Quadros

Quadro 1 - Ficha com a descrição técnica da tecnologia	15
Quadro 2 - Estratégias de busca e artigos recuperados	18
Quadro 3 - Quantidade dispensada a cada biênio no período de 2018 a 2029	32
Quadro 4 - Quantitativo de pacientes por indicação terapêutica e que utilizariam hidróxido de alumínio em substituição à ranitidina	33
Quadro 5 - Quantitativo de pacientes elegíveis a receber hidróxido de alumínio no período de 2023 a 2027	34
Quadro 6 - Impacto orçamentário total após absorção da demanda advinda da exclusão da ranitidina do SUS no período de 2023 a 2027	34
Quadro 7 - Cenário alternativo 2, se pressupondo um aumento de 16% devido à demanda criada pela exclusão de ranitidina	35
Quadro 8 - Número total de frascos de hidróxido de alumínio a serem dispensados no período de 2023 a 2027	35

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação da apresentação de hidróxido de alumínio em suspensão oral a 6% (60 mg/mL) para a utilização como antiácido e antiulceroso no SUS, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança e impacto orçamentário decorrente da incorporação da apresentação de hidróxido de alumínio em suspensão oral a 6%, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Hidróxido de alumínio em suspensão de 60 mg/mL

Indicação: Tratamento de gastrite, úlceras gástricas e duodenais e esofagite de refluxo.

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

Introdução: Há um grupo de doenças cuja patogênese está relacionada ao ácido gástrico, tanto em função de distúrbios na secreção, quanto da ação direta desse composto na mucosa do trato gastrointestinal. A hipersecreção gástrica está diretamente relacionada à patogênese de úlceras duodenais, e a magnitude da supressão ácida é diretamente proporcional à taxa de recuperação dessas lesões. Já nas úlceras gástricas, enquanto a secreção gástrica se mantém em níveis normais, a inibição da secreção por tempo e em magnitude adequados está associada a melhoria nas taxas de recuperação e cura. O mesmo ocorre para doença do refluxo gastroesofágico. A utilização de antiácidos como o hidróxido de alumínio é preconizada nos casos com sintomas leves a moderados e infrequentes em associação ao tratamento com anti-secretores. Faz-se nesse relatório uma revisão rápida da literatura sobre a utilização de hidróxido de alumínio no tratamento dessas doenças.

Perguntas: Hidróxido de alumínio em suspensão é eficaz e seguro para o tratamento de gastrite, úlceras gástricas e duodenais e doença do refluxo esofágico?

Evidências clínicas: Em gastrite a utilização de hidróxido de alumínio ou desse em associação a hidróxido de magnésio em adultos em suspensão entre 6 a 7 vezes ao dia por 4 a 8 semanas foi mais eficaz que placebo e igualmente eficaz a misoprostol, antagonistas dos receptores H_2 , sucralfato e hidróxido de magnésio no alívio completo ou redução da severidade de sintomas relacionados à gastrite tais como dor abdominal; pirose; regurgitação; náusea; êmese. **No tratamento de úlceras pépticas** em adultos (gástrica e duodenal) a utilização de hidróxido de alumínio isolado ou em associação com hidróxido de magnésio em doses de 10 a 30 mL entre uma e 8 vezes ao dia por 4 a 8 semanas foi igualmente ou mais eficaz que placebo na diminuição dos episódios e severidade da dor e do tempo com dor. A utilização de ranitidina em associação a antiácido a base de hidróxido de alumínio não foi diferente do antiácido isolado na diminuição da intensidade de dor. Da mesma forma não se identificaram diferenças entre o antiácido e cimetidina de 800 a 1.200 mg por dia por 4 a 8 semanas na redução de dor dispepsia e pirose; ou entre o antiácido isolado e a associação com omeprazol. **No tratamento de doença do refluxo gastroesofágico** em adultos a utilização de hidróxido de alumínio e magnésio (1,5 g (15 mL) uma vez ao dia por 12 semanas) foi mais eficaz que placebo na redução dos episódios de refluxo, do número de episódios de refluxo com mais de cinco minutos e do tempo médio dos episódios. O número de pacientes com pH esofágico menor do que 4 diminuiu mais no grupo que recebeu o antiácido. Não houve diferença estatisticamente significativa quando se compararam tratamentos com ranitidina na dose de 300 mg ao dia e antiácido a base de hidróxido de magnésio e alumínio (10 mL sete vezes ao dia por 6 semanas).

Análise de impacto orçamentário: O impacto orçamentário relacionado à aquisição da suspensão de 60 mg/mL é de cerca de 1,5 milhões por ano para o período de 2023 a 2027. O impacto total para o período foi de 7,6 milhões.

Considerações finais: Segundo as especificações da Farmacopeia brasileira é permitida uma variação de 10% para mais ou para menos na quantidade de alumínio na suspensão. Entende-se que entre as suspensões com concentrações de 6,15% e 6,00% há uma variação de 2,5% da quantidade de hidróxido de alumínio para menos, o que está dentro da faixa de variação permitida mínima para o produto segundo os critérios da farmacopeia. Segundo esses critérios espera-se que esses produtos apresentem a mesma eficácia em termos de capacidade de neutralização ácida. Segundo a evidência constante em estudos controlados randomizados, tratamentos em adultos com hidróxido de alumínio em suspensão isolado ou em associação ao hidróxido de magnésio são mais eficazes que placebo e não diferentes de antagonistas do receptor H_2 na redução ou resolução de sintomas relacionados à gastrite, úlcera duodenal e doença do refluxo gastroesofágico. Na população pediátrica há pouca ou nenhuma evidência que suporte o uso dessa medicação. Esse medicamento pode ser utilizado como alternativa, em adultos intolerantes aos tratamentos com medicamentos anti-

secretores ácidos. Entretanto, esses estudos, em sua maioria, foram publicados nas décadas de 70 e 80 e estão relacionados a um alto risco de viés.

Perspectiva do paciente: Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes na perspectiva do paciente para discussão deste tema, entre os dias 10/03/2023 e 20/03/2023. Duas pessoas se inscreveram, contudo, não deram seguimento ao processo preparatório.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 117ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 28 de março de 2023, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação da suspensão oral de hidróxido de alumínio na concentração de 60,0 mg/mL.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 10/2023 foi realizada entre os dias 19/04/2023 e 08/05/2023. Foi recebida uma contribuição pelo formulário para contribuições técnico-científicas, mas nenhuma pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Na contribuição recebida identificou-se posicionamento favorável à recomendação preliminar do Comitê de Medicamentos, apesar da manifestação desfavorável constante no formulário. Dessa forma, declarou-se que o hidróxido de alumínio é um medicamento eficaz para o tratamento de gastrite, úlceras gástricas e duodenais e esofagite de refluxo. Disse também que a única razão para a exclusão desse medicamento do SUS fora a caducidade do registro sanitário, complementando que a nova formulação discutida neste relatório fora aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para comercialização. Sobre o impacto orçamentário não houve contribuições recebidas por meio de consulta pública, entretanto, na apreciação inicial do tema o Comitê solicitou que se refizesse a projeção de impacto orçamentário incluindo a estimativa do quantitativo de pacientes que, devido à exclusão da ranitidina do SUS, passariam a utilizar, como substituto terapêutico, o hidróxido de alumínio. Dessa forma elaborou-se nova análise de impacto orçamentário. Pela nova projeção haveria um aumento médio de R\$ 100.000,00 (8%) pela absorção da demanda criada pela exclusão da ranitidina do SUS (novos valores no compêndio econômico).

Recomendação final da Conitec: O Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 119ª Reunião Ordinária, no dia 31 de maio de 2023, deliberou por unanimidade recomendar a incorporação da suspensão oral de hidróxido de alumínio na concentração de 60,0 mg/mL no SUS. Os membros do Comitê de Medicamentos consideraram que não houve novas evidências que pudessem alterar a recomendação preliminar. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 830/2023.

Decisão: Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a suspensão oral de hidróxido de alumínio na concentração de 60 mg/mL, publicada no Diário Oficial da União nº 140, seção 1, página 125, em 25 de julho de 2023.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED	Medicamento isento de registro, Grupo 1: medicamentos liberados dos critérios de estabelecimento ou ajuste de Preços Fábrica e de Preços Máximos ao Consumidor - RESOLUÇÃO Nº 2, DE 26 DE MARÇO DE 2019 e Comunicado CMED nº 4 de 26 de março de 2019
Preço final proposto para incorporação	O preço médio de um frasco foi calculado por demanda aferida como R\$ 3,24
Custo de tratamento por paciente	R\$ 3,24, um frasco por paciente
RCEI final	Não foi realizado estudo econômico (vide relatório)
População estimada	Para este relatório a demanda estimada pelo medicamento foi estimada por número de frascos (vide justificativa no relatório). Dessa forma, estimou-se

	que a demanda seria de 450.600 frascos no primeiro ano e de 2.562.725 frascos em cinco anos.
Impacto Orçamentário	R\$ 1.459.945,08 no 1º ano e R\$ 8.303.232,52 em 5 anos

4. INTRODUÇÃO

4.1. Histórico e contextualização

As apresentações do medicamento hidróxido de alumínio em comprimidos de 230 e 300 mg e em suspensão oral de 61,5 mg/mL (frasco com 100 mL, 150 mL ou 240 mL) constavam das relações nacionais de medicamentos dos componentes básico e especializado da assistência farmacêutica da edição de 2020 da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename).

No âmbito da atenção básica esse medicamento é utilizado como antiácido e antiulceroso. Na atenção especializada foi incluído na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS pela Portaria SAS/MS nº 129 de 19/03/10 em cinco apresentações, já citadas anteriormente. O medicamento estava indicado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Distúrbio Mineral Ósseo¹ como quelante de fósforo para doença renal em estágio final (N18.0) e distúrbios do metabolismo do fósforo (E83.3).

Entre 2020 e 2021 esse cenário foi gradativamente alterado, principalmente em função da atualização do PCDT do Distúrbio Mineral Ósseo e da caducidade ou cancelamento dos registros sanitários das apresentações do hidróxido de alumínio em comprimido de 300 mg e em suspensão oral de 61,5 mg/mL (frasco com 100 mL, 150 mL ou 240 mL).

No processo de atualização do referido PCDT se excluiu o hidróxido de alumínio como quelante de fósforo em função dos riscos de toxicidade pelo alumínio incluindo doença óssea adinâmica e osteomalácia, anemia e encefalopatia da diálise.

Em abril de 2021 a Subcomissão Técnica de Atualização da Rename e do Formulário Terapêutico Nacional (FTN) realizou levantamento dos medicamentos do elenco do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) que apresentavam registro caducado ou cancelado. O objetivo deste levantamento foi alinhar estas informações à revisão dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para posterior avaliação da necessidade de retirada destes medicamentos na atualização da Rename. Encaminhou-se, dessa forma, ao Departamento de Gestão, Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS) a listagem de medicamentos do CEAF que apresentavam registro sanitário caducado ou cancelado para conhecimento, apreciação e levantamento das ações pertinentes cabíveis em relação à permanência destes itens na Rename.

Instituiu-se então processo administrativo para avaliar essas demandas, publicando-se, como resultado, a Portaria SCTIE/MS nº 83, de 29 de dezembro de 2021 por meio da qual se tornou pública a decisão de excluir, entre outros medicamentos, as apresentações de hidróxido de alumínio com o registro caducado ou cancelado (comprimido de 300 mg e suspensão oral de 61,5 mg/mL). Manteve-se a apresentação de comprimidos mastigáveis de 230 mg, cujo registro sanitário se mantém válido até o presente momento.

Em abril de 2022, por meio do Ofício nº 200/2022/CGAFB/DAF/SCTIE/MS, a Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica Básica do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde solicitou ao DGITS que se encaminhasse à Conitec pedido de incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS) da apresentação de hidróxido de alumínio em suspensão oral de 60 mg/mL para utilização como antiácido. Nesse caso, o pedido de incorporação foi para a apresentação com concentração de 60 mg/mL, pouco diferente das previamente disponíveis no SUS, de 61,5 mg/mL. O motivo dessa diferença será explicado ao longo desse texto.

¹ Até 2020 tratava-se, no PCDT do Distúrbio Mineral Ósseo, da doença renal em estágio final e do distúrbio do metabolismo de fósforo. Atualmente essas doenças são abordadas em dois protocolos diferentes, a saber, o PCDT do Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica (Portaria Conjunta nº 15, de 04 de agosto de 2022) e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Raquitismo e Osteomalácia (Portaria Conjunta nº 02, de 11 de janeiro de 2022), respectivamente.

As motivações para a solicitação de incorporação foram a necessidade de disponibilizar forma farmacêutica adequada para crianças e pessoas com dificuldade de deglutição; a existência e comercialização no Brasil de formas farmacêuticas líquidas do hidróxido de alumínio; a exclusão motivada apenas pela caducidade do registro sanitário e o longo tempo de uso do medicamento no âmbito do SUS como coadjuvante no tratamento de úlceras gástricas e duodenais e esofagite de refluxo (parte do elenco da Rename, com monodroga, há mais de 10 anos).

Assim, a mencionada Coordenação entendeu que a exclusão da forma líquida do hidróxido de alumínio gerou uma lacuna terapêutica para crianças e pessoas com dificuldades de deglutição, que, a priori, não conseguiriam utilizar o comprimido mastigável de 230 mg, única forma com o registro sanitário vigente.

Paralelamente identificou-se que o medicamento hidróxido de alumínio em suspensão oral a 6% (60 mg/mL) era comercializado no Brasil, como medicamento sujeito à notificação simplificada.

O entendimento atual é o de que as suspensões orais à base de hidróxido de alumínio a 6% estão enquadradas na categoria de medicamentos de baixo risco sujeitos à notificação simplificada. Essa categoria está definida pela RDC 199/2006 e a relação dos medicamentos está estabelecida na RDC 107/2016. Nessa categoria, os medicamentos possuem concentrações pré-estabelecidas pela própria lista e no caso do hidróxido de alumínio a concentração é 6% (60 mg/ml).

De acordo com a RDC 199/2006, o medicamento de notificação simplificada é conceituado como: “produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa ou paliativa na qual existe baixo risco de que seu uso ou exposição possa causar consequências e ou agravos à saúde quando observadas todas as características de uso e de qualidade descritas no Anexo I da resolução”. Importante ressaltar que a notificação simplificada não exige as empresas das obrigações do cumprimento das boas práticas de fabricação e controle e das demais regulamentações sanitárias.

No Anexo I se apresentam as especificações analíticas mínimas do produto acabado. As especificações analíticas adotadas pelos fabricantes para os medicamentos de baixo risco sujeitos a notificação simplificada devem seguir monografia inscrita na Farmacopeia Brasileira ou em compêndio oficialmente reconhecido pela Anvisa de acordo com norma específica.

No caso do hidróxido de alumínio, a diferença de concentração entre a suspensão oral excluída do SUS (61,5 mg/mL) e a disponível no mercado (60 mg/mL) é inferior à 5% e na Farmacopeia Brasileira 6ª Edição (vigente) considera-se a possibilidade de variação de até 10%, para um limite mínimo de 90% e máximo de 110% no teor do insumo ativo na formulação de hidróxido de alumínio gel (suspensão).

Assim, entende-se que a suspensão com concentração de 60 mg/mL é equivalente à de 61,5 mg/mL utilizada historicamente no SUS.

4.2. Aspectos clínicos e epidemiológicos das doenças

Há um grupo de doenças cuja patogênese está relacionada ao ácido gástrico, tanto em função de distúrbios na secreção, quanto da ação direta desse composto na mucosa do trato gastrointestinal (1) (2). De fato, a hipersecreção gástrica está diretamente relacionada à patogênese de úlceras duodenais, e a magnitude da supressão ácida é diretamente proporcional à taxa de recuperação dessas lesões. Já nas úlceras gástricas, enquanto a secreção gástrica se mantém em níveis normais, a inibição da secreção por tempo e em magnitude adequados está associada a melhoria nas taxas de recuperação e cura (3). O mesmo ocorre para doença do refluxo gastroesofágico (4). Em seguida serão discutidos de forma breve as principais características das doenças relacionadas ao ácido gástrico e dos medicamentos disponíveis para tratá-las.

As doenças inflamatórias gástricas podem ser classificadas, de forma geral, em gastrite e gastropatias de acordo com a presença ou ausência de inflamação causada pelo suco gástrico na mucosa. A gastrite é predominantemente um processo inflamatório, enquanto o termo gastropatia denota distúrbios da mucosa gástrica associadas a pouca ou nenhuma inflamação (2). A gastrite é causada principalmente por agentes infecciosos ou é imunomediada, mas em muitos casos é idiopática. Pode ser classificada em aguda, crônica ou especial, de acordo com o infiltrado celular inflamatório presente, topografia da inflamação, presença de modificações histológicas e funcionais, como atrofia ou metaplasia (2).

Os sintomas das formas aguda e crônica são os da dispepsia como dor, desconforto estomacal, sensação de queimação no estômago, náuseas e inchaço abdominal (2).

A doença do refluxo gastroesofágico se desenvolve quando o refluxo do conteúdo estomacal causa sintomas e/ou complicações. Pode ser classificada em erosiva ou não-erosiva a depender do aspecto da mucosa esofágica, que se apresenta lesionada ao exame endoscópico na forma erosiva. Ambas as formas podem causar sintomas típicos como pirose e regurgitação, ou outros menos frequentes como disfagia, odinofagia, dor no peito, tosse crônica e náusea (4).

O desenvolvimento da doença decorre de um desequilíbrio entre o conjunto de fatores considerados lesivos à mucosa esofágica e aqueles reconhecidos como protetores. Entre os fatores que contribuem para a lesão da mucosa, considerando incidência e extensão, estão a frequência dos eventos de refluxo, o tempo de exposição da mucosa ao ácido e o potencial corrosivo do fluido regurgitado. Nesse cenário é comum o desenvolvimento de esofagite desencadeada pela liberação de citocinas, processo que pode causar alterações morfológicas e funcionais no epitélio esofágico (4).

O algoritmo de tratamento depende da severidade e frequência dos sintomas, da presença de esofagite erosiva e do impacto na qualidade de vida. Entre outras condutas, institui-se o tratamento com os medicamentos das classes dos inibidores da bomba de prótons e antagonistas dos receptores H_2 . Os antiácidos são preconizados nos casos com sintomas leves a moderados e infrequentes em associação ao tratamento com anti-secretores. Neutralizam o pH gástrico diminuindo o tempo de exposição da mucosa esofágica ao ácido gástrico regurgitado (5).

As úlceras pépticas são defeitos nas mucosas gástrica ou duodenal que se estendem até a camada muscular. Se desenvolvem e persistem em função da atividade ácido-péptica no suco gástrico e constituem importante causa de morbidade e de gasto de recursos nos sistemas de saúde (3).

As duas principais causas associadas ao desenvolvimento de úlceras pépticas são a infecção por *Helicobacter pylori* e o uso crônico de anti-inflamatórios não esteroidais. Os principais fatores de risco conhecidos são o tabagismo, o consumo de álcool, a predisposição genética, a dieta, aspectos psicológicos e apneia do sono (3).

O principal mecanismo fisiopatológico envolvido na formação das úlceras é a ruptura dos mecanismos fisiológicos de proteção da mucosa gástrica. Isso ocorre principalmente pela infecção da mucosa (*H. pylori*) ou por inibição da síntese de prostaglandinas pelos anti-inflamatórios não esteroidais. A inibição da síntese de prostaglandinas afeta a quantidade de ácido gástrico produzida, a integridade da barreira mucosa protetora, a quantidade de bicarbonato e glutatona sintetizados e o fluxo sanguíneo na região (3).

A hipersecreção gástrica é um aspecto importante da fisiopatologia da doença e ocorre marcadamente nos casos de úlceras no corpo e antro estomacais ou naquelas associadas a úlceras duodenais. Entre 10 a 15% dos pacientes infectados por *H. pylori* desenvolvem gastrite na região do antro estomacal em função do aumento basal da produção de ácido nessa região (3).

O tratamento consiste na erradicação do *H. pylori* ou na suspensão do uso de anti-inflamatórios não esteroidais, e também na utilização de anti-secretores ácidos. Hoje indica-se, para essa finalidade, os

medicamentos inibidores da bomba de prótons (IBP), considerados mais eficazes e seguros em relação a outras classes de anti-secretores como os antagonistas do receptor H_2 (6).

Ainda com o objetivo de diminuir a secreção ácida nesse contexto podem ser utilizados o sucralfato² e os antiácidos, como o trissilicato de magnésio, o hidróxido de alumínio e o carbonato de cálcio. Em relação aos antiácidos, podem ser divididos em duas categorias: compostos absorvíveis e não-absorvíveis. Entre os primeiros estão bicarbonato de sódio; carbonato de cálcio ($CaCO_3$) e de magnésio ($MgCO_3$), enquanto os não-absorvíveis são fosfato de alumínio ($AlPO_4$), hidróxido de alumínio ($Al(OH)_3$) e de magnésio ($Mg(OH)_2$) (6).

Os antiácidos, inclusive o hidróxido de alumínio, atualmente são mais utilizados para o tratamento de pirose gástrica, sensação de calor ou queimação no estômago ou como coadjuvantes no tratamento de gastrite e úlceras gástricas e duodenais, principalmente, nesses últimos casos, em indivíduos para os quais o tratamento com anti-secretores está contraindicado (6).

² O uso do sucralfato está restrito ao tratamento de refluxo gastroesofágico na gravidez.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O hidróxido de alumínio é um sal inorgânico que age pela neutralização do ácido clorídrico presente nas secreções gástricas e pela inibição da pepsina. Em função dessas propriedades, aumenta o pH gástrico e causa a redução do quantitativo de ácido transferido para o duodeno. De forma mais específica, a utilização de hidróxido de alumínio como antiácido se justifica porque o medicamento presumivelmente desempenha as seguintes ações no estômago e mucosa gástrica: auxílio na mobilização e ligação de fatores de crescimento à mucosa lesionada; promoção de angiogênese na mucosa gástrica; inativação de enzimas gástricas e ácidos biliares e auxílio na supressão de *H. pylori* (é um metal pesado).

Quadro 1 - Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Hidróxido de alumínio
Apresentação	Suspensão oral de 60 mg/mL (6%)
Detentor do registro	Medicamento isento de registro segundo resolução RDC 199/2006 da Anvisa
Indicação aprovada na Anvisa	Antiácido, coadjuvante no tratamento de úlceras gástricas e duodenais e esofagite de refluxo.
Indicação proposta	Antiácido, coadjuvante no tratamento de úlceras gástricas e duodenais e esofagite de refluxo.
Posologia e Forma de Administração	Uso interno. Tomar de 5 a 10 mL, quatro vezes ao dia, 15 minutos antes das refeições, e antes de deitar, ou a critério médico
Patente	Não se aplica

Fonte: Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 199, de 26 de outubro de 2006.

Cuidados e Precauções: Obstipante (causa constipação, prisão de ventre)

Eventos adversos: Há possibilidade de retenção significativa de alumínio em indivíduos com falência renal. Nesses casos há possibilidade de neurotoxicidade e anemia. O hidróxido de alumínio bloqueia a absorção de fosfato e pode acusar hipofosfatemia, especialmente no uso superior a duas semanas com doses moderadas, em indivíduos com predisposição.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Nesta seção trata-se da avaliação da solicitação de incorporação do hidróxido de alumínio em suspensão para uso oral na concentração de 6% (60 mg/mL).

Para a elaboração dessa seção partiu-se do entendimento de que:

- O hidróxido de alumínio nunca foi totalmente excluído do Sistema Único de Saúde (SUS) e permanece em uso, na apresentação de comprimidos mastigáveis de 230 mg, como antiácido e coadjuvante no tratamento de úlceras gástricas, duodenais e esofagite de refluxo, mesma indicação proposta para a incorporação da suspensão a 6%.
- A exclusão das apresentações líquidas de hidróxido de alumínio pela Portaria SCTIE/MS nº 83, de 29 de dezembro de 2021 ocorreu em função exclusivamente da caducidade dos registros sanitários, afastando-se quaisquer problemas relacionados à eficácia e segurança desses produtos.
- Segundo a RDC nº 199, de 26 de outubro de 2006 a suspensão de hidróxido de alumínio a 6%, como produto isento de registro sanitário, é considerada um medicamento com baixo risco de causar consequências ou agravos à saúde quando observadas todas as características de uso e de qualidade descritas pela Anvisa.
- Ainda segundo a Resolução, para os produtos isentos de registro, permanecem para as empresas produtoras, devidamente autorizadas/licenciadas, as obrigações de cumprimento das boas práticas de fabricação e controle das demais regulamentações sanitárias.

Espera-se para a suspensão a 6%, alvo desta solicitação de incorporação, apresente eficácia, em termos de capacidade de neutralização ácida, semelhante à do produto de mesma composição excluído, cuja concentração era de 6,15%. Na farmacopeia Brasileira 6ª edição descreve-se a especificação do gel de hidróxido de alumínio como uma suspensão de hidróxido de alumínio amorfo, na qual há substituição parcial de carbonato por hidróxido. Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $\text{Al}(\text{OH})_3$. Desta forma entende-se que entre as suspensões com concentrações de 6,15% e 6,00% há uma variação de 2,5% da quantidade de hidróxido de alumínio para menos, o que está dentro da faixa de variação permitida mínima para o produto segundo os critérios da farmacopeia.

Apesar disso, para atender o Decreto 7.646 de 21 de dezembro de 2011, foram realizadas buscas estruturadas para subsidiar uma síntese da literatura médica sobre a eficácia e segurança do hidróxido de alumínio para utilização em gastrite, úlcera péptica e doença do refluxo gastroesofágico.

Para cada uma dessas indicações terapêuticas, utilizou-se a estratégia PICO na elaboração de perguntas de pesquisa para nortear as buscas estruturadas (**Tabelas 1, 2 e 3**).

Tabela 1 - Pergunta PICO gastrite (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho])

População	Indivíduos com gastrite
Intervenção (tecnologia)	Hidróxido de alumínio em suspensão
Comparador	Sem restrições
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Eficácia, efetividade e segurança do medicamento
Tipo de estudo	Ensaio clínico controlado randomizado; estudos observacionais, revisões sistemáticas.

Pergunta de pesquisa: Hidróxido de alumínio em suspensão é eficaz e seguro para o tratamento de gastrite?

Tabela 2 - Pergunta PICO úlcera péptica (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho])

População	Indivíduos com úlcera péptica e/ou duodenal ou em alto risco para o desenvolvimento de úlcera de estresse
Intervenção (tecnologia)	Hidróxido de alumínio em suspensão
Comparador	Sem restrições
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Eficácia, efetividade e segurança do medicamento
Tipo de estudo	Ensaio clínico controlado randomizado; estudos observacionais, revisões sistemáticas.

Pergunta de pesquisa: Hidróxido de alumínio em suspensão é eficaz e seguro para o tratamento de úlcera péptica e/ou duodenal ou para prevenção em indivíduos em alto risco para o desenvolvimento de úlcera de estresse?

Tabela 3 - Pergunta PICO DRGE (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho])

População	Indivíduos com doença do refluxo gastroesofágico
Intervenção (tecnologia)	Hidróxido de alumínio em suspensão
Comparador	Sem restrições
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Eficácia, efetividade e segurança do medicamento
Tipo de estudo	Ensaio clínico controlado randomizado; estudos observacionais, revisões sistemáticas.

Pergunta de pesquisa: Hidróxido de alumínio em suspensão é eficaz e seguro para o tratamento de doença do refluxo gastroesofágico?

A partir dessas perguntas de pesquisa foram elaboradas estratégias de busca para as bases Pubmed e Embase por meio da utilização de termos provenientes dos tesauros específicos para cada uma das bases e de termos livres recuperados de revisões sistemáticas e de outras publicações científicas (**Quadro 2**).

Quadro 2 - Estratégias de busca e artigos recuperados.

População: indivíduos com gastrite	
Base: Pubmed	Artigos recuperados
("Aluminum Hydroxide"[Mesh] or "aluminium hydroxide" OR Aldrox OR Algeldrate OR Alhydrogel OR Alugel OR "Alumina, Hydrated" OR Amphojel OR Basalgel OR Brasivil OR Dialume OR "Hydrated Alumina" OR "Hydroxide, Aluminum" OR Nephrox OR Pepsamer OR Rocgel) AND ("Gastritis"[Mesh] or gastritides or gastriti* or "gastric inflammation")	55 em 06/02/2023. Sem filtros
Base: Embase	Artigos recuperados
'aluminum hydroxide'/exp and ('gastritis'/exp OR 'atrophic gastritis'/exp OR 'chronic gastritis'/exp OR 'chronic gastritis'/exp OR 'erosive gastritis'/exp OR 'hemorrhagic gastritis'/exp OR gastritides OR "gastric inflammation")	153 em 07/03/2023. Sem filtros.
População: Indivíduos com doença do refluxo gastroesofágico	
Base: Pubmed	Artigos recuperados
"Gastroesophageal Reflux"[Mesh] OR "gastroesophageal reflux" or "Gastric Acid Reflux" OR "Acid Reflux, Gastric" OR "Reflux, Gastric Acid" OR "Gastric Acid Reflux Disease" OR "Gastro-Esophageal Reflux Disease" OR "Gastro Esophageal Reflux Disease" OR "Gastro-Esophageal Reflux Diseases" OR "Gastro-oesophageal Reflux" OR "Gastro oesophageal Reflux" OR "Reflux, Gastro-oesophageal" OR "Gastroesophageal Reflux Disease" OR GERD OR "Reflux, Gastroesophageal" OR "Esophageal Reflux" OR "Gastro-Esophageal Reflux" OR "Gastro Esophageal Reflux" OR "Reflux, Gastro-Esophageal"	147 em 06/03/2023. Sem filtro
População: Indivíduos com úlcera péptica e/ou duodenal ou em alto risco para o desenvolvimento de úlcera de estresse	
Base: Pubmed	Artigos recuperados
"Peptic Ulcer"[Mesh] OR "Duodenal Ulcer"[Mesh] OR "Stomach Ulcer"[Mesh] OR "peptic ulcer" or "duodenal ulcer" or "stomach ulcer" OR "gastric ulcer" or "gastroduodenal ulcer" or "gastrointestinal ulcer"	369 em 06/03/2023. Sem filtro

Ao total foram recuperados 208 artigos para a indicações gastrite; 147 para doença de refluxo gastroesofágico e 369 para úlceras pépticas. Os artigos foram selecionados inicialmente por leitura de título e resumo e, depois, os remanescentes por leitura do texto completo. Os critérios de seleção

utilizados foram os constantes nos elementos das perguntas PICO (descrição da população, intervenção e tipo de estudo). Os dados dos artigos selecionados para inclusão foram extraídos em tabelas. As informações foram sistematizadas por desfecho e apresentadas por indicação a seguir.

INDICAÇÃO: GASTRITE

As publicações nas quais se avalia o hidróxido de alumínio em suspensão para o tratamento de gastrite datam das décadas de 70 e 80 e a maioria não estava disponível no formato eletrônico ou acompanhada do número de identificação digital (DOI). Dessa forma, um quantitativo de 39 artigos não pôde consultado. Apesar desse problema foram incluídos 11 artigos nos quais se avaliam desfechos em saúde decorrentes da utilização de suspensões de hidróxido de alumínio ou de associações entre hidróxido de alumínio e magnésio no tratamento de gastrite. A seguir serão descritos os efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia de acordo com os principais desfechos em saúde.

6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

Em nove dos onze estudos incluídos tratava-se de população majoritariamente constituída por adultos de ambos os sexos com gastrite crônica sintomática. Esses estudos eram controlados randomizados ou observacionais prospectivos. Em outros dois estudou-se população constituída por adultos internados, no pós-operatório, em unidade de terapia intensiva. A utilização de hidróxido de alumínio ou desse em associação a hidróxido de magnésio em suspensão entre 6 a 7 vezes ao dia por 4 a 8 semanas foi mais eficaz que placebo e igualmente eficaz a misoprostol, antagonistas dos receptores H_2 , sucralfato e hidróxido de magnésio no alívio completo ou redução da severidade de sintomas relacionados à gastrite tais como dor abdominal; pirose; regurgitação; náusea; êmese.

Desfecho 1: frequência e severidade de sintomas dispépticos

Em adultos de ambos os sexos gastrectomizados com sintomas decorrentes de gastrite, o tratamento com hidróxido de alumínio ou com associações entre hidróxidos de alumínio e magnésio na dose de 10 a 30 mL, 6 ou 7 vezes ao dia por 4 a 8 semanas foi mais eficaz que placebo na diminuição de pirose, náusea e dor (7). Em dois estudos observacionais prospectivos, tratamentos com hidróxido de alumínio e oxetacafina ou com associações entre hidróxido de alumínio e magnésio foram associados à redução completa ou da severidade dos sintomas dor abdominal, pirose, regurgitação, náusea e êmese (8) (9). No tratamento de sintomas da gastrite não houve diferença entre hidróxido de alumínio e sucralfato, quando se avaliou incidência de sintomas (10). Também não foram identificadas diferenças entre os tratamentos com hidróxido de alumínio e hidróxido de alumínio e magnésio, hidróxido de alumínio e carbonato de magnésio e polimetilsiloxano 150 mg (11). Hidróxido de alumínio não foi mais eficaz que uma decocção de *Pinellia form.* na redução de sintomas de adultos com gastrite por infecção por *H. pylori* (12). Em adultos de ambos os sexos tratados com hidróxido de alumínio e magnésio por 6 semanas após cirurgia de úlcera péptica observou-se, em relação ao placebo, diminuição

significativa da pirose e náusea, mas não de dispepsia; êmese; regurgitação de bile e desconforto epigástrico (13).

Desfecho 2: avaliação endoscópica e por biópsia do trato gastrointestinal

Em adultos de ambos os sexos com gastrite e úlcera duodenal ativa causada por *H. pylori* não houve diferença estatisticamente significativa entre tratamentos com suspensão de hidróxido de alumínio e magnésio e ranitidina. Na avaliação para o grupo que recebeu hidróxido de alumínio e magnésio, não houve diferença estatisticamente significativa na comparação antes e após tratamento para os seguintes parâmetros: grau ($3/3,42 \pm 0,74$ e $3/3,36 \pm 0,81$ $p=0,6629$) e atividade ($3/3,13 \pm 0,90$ e $3/2,97 \pm 1,10$; $p=0,2304$) da gastrite e atrofia tecidual (de 0 para 1,5%; $p=0,3173$ em amostras do antro). Ainda no grupo antiácido, houve aumento significativo da frequência de metaplasia intestinal (de 9% para 17,9%; $p=0,0277$). Em amostras do corpo estomacal houve diferença significativa apenas na atividade da gastrite ($1/1,29 \pm 0,93$ e $2/1,85 \pm 1,05$; $p=0,0014$). No grupo que recebeu ranitidina, em análise de amostras do antro, houve também um aumento significativo na frequência de metaplasia intestinal (de 7% para 23,9%; $p=0,0022$). Em amostras do corpo houve aumento no grau ($2/2,05 \pm 0,56$ e $3/2,59 \pm 0,72$; $p=0,0002$) e atividade ($1/1,23 \pm 0,84$ e $2/2,13 \pm 1,06$ $p<0,0001$) da gastrite após o tratamento. Não houve diminuição significativa na densidade de *H. pylori* no antro e corpos estomacais para nenhum dos tratamentos (14).

Em estudo observacional com adultos de ambos os sexos com gastrite aguda ou agudização de gastrite crônica, o índice de cicatrização das lesões em 58 pacientes foi de 68,97% e 74,14% apresentaram remissão total da inflamação (15).

Tratamentos com hidróxido de alumínio foram mais eficazes que placebo e óxido de magnésio e alumínio, mas não que sucralfato, quando se avaliou a evolução da inflamação na mucosa gástrica por exame endoscópico em 89 adultos com gastrite, após 8 semanas de tratamento (7) (10) (16).

Em adultos internados em unidade de terapia intensiva não houve diferença entre tratamentos com hidróxido de alumínio e magnésio e placebo ou misoprostol na evolução de inflamação na mucosa gástrica quando avaliado por endoscopia e biópsia gástricas (13) (17).

INDICAÇÃO: ÚLCERA PÉPTICA

Efeitos desejáveis da tecnologia

Foram selecionados 21 estudos nos quais se avaliou a intervenção com hidróxido de alumínio no tratamento de úlceras gástricas ou duodenais. Em seis dos 21 estudos avaliaram-se adultos de ambos os sexos com ou sem úlceras pépticas internados em unidade de terapia intensiva em função de operação de grande porte. Em quinze estudos controlados randomizados avaliou-se a eficácia do hidróxido de alumínio de forma isolada ou em associação com hidróxido de magnésio no tratamento de úlceras pépticas (gástricas e/ou duodenais) sem hemorragia em comparação à placebo, cimetidina, ranitidina, esomeprazol e roxatidina.

Desfecho 1: frequência e severidade de sintomas dispépticos

Em população constituída em sua maioria por adultos de ambos os sexos com diagnóstico de úlcera gástrica ou duodenal não hemorrágicas a utilização de hidróxido de alumínio isolado ou em associação com hidróxido de magnésio em doses de 10 a 30 mL entre uma e 8 vezes ao dia por 4 a 8 semanas foi igualmente (18) ou mais eficaz que placebo na diminuição dos episódios e severidade da dor e do tempo com dor (19) (20) (21). A utilização de ranitidina em associação a antiácido a base de hidróxido de alumínio não foi diferente do antiácido isolado na diminuição da intensidade de dor (22). Da mesma forma não se identificaram diferenças entre o antiácido e cimetidina de 800 a 1.200 mg por dia por 4 a 8 semanas na redução de dor (23) (24) (25) (26), dispepsia e pirose (27); ou entre o antiácido isolado e a associação com oxetacaína (28). Associação de antiácido com hidróxido de alumínio e sulpirida foi mais eficaz que placebo e que esses medicamentos isolados na diminuição da severidade da dor em 108 adultos de ambos os sexos com úlceras duodenais (20).

Desfecho 2: avaliação endoscópica e por biópsia do trato gastrointestinal

Em adultos, tratamentos com hidróxido de alumínio ou deste em associação com hidróxido de magnésio em baixas doses por 2 a 4 semanas não foram diferentes de placebo na diminuição da área absoluta de úlceras gástricas e duodenais (19,21). Já em doses regulares ou mais altas, 8 vezes ao dia, observou-se, em relação ao placebo, maior eficácia, com maiores reduções da área absoluta (19) ou da remissão completa das lesões (18,20,21).

Em tratamento de adultos com úlceras gástricas e duodenais a utilização de uma associação de hidróxidos de alumínio e magnésio, sete vezes ao dia, não foi diferente de regime com 300 mg de ranitidina por dia por quatro semanas quando se avaliou a taxa de remissão total das lesões (22). Da mesma forma não houve diferença estatisticamente significativa quando se compararam tratamentos com cimetidina nas doses de 800 a 1.200 mg ao dia por 4 a 8 semanas e com antiácidos com hidróxido de alumínio quando se avaliou a taxa de remissão total das lesões (23, 25, 26) e da recorrência de sintomas dispépticos após 12 meses de tratamento (25). Entretanto, em dois estudos o tratamento com cimetidina nas doses de 800 mg a 1.200 mg ao dia foi mais eficaz que hidróxido de alumínio e magnésio duas ou quatro vezes ao dia na taxa de remissão total após 4 semanas (24,27) e na diminuição do tamanho das lesões (27).

Em relação aos inibidores da bomba de prótons, a associação entre esomeprazol na dose de 40 mg por dia e hidróxido de alumínio e magnésio na dose de 3 g por dia não foi mais eficaz que o esomeprazol na mesma dose administrado isoladamente quando se avaliou a taxa de remissão total de úlceras gástricas em 48 adultos. Em análise histológica pacientes de ambos os grupos evoluíram para normalização da inflamação, edema e das alterações patológicas nas fossetas gástricas após 8 semanas de tratamento, sem diferença entre os grupos (29).

Em adultos com infecção por *H. pylori* e úlcera duodenal uma associação de hidróxido de alumínio e magnésio foi menos eficaz que o antagonista de receptores H_2 roxatidina quando se avaliou a taxa de remissão das lesões após 8 semanas de tratamento. O acréscimo do antiácido ou da roxatidina aos antibióticos metronidazol e amoxicilina não foi diferente quando se avaliou a taxa erradicação do *H. pylori* nessa população, mas a combinação com o antiácido foi mais eficaz em relação à taxa de recorrência das úlceras duodenais em 12 meses (30).

Desfecho 3: neutralização do pH estomacal e incidência de hemorragia gastrointestinal em adultos em unidade de terapia intensiva

Em 57 adultos internados em unidade de terapia intensiva após cirurgia cardíaca, a utilização de antagonistas dos receptores H₂, cimetidina, 300 IV 12 h antes da cirurgia e depois a cada 6 horas, famotidina, 20 mg IV 12 horas antes da cirurgia e depois a cada 12 horas e ranitidina, 50 mg IV 12 horas antes da cirurgia e depois a cada 8 horas, foi estratégia mais eficaz, sem diferença estatisticamente significativa, que hidróxido de alumínio e magnésio 12 horas antes da cirurgia por sonda naso-gástrica e depois a cada 4 horas, quando se avaliou a falha em manter o pH maior do que 4,0 (1,8% de falha para o grupo que recebeu famotidina; 7% para ranitidina, 14,5% para cimetidina e 17,2% para antiácido). Não houve diminuição >20% no hematócrito em nenhum paciente e não houve incidência de erosão gástrica ou necessidade de transfusões (31).

A incidência de hemorragia gástrica não foi diferente entre três grupos de pacientes internados em UTI em tratamento com hidróxido de alumínio e magnésio, ranitidina IV 150 mg/dia ou sucralfato, 1 g a cada 4 horas. Nesses pacientes em uso de ventilação mecânica também não houve diferenças entre os grupos quanto à incidência de pneumonia (32). Esses resultados se mantiveram em dois outros estudos nos quais os tratamentos com hidróxido de alumínio foram comparados à ranitidina 50 mg IV a cada 8 horas (33,34). Em comparação com misoprostol, tratamentos com hidróxido de alumínio e magnésio, não foram diferentes em relação à incidência de hemorragia ou lesões gastrintestinais (35).

Também não houve diferenças estatisticamente significativas entre os efeitos de tratamentos com sucralfato, 1g a cada 4 horas, e hidróxido de alumínio e magnésio na dose de 30 mL a cada 4 horas, quando se avaliou a evolução do aumento do pH estomacal a níveis terapêuticos em 141 adolescentes e adultos internados em UTI com ventilação mecânica. Nesses pacientes não houve diferença entre os grupos em relação às taxas de colonização bacteriana do estômago e do trato respiratório e em relação à incidência de pneumonia após 10 dias de tratamento (36).

INDICAÇÃO: DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

Dentre os 147 artigos recuperados na busca foram selecionados 28 pela leitura de título e resumo e depois 8 pela leitura completa para a inclusão neste relatório. Em nenhum dos artigos incluídos utilizou-se o hidróxido de alumínio isoladamente, mas sempre em associação a hidróxido de magnésio. Foram dois estudos controlados randomizados com a população pediátrica em que se compararam a associação de hidróxido de alumínio e magnésio em suspensão com cimetidina ou com domperidona. Em outros cinco estudos controlados randomizados compararam-se o antiácido com placebo em dois deles, com ranitidina em um e com antiácidos a base de alginato em outros dois. Foi incluída também uma revisão sistemática a respeito do tratamento de refluxo gastroesofágico na população pediátrica.

Em crianças de ambos os sexos com média de idade de 10,3 meses (2 a 58 meses) e doença do refluxo gastroesofágico com esofagite, tratamentos com a associação entre hidróxido de alumínio e magnésio (700 mmol/1,73 m²/dia 4 vezes ao dia por 12 semanas) não foram diferentes de tratamentos com cimetidina (xarope (20 mg/Kg/dia) por 12 semanas), quando se avaliou a melhora de sintomas e a remissão total da doença (37). Em crianças com a mesma faixa etária (média de idade de 4,5 meses) a associação entre domperidona (líquido na dose de 0,3/Kg/dose) e hidróxido de alumínio e magnésio (41 g/1,73 m²/dia 4 vezes ao dia) foi mais eficaz que placebo, que ambos os medicamentos isolados e que a associação entre domperidona e antiácido a base de alginato em relação à diminuição dos episódios de refluxo e dos episódios com mais de 5 minutos de duração. Essa associação foi mais eficaz que placebo em relação à diminuição dos episódios de refluxo em 24 horas. O número de pacientes curados após o tratamento foi maior no grupo que recebeu o antiácido com hidróxido de alumínio em associação com domperidona (38). O uso crônico de hidróxido de alumínio deve ser evitado em bebês e crianças com doença renal devido ao risco de acúmulo e aumento dos níveis plasmáticos de alumínio.

Não há evidências suficientes para fazer uma recomendação sobre o uso de hidróxido de magnésio e alumínio em bebês e crianças (39).

Em adultos de ambos os sexos com doença do refluxo gastresofágico e esofagite erosiva a utilização de hidróxido de alumínio e magnésio (1,5 g (15 mL) uma vez ao dia por 12 semanas) foi mais eficaz que placebo na redução dos episódios de refluxo, do número de episódios de refluxo com mais de cinco minutos e do tempo médio dos episódios. O número de pacientes com pH esofágico menor do que 4 diminuiu mais no grupo que recebeu o antiácido (40). Em adultos com a forma mais branda da doença o uso do antiácido não foi diferente de placebo em relação à diminuição dos sintomas de pirose e melhora da esofagite em avaliação endoscópica (41).

Também não houve diferença estatisticamente significativa quando se compararam tratamentos com ranitidina na dose de 300 mg ao dia e antiácido a base de hidróxido de magnésio e alumínio (10 mL sete vezes ao dia por 6 semanas) em adultos de ambos os sexos com doença do refluxo gastresofágico e esofagite. Os tratamentos não foram diferentes entre si, mas mais eficazes que placebo quando se avaliou a incidência de pirose e o consumo de medicamentos para dor ao longo do tratamento. As avaliações por endoscopia e por biópsia não foram diferentes entre os grupos (42).

Em relação ao antiácido com alginato, nos dois estudos controlados randomizados incluídos há resultados contrastantes. Em um deles mais recente, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os antiácidos com alginato e hidróxidos de alumínio e magnésio em relação à diminuição da intensidade e à resolução dos sintomas, à diminuição do tempo até a resolução dos sintomas e do tempo de duração do efeito (43). Em outro estudo identificou-se que tanto o início quanto a duração do efeito foram mais favoráveis ao grupo que utilizou antiácido com alginato (44).

6.2. Qualidade geral das evidências

Embora não se tenha realizado uma avaliação formal da qualidade das evidências, foi possível observar pela leitura dos estudos que há um alto risco de viés na maioria deles em função principalmente, no caso dos estudos controlados randomizados, da falta de utilização de métodos apropriados de randomização, de conciliação da sequência randômica e de avaliação das perdas de participantes ao longo do acompanhamento. A maioria dos estudos foi realizada com número baixo de pacientes. Em alguns casos não se tem evidência direta do uso de hidróxido de alumínio isoladamente.

6.3. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Em que pese a baixa qualidade das evidências o balanço é favorável para o uso em adultos já que o medicamento é mais eficaz que placebo e igualmente eficaz a antagonistas do receptor H_2 na redução de sintomas nas três doenças avaliadas. O risco associado à utilização em adultos sem doença renal é baixo e se restringe, na maior parte dos casos, à diarreia e dor abdominal.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Impacto orçamentário

Foi elaborada uma análise de impacto orçamentário na perspectiva do SUS no sentido de estimar os gastos para o período entre 2023 e 2027 relativos à aquisição do hidróxido de alumínio em suspensão de 60 mg/mL. Para estimar o consumo no SUS foi utilizado o método da demanda aferida. Foram extraídos da Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no SUS (BNAFAR) os dados de consumo de hidróxido e alumínio em suspensão nas concentrações de 60 mg/mL e de 61 mg/mL no período de 2017 a 2022 (Figuras 1 e 2).

A taxa de variação do consumo no SUS de hidróxido de alumínio em suspensão de 60 mg/mL foi de 325% no período de 5 anos. O consumo cresceu no período partindo de 31.600 unidades em 2017 para 134.223 em 2022 (Figura 1).

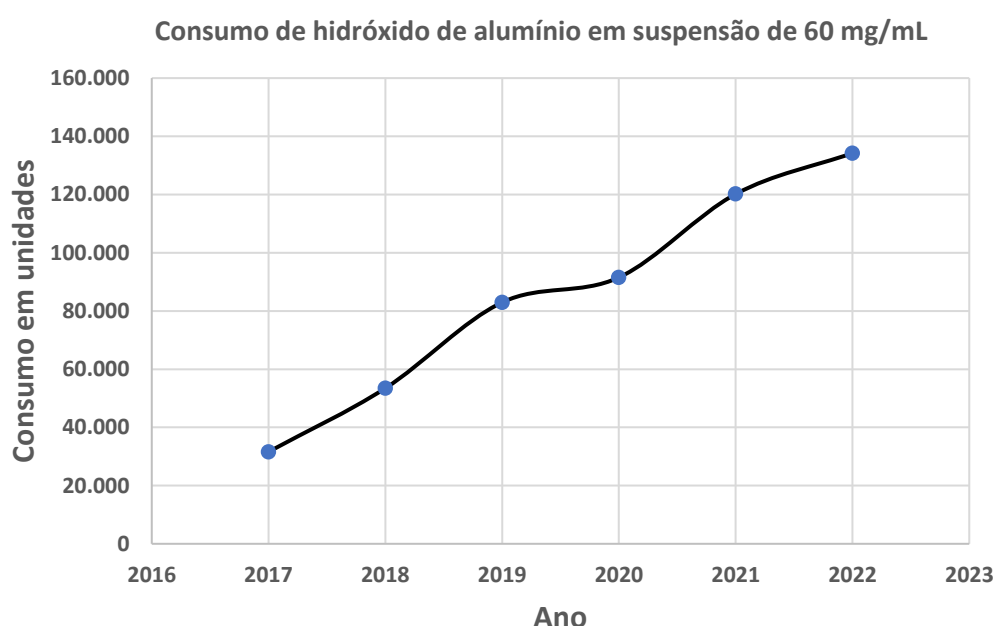


Figura 1 - Consumo de hidróxido de alumínio em suspensão de 60 mg/mL no período de 2017 a 2022. Fonte: BNAFAR.

A taxa de variação do consumo no SUS de hidróxido de alumínio em suspensão de 61 mg/mL foi maior de 1.276% no período de 5 anos. O consumo cresceu no período partindo de 28.600 unidades em 2017 para 395.118 em 2022. Entretanto o crescimento não foi linear observando-se uma diminuição do consumo entre 2020 a 2022, de 650.000 unidades para 395.118, o que representou uma taxa de variação de -100% (Figura 2). Para o mesmo período a taxa de variação do consumo para a suspensão de 60 mg/mL foi de 50%.



Figura 2 - Consumo de hidróxido de alumínio em suspensão de 61 mg/mL no período de 2017 a 2022. Fonte: BNAFAR.

Para o cálculo da projeção de consumo no período de 2023 a 2027 partiu-se da premissa de que a suspensão de 61 mg/mL não seria mais adquirida pelo SUS, e o consumo para o período projetado seria somente relativo à suspensão de 60 mg/mL. Para tanto calculou-se o consumo total (suspensões de 60 e 61 mg/mL) para o período de 2017 a 2022 e a partir dessa série de dados projetou-se por meio de regressão linear o consumo para o período de 2023 a 2027.

Em análise de regressão linear identificou-se que há uma correlação positiva moderada entre os dados ($p=0,04$; $R^2=0,68$). Utilizando-se a função tendência do Excel® calculou-se a projeção de consumo para o período de 2023 a 2027 (**Figura 3 e Tabela 4**).

Projeção de consumo do hidróxido de alumínio para o período de 2023 a 2027

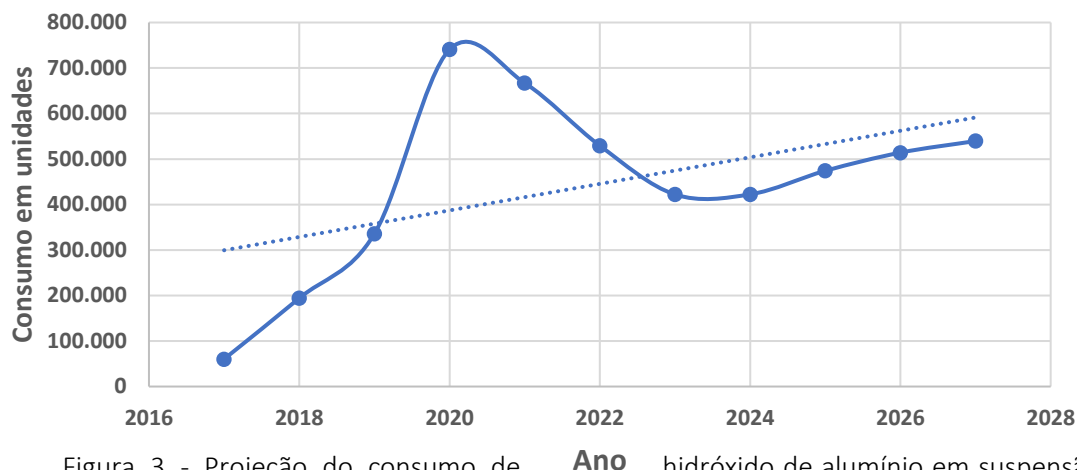


Figura 3 - Projeção do consumo de hidróxido de alumínio em suspensão de 60 mg/mL no período de 2023 a 2027.

Tabela 4 - Projeção do consumo de hidróxido de alumínio em suspensão de 60 mg/mL

Ano	2023	2024	2025	2026	2027
Consumo em unidades	422.112	422.321	474.038	514.019	539.501

Fonte: elaboração própria com dados do BPS.

Os preços das suspensões de hidróxido de alumínio 61 mg/mL para as apresentações de 100 mL, 150 mL e 240 mL foram extraídos do Banco de Preços em Saúde (BPS) conforme **Tabela 5**. Como não estavam disponíveis os preços das suspensões de 60 mg/mL foram utilizados os valores da suspensão de 61 mg/mL para o cálculo do impacto orçamentário. Da mesma forma, para a apresentação de 60 mL foram utilizados os preços da apresentação de 100 mL.

Para a definição do preço médio entre as três apresentações calculou-se a média ponderada de preços pelo consumo para o ano de 2022 (**Tabela 5 em verde**). O resultado foi de R\$ 3,24.

O impacto orçamentário projetado para o período de 2023 a 2027 foi calculado pela multiplicação entre o consumo projetado e o preço médio calculado (**Tabela 6**).

Tabela 5 - Preços médios, em reais, ponderados pelas quantidades compradas das suspensões de hidróxido de alumínio 61,5 mg/mL por apresentação e ano.

DESCRIÇÃO CATMAT	UNIDADE DE FORNECIMENTO	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Hidróxido de alumínio, concentração:61,5 mg/ml, forma farmacêutica: suspensão oral	frasco 100,00 ml	1,59	2,41	2,19	0,99	0,34	2,32
Hidróxido de alumínio, concentração:61,5 mg/ml, forma farmacêutica: suspensão oral	frasco 150,00 ml	2,28	2,34	0,41	2,43	3,89	3,42
Hidróxido de alumínio, concentração:61,5 mg/ml, forma farmacêutica: suspensão oral	frasco 240,00 ml	4,62	5,72	4,54	5,03	5,74	6,63

Fonte: BPS

Tabela 6 - Impacto orçamentário projetado para o período de 2023 a 2027 relativo à aquisição de hidróxido de alumínio no SUS.

Ano	2023	2024	2025	2026	2027
Consumo em unidades	422.112	422.321	474.038	514.019	539.501
Preço em reais	3,24	3,24	3,24	3,24	3,24
Impacto orçamentário projetado em reais	1.367.642,88	1.368.320,04	1.535.883,12	1.665.421,56	1.747.983,24
Impacto total em reais	7.685.250,84				

Fonte: elaboração própria.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Segundo as especificações da Farmacopeia brasileira permite-se uma variação na quantidade de alumínio na suspensão de 10% para mais ou para menos. Entende-se que entre as suspensões com concentrações de 6,15% e 6,00% há uma variação de 2,5% da quantidade de hidróxido de alumínio para menos, o que está dentro da faixa de variação permitida mínima para o produto segundo os critérios da farmacopeia. Segundo esses critérios espera-se que esses produtos apresentem a mesma eficácia em termos de capacidade de neutralização ácida.

Segundo a evidência constante em estudos controlados randomizados, tratamentos em adultos com hidróxido de alumínio em suspensão isolado ou em associação ao hidróxido de magnésio é mais eficaz que placebo e não diferente de antagonistas do receptor H_2 na diminuição de sintomas relacionados à gastrite, ulcera duodenal e doença do refluxo gastroesofágico. Na população pediátrica há pouca ou nenhuma evidência que suporte o uso dessa medicação. Esse medicamento pode ser utilizado como alternativa em adultos intolerantes aos tratamentos com medicamentos anti-secretores ácidos. Entretanto, esses estudos, em sua maioria, foram publicados nas décadas de 70 e 80 e estão relacionados a um alto risco de viés.

O impacto orçamentário relacionado à aquisição da suspensão de 60 mg/mL é de cerca de 1,5 milhões por ano para o período de 2023 a 2027. O impacto total para o período foi de 7,6 milhões.

9. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes na perspectiva do paciente para discussão deste tema, entre os dias 10/03/2023 e 20/03/2023. Duas pessoas se inscreveram, contudo, não deram seguimento ao processo preparatório.

10. RECOMENDAÇÃO PELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 117ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 28 de março de 2023, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação da suspensão oral de hidróxido de alumínio na concentração de 60,0 mg/mL.

11. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 10/2023 foi realizada entre os dias 19/04/2023 e 08/05/2023. Foi recebida uma contribuição pelo formulário para contribuições técnico-científicas, mas nenhuma 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>).

11.1. Contribuições técnico-científicas

Identificou-se uma contribuição discordante da recomendação preliminar do Comitê de Medicamentos. Essa contribuição será descrita e discutida abaixo.

Perfil da participante

A contribuição única partiu de profissional de saúde do sexo feminino, com idade entre 25 e 39 anos e residente na região Sul.

Tabela 7 - Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 10/2023, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	1 (100)
Paciente	-
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	-
Profissional de saúde	1 (100)
Interessado no tema	-
Pessoa jurídica	-
Empresa	-
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	-
Sociedade médica	-
Outra	-

Tabela 8 - Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 10/2023, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	1 (100)
Masculino	-
Cor ou Etnia	1 (100)
Amarelo	-
Branco	-
Indígena	-
Pardo	1 (100)
Preto	-
Faixa etária	1 (100)
Menor de 18 anos	-

18 a 24 anos	-
25 a 39 anos	1 (100)
40 a 59 anos	-
60 anos ou mais	-
Regiões brasileiras	1 (100)
Norte	-
Nordeste	-
Sul	1 (100)
Sudeste	-
Centro-oeste	-

Evidências clínicas

Na contribuição recebida identificou-se posicionamento favorável à recomendação preliminar do Comitê de Medicamentos, apesar da manifestação desfavorável constante no formulário. Dessa forma, declarou que o hidróxido de alumínio é um medicamento eficaz para o tratamento de gastrite, úlceras gástricas e duodenais e esofagite de refluxo. Disse também que a única razão para a exclusão desse medicamento do SUS fora a caducidade do registro sanitário, complementando que a nova formulação discutida neste relatório fora aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para comercialização.

Impacto orçamentário

Sobre o impacto orçamentário não houve contribuições recebidas por meio de consulta pública, entretanto, na apreciação inicial do tema o Comitê solicitou que se refizesse a projeção de impacto orçamentário incluindo a estimativa do quantitativo de pacientes que, devido à exclusão da ranitidina do SUS, passariam a utilizar, como substituto terapêutico, o hidróxido de alumínio. Dessa forma elaborou-se nova análise de impacto orçamentário apresentada abaixo.

Como o objetivo de estimar o quantitativo de indivíduos que, em uso de ranitidina, potencialmente migrariam para tratamento com hidróxido de alumínio, foi solicitado ao Departamento de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde os dados de dispensação desse medicamento nos últimos 5 a 10 anos. Foram disponibilizados os dados desagregados referentes à dispensação total de ranitidina, nas formas líquida e em comprimidos, entre os anos de 2018 e 2021, ano em que o uso foi descontinuado. Para esta estimativa optou-se por utilizar somente os dados de dispensação de comprimidos devido à dificuldade de se estimar o número de tratamentos que poderiam ser realizados por frasco do medicamento, que depende de múltiplas variáveis como o peso dos pacientes, entre outras. Pela análise dos dados de dispensação da ranitidina em comprimidos durante o período de 2018 a 2021, observou-se um comportamento cíclico, com alternância entre maior e menor volume dispensado, por ano (**Figura 4**).

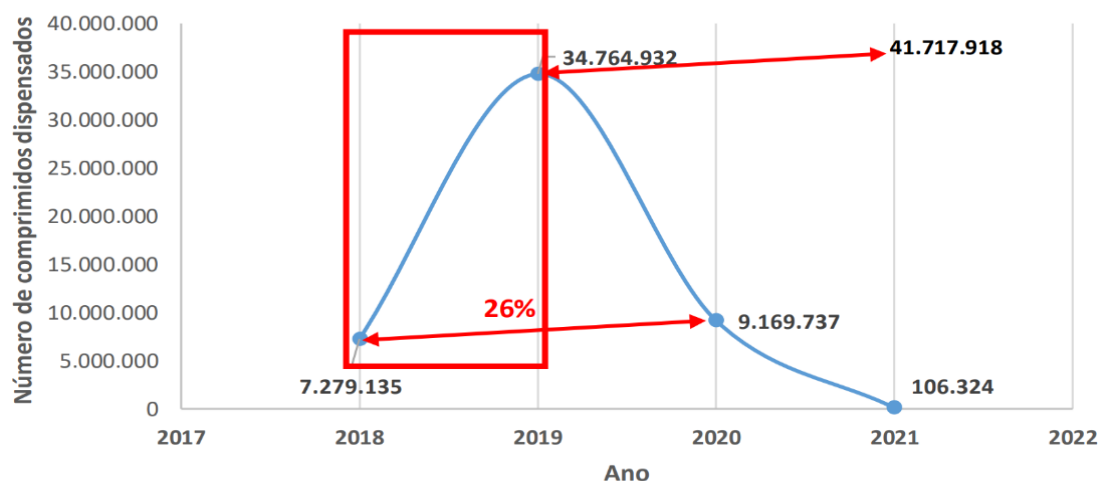


Figura 4 - Dispensação de ranitidina em comprimidos de 150 mg no período de 2018 a 2021. No quadro vermelho está representado um ciclo com baixo e alto volumes de aquisição. As setas indicam as taxas de crescimento em volume dispensado a cada ciclo.

A partir desses dados foram calculadas separadamente as taxas de aumento do volume dispensado para os componentes de baixo volume e de alto volume que compõem um ciclo (Figura 4). Assim, aplicando as taxas de crescimento a cada ano obteve-se a projeção de comprimidos dispensados por ano, para o período de 2023 a 2027. Utilizou-se o pressuposto de que as taxas de crescimento seriam fixas. Devido a essa peculiaridade na dispensação dos comprimidos de ranitidina, ou esse padrão cíclico de dispensação de baixos e altos volumes do medicamento a cada ano, optou-se por calcular a projeção de dispensação para cada biênio. A quantidade dispensada a cada biênio foi obtida pelo somatório dos quantitativos de baixo e alto volumes a cada dos anos consecutivos (Figura 4).

A quantidade projetada para cada biênio está apresentada no Quadro 3. Observa-se que o quantitativo total de cada biênio é dado pela dispensação a cada ano. Dessa forma, por exemplo, para o biênio de 2018 e 2019 o quantitativo total é o somatório do volume dispensado de 7.279.135 em 2018 e do volume de 34.764.932 comprimidos dispensados em 2019 (Figura 4).

Quadro 3 - Quantidade dispensada a cada biênio no período de 2018 a 2029

Biênio	Quantidade dispensada
2018-2019	42.044.067
2020-2021	50.887.655
2022-2023	64.118.445
2024-2025	80.789.241
2026-2027	101.794.444
2028-2029	128.260.999

Em posse dos quantitativos totais de comprimidos dispensados a cada biênio o novo objetivo foi estimar o quantitativo de indivíduos que poderiam ser tratados com esses quantitativos. Para isso foram utilizados os seguintes pressupostos:

- Considerou-se que os comprimidos seriam utilizados para o tratamento de doença do refluxo gastroesofágico, dispepsia e úlcera duodenal, nas seguintes proporções: 50% para doença do refluxo gastroesofágico (DRGE); 35% para dispepsia e 15% para úlcera duodenal. A escolha das indicações e a definição das proporções foram extraídas de estudo observacional conduzido na Inglaterra no qual foram avaliadas de forma retrospectiva as indicações diagnósticas constantes em prescrições médicas que instituíam tratamentos com anti-secretores gástricos³;
- Para cada indicação terapêutica mencionada acima considerou-se que o número de comprimidos indicados em bula para um tratamento seria equivalente a um paciente⁴;
- Considerou-se que, na presumida falta da ranitidina, 85% dos pacientes migrariam para tratamento com omeprazol e 15% para hidróxido de alumínio⁵;
- O tratamento com hidróxido de alumínio seria de um frasco por pessoa.

Assim fazendo Foram obtidos os quantitativos de pacientes apresentados no **Quadro 4**.

Quadro 4 - Quantitativo de pacientes por indicação terapêutica e que utilizariam hidróxido de alumínio em substituição à ranitidina.

Biênio	Número com DRGE	Número com dispepsia	Número com úlcera duodenal	Total por biênio	Porcentagem absorvida por Al(OH) ₃
2018-2019	58.395	175.184	15.495	249.074	37.361
2020-2021	70.677	212.032	18.755	301.464	45.220
2022-2023	89.053	267.160	23.631	379.844	56.977
2024-2025	112.207	336.622	29.775	478.604	71.791
2026-2027	141.381	424.144	37.516	603.041	90.456
2028-2029	178.140	534.421	47.271	759.832	113.975

³ Bateman DN, Colin-Jones D, Hartz S, Langman M, Logan RF, Mant J, Murphy M, Paterson KR, Rowsell R, Thomas S, Vessey M; SURVEIL (Study of Undetected Reactions, Vigilance Enquiry into Links) Group. Mortality study of 18 000 patients treated with omeprazole. Gut. 2003 Jul;52(7):942-6. doi: 10.1136/gut.52.7.942. PMID: 12801948; PMCID: PMC1773704.

⁴ Memória de cálculo: **dispepsia**: 1 tratamento de 6 semanas=84 comprimidos; **úlcera duodenal**: um tratamento = 407 comprimidos (tratamento inicial com 300mg ao dia por 6 semanas ou 42 dias = 84 comprimidos + manutenção 1 ano com 150 mg dia = 365 dias - 42 dias= 323 dias = 323 comprimidos); **DRGE**: 1 tratamento = 360 comprimidos, 300 mg 2x ao dia por 90 dias, 12 semanas.

⁵ Fass R, Shapiro M, Dekel R, Sewell J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease--where next? Aliment Pharmacol Ther. 2005 Jul 15;22(2):79-94. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02531.x. PMID: 16011666.

Gerson LB, Hatton BN, Ryono R, Jones W, Pulliam G, Sampliner RE, Triadafilopoulos G, Fass R. Clinical and fiscal impact of lansoprazole intolerance in veterans with gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther. 2000 Apr;14(4):397-406. doi: 10.1046/j.1365-2036.2000.00726.x. PMID: 10759618.

Os números em vermelho no **Quadro 4**, na última coluna à direita, representam a população elegível a ser tratada com hidróxido de alumínio a cada biênio.

Para obter o número elegível para cada ano, dividiu-se a população elegível de um biênio por dois, como se apresenta no **Quadro 5**.

Quadro 5 - Quantitativo de pacientes elegíveis a receber hidróxido de alumínio no período de 2023 a 2027

2023	2024	2025	2026	2027
28.488	35.895	35.895	45.228	45.228

Assim considerando o preço do frasco de R\$ 3,24, como explicado na seção em que se trata do impacto orçamentário (**Tabelas 5 e 6**), foi possível calcular o impacto devido à absorção da demanda criada pela exclusão da ranitidina do SUS (**Quadro 6**). Dessa forma a absorção da demanda da ranitidina geraria um aumento de 8% ao ano no impacto orçamentário projetado para o período de 2023 a 2027.

Quadro 6 - Impacto orçamentário total após absorção da demanda advinda da exclusão da ranitidina do SUS no período de 2023 a 2027.

Ano	2023	2024	2025	2026	2027
Consumo em unidades	422.112	422.321	474.038	514.019	539.501
Preço em reais	3,24	3,24	3,24	3,24	3,24
Impacto orçamentário projetado em reais	1.367.642,88	1.368.320,04	1.535.883,12	1.665.421,56	1.747.983,24
Absorção da demanda da ranitidina em reais	92.302,20	116.300,78	116.300,78	146.538,98	146.538,98
Impacto total em reais	1.459.945,08	1.484.620,81	1.652.183,89	1.811.960,53	1.894.522,21

Considerando o acréscimo de 8% a cada ano a projeção de impacto orçamentário para o primeiro ano seria de **1.459.945,08** e no último de **1.894.522,21**, para um montante de **R\$ 8.303.232,52** em cinco anos.

Elaborou-se também um cenário alternativo 2 se pressupondo um aumento de 16% no impacto devido à absorção da demanda criada pela exclusão da ranitidina (**Quadro7**).

Quadro 7 - Cenário alternativo 2, se pressupondo um aumento de 16% devido à demanda criada pela exclusão de ranitidina.

	2023	2024	2025	2026	2027
Aumento de 8% (cenário alternativo 1)	1.459.945,08	1.484.620,81	1.652.183,89	1.811.960,53	1.894.522,21
Aumento de 16% (cenário alternativo 2)	1.552.247,29	1.600.921,59	1.768.484,67	1.958.499,52	2.041.061,20

A primeira projeção de impacto orçamentário foi elaborada utilizando-se o consumo de unidades de hidróxido de alumínio, mas a demanda criada pela exclusão da ranitidina foi calculada pela estimativa do número de pacientes que utilizariam o produto. Dessa forma, para que fosse possível apresentar a projeção de consumo (quantidade a ser dispensada) de hidróxido de alumínio no período de 2023 a 2024, seguiu-se o mesmo pressuposto adotado para o cálculo da população nesta nova projeção, considerar que um indivíduo utilizaria um frasco para tratamento. Dessa forma o número de indivíduos poderia ser considerado uma aproximação do número de frascos a serem adquiridos. Assim, o resultado é apresentado como quantidade de frascos a serem dispensados (Quadro 8).

Quadro 8 - Número total de frascos de hidróxido de alumínio a serem dispensados no período de 2023 a 2027.

Ano	2023	2024	2025	2026	2027
Número de frascos necessários para absorver a demanda criada pela exclusão da ranitidina	28.488	35.895	35.895	45.228	45.228
Número de frascos estimado por demanda aferida (primeira análise)	422.112	422.321	474.038	514.019	539.501
Número total de frascos	450.600	458.216	509.933	559.247	584.729
Impacto total em reais	1.459.945,08	1.484.620,81	1.652.183,89	1.811.960,53	1.894.522,21

Essa nova projeção de impacto orçamentário (número total de frascos – Quadro 8) é a que deve ser considerada para balizamento de possíveis aquisições deste medicamento.

Contribuição além dos aspectos citados e recomendação preliminar do Comitê de Medicamentos

Em relação aos aspectos citados no subtítulo acima, contribuição além dos aspectos citados e recomendação preliminar do Comitê de Medicamentos não foram identificadas contribuições.

11.2. Contribuições sobre experiência ou opinião

Não foram submetidas contribuições por meio desse formulário.

11.3. Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, o Comitê de Medicamentos entendeu que não houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar favorável à incorporação do medicamento. Desse modo, o Comitê emitiu recomendação final favorável à incorporação do medicamento.

12. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Pelo exposto, o Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 119ª Reunião Ordinária, no dia 31 de maio de 2023, deliberou por unanimidade recomendar a incorporação da suspensão oral de hidróxido de alumínio na concentração de 60,0 mg/mL no SUS. Os membros do Comitê de Medicamentos consideraram que não houve novas evidências que pudessem alterar a recomendação preliminar. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 830/2023.

13. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 43, DE 21 DE JULHO DE 2023

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a suspensão oral de hidróxido de alumínio na concentração de 60 mg/mL.

Ref.: 25000.054331/2022-12.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE - SUBSTITUTO, DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro de 2023, e tendo em vista o disposto nos 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 suspensão oral de hidróxido de alumínio na concentração de 60 mg/mL.

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.

LEANDRO PINHEIRO SAFATLE

14. REFERÊNCIAS

1. Howden CW. Appropriate acid suppression in the treatment of acid-related conditions. *Pharmacol Ther.* 1994;63(1):123-34. doi: 10.1016/0163-7258(94)90056-6. PMID: 7972343.
2. Jensen, P. J. & Feldman, M. (2023). Gastritis: Etiology and diagnosis. In J Thomas Lamont (Ed.). *Uptodate*
3. Vakil, N. B. (2023). Peptic ulcer disease: Epidemiology, etiology, and pathogenesis. In Feldman, M. (Ed.). *Uptodate*
4. Kahrilas, P. J. (2023). Pathophysiology of reflux esophagitis. In Talley J. N. (Ed.). *Uptodate*
5. Kahrilas, P. J. (2023). Medical management of gastroesophageal reflux disease in adults. In Talley J. N. (Ed.). *Uptodate*
6. Vakil, N. B. (2023). Peptic ulcer disease: Treatment and secondary prevention. In Feldman, M. (Ed.). *Uptodate*
7. Masci E, Bierti L, Tosi T, Testoni PA, Bagnolo F, Tittobello A. Use of antacids containing aluminum hydroxide compared with sucralfate and placebo in the treatment of postgastrectomy reflux gastritis. *Current Therapeutic Research.* 1990;48(5):889-895.
8. Pawlowski GJ, Krondl A, Darke AC. Open safety-in-use trial of a new high-potency antacid product. *J Int Med Res.* 1983;11(4):239-42. doi: 10.1177/030006058301100408. PMID: 6617982.
9. Deutsch E, Christian HJ. Chronic gastritis: histological criteria for management and medical treatment with a mucosal anesthetic in aluminum hydroxide. *J Am Med Assoc.* 1959 Apr 25;169(17):2012-5. doi: 10.1001/jama.1959.03000340044012. PMID: 13640963.
10. Masci E, Bierti L, Testoni PA, Fanti L, Passaretti S, Ronchi G et al. Aluminium-hydroxide-containing antacids and sucralfate in the treatment of reflux gastritis in patients not previously submitted to gastric surgery: Comparison with placebo. *Current Therapeutic Research.* 1989;46(2):193-199.
11. Beaumont G, Rigby GJ, Seldrup J. An Evaluation of Andursil – A New Antacid. *Journal of International Medical Research.* 1977;5(6):99-104. doi:10.1177/030006057700500605
12. Wang N, Yao XX, Zhang L, Bai WY, Feng LY. Histologic changes after H.pylori eradication with Killing Hp decoction for chronic gastritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003; 11(5): 558-561
13. Hoare AM, McLeish A, Thompson H, Alexander-Williams J. Hydrotalcite in the treatment of bile vomiting. *Br J Surg.* 1977 Dec;64(12):849-50. doi: 10.1002/bjs.1800641204. PMID: 338090.
14. Meining A, Bosseckert H, Caspary WF, Nauert C, Stolte M. H2-receptor antagonists and antacids have an aggravating effect on Helicobacter pylori gastritis in duodenal ulcer patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997 Aug;11(4):729-34. doi: 10.1046/j.1365-2036.1997.00196.x. PMID: 9305482.
15. Da Silva Santos G.J. The treatment of gastritis with high potency antacid. *Arquivos Brasileiros de Medicina* 1992 66:1 (73-78)
16. Cobden I, McMahon MJ, Dixon MF, Axon AT. Double-blind clinical, endoscopic and histological comparison of hydrotalcite/dimethicone suspension and magnesium hydroxide/aluminum hydroxide suspension in the treatment of symptomatic gastritis. *Pharmatherapeutica.* 1981;2(9):607-12. PMID: 7267678.
17. Zinner MJ, Rypins EB, Martin LR, Jonasson O, Hoover EL, Swab EA, Fakouhi TD. Misoprostol versus antacid titration for preventing stress ulcers in postoperative surgical ICU patients. *Ann Surg.* 1989 Nov;210(5):590-5. doi: 10.1097/0000658-198911000-00004. PMID: 2510618; PMCID: PMC1357791.
18. Peterson WL, Sturdevant RA, Frankl HD, Richardson CT, Isenberg JJ, Elashoff JD, Sones JQ, Gross RA, McCallum RW, Fordtran JS. Healing of duodenal ulcer with an antacid regimen. *N Engl J Med.* 1977 Aug 18;297(7):341-5. doi: 10.1056/NEJM197708182970701. PMID: 876324.
19. Littman A, Welch R, Fruin RC, Aronson AR. Controlled trials of aluminum hydroxide gels for peptic ulcer. *Gastroenterology.* 1977 Jul;73(1):6-10. PMID: 324863.

20. Lam SK, Lam KC, Lai CL, Yeung CK, Yam LY, Wong WS. Treatment of duodenal ulcer with antacid and sulpiride. A double-blind controlled study. *Gastroenterology*. 1979 Feb;76(2):315-22. PMID: 365665.
21. Kumar N, Vij JC, Karol A, Anand BS. Controlled therapeutic trial to determine the optimum dose of antacids in duodenal ulcer. *Gut*. 1984 Nov;25(11):1199-202. doi: 10.1136/gut.25.11.1199. PMID: 6389273; PMCID: PMC1432306.
22. Lauritsen K, Bytzer P, Hansen J, Bekker C, Rask-Madsen J. Comparison of ranitidine and high-dose antacid in the treatment of prepyloric or duodenal ulcer. A double-blind controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 1985 Jan;20(1):123-8. doi: 10.3109/00365528509089643. PMID: 3887547.
23. Becker U, Lindorff K, Andersen C, Ranløv PJ. Antacid treatment of duodenal ulcer. *Acta Med Scand*. 1987;221(1):95-101. doi: 10.1111/j.0954-6820.1987.tb01249.x. PMID: 3551508.
24. Sherbaniuk RW, Wensel RH, Bailey RJ, Kirdeikis P, Fisher D, Thomson AB. Comparative study of cimetidine and Mylanta II in the 6-week treatment of gastric ulcer. *J Clin Gastroenterol*. 1985 Jun;7(3):211-5. doi: 10.1097/00004836-198506000-00006. PMID: 3894494.
25. Ippoliti A, Elashoff J, Valenzuela J, Cano R, Frankl H, Samloff M, Koretz R. Recurrent ulcer after successful treatment with cimetidine or antacid. *Gastroenterology*. 1983 Oct;85(4):875-80. PMID: 6350097.
26. Pace F, Bröker HJ, Caspary W, Domschke W, Feurle G, Fimmel CJ, Hackenberg K, Hammer B, Holtermüller KH, Hotz J, et al. Therapie des Ulcus ventriculi mit niedrig dosiertem Antacidumgel und Cimetidin. Eine multizentrische Doppelblindstudie [Therapy of stomach ulcer with low-dose antacid gel and cimetidine. A multicenter double-blind study]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1985 Feb 22;110(8):283-7. German. doi: 10.1055/s-2008-1068813. PMID: 2982563.
27. Zaterka S, Cordeiro F, Lyra LG, Toletino MM, Miszputen SJ, Jorge JL, Silva EP, Vieira FE, Modena JL, Massuda HK, et al. Very-low dose antacid in treatment of duodenal ulcer. Comparison with cimetidine. *Dig Dis Sci*. 1991 Oct;36(10):1377-83. doi: 10.1007/BF01296802. PMID: 1914758.
28. Zanni A, Gherardi S, Crowther PS, De Tomasi F, Scott CN, Bertoli R. A double-blind controlled study to compare the efficacy of an antacid plus oxethazaine with that of an antacid alone in the treatment of pain due to gastric or duodenal ulceration. *Curr Med Res Opin*. 1986;10(2):128-34. doi: 10.1185/03007998609110430. PMID: 3519093.
29. Yang RQ, Mao H, Huang LY, Su PZ, Lu M. Effects of hydrotalcite combined with esomeprazole on gastric ulcer healing quality: A clinical observation study. *World J Gastroenterol*. 2017 Feb 21;23(7):1268-1277. doi: 10.3748/wjg.v23.i7.1268. PMID: 28275307; PMCID: PMC5323452.
30. Yang JC, Lin BR, Wang JT, Chen WH, Lin JT, Wang TH. The role of gastric acid and *Helicobacter pylori* in the natural course of duodenal ulcer. *J Microbiol Immunol Infect*. 1999 Sep;32(3):155-62. PMID: 10637713.
31. Lamothe PH, Rao E, Serra AJ, Castellano J, Woronick CL, McNicholas KW, Lemole GM. Comparative efficacy of cimetidine, famotidine, ranitidine, and mylanta in postoperative stress ulcers. Gastric pH control and ulcer prevention in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Gastroenterology*. 1991 Jun;100(6):1515-20. doi: 10.1016/0016-5085(91)90647-4. PMID: 2019357.
32. Prod'homme G, Leuenberger P, Koerfer J, Blum A, Chiolero R, Schaller MD, Perret C, Spinnler O, Blondel J, Siegrist H, Saghaifi L, Blanc D, Francioli P. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1994 Apr 15;120(8):653-62. doi: 10.7326/0003-4819-120-8-199404150-00005. PMID: 8135449.
33. Koelz HR, Aeberhard P, Hassler H, Kunz H, Wagner HE, Roth F, Halter F. Prophylactic treatment of acute gastroduodenal stress ulceration. Low-dose antacid treatment without and with additional ranitidine. *Scand J Gastroenterol*. 1987 Nov;22(9):1147-52. doi: 10.3109/00365528708991972. PMID: 3321397.
34. Noseworthy TW, Shustack A, Johnston RG, Anderson BJ, Konopad E, Grace M. A randomized clinical trial comparing ranitidine and antacids in critically ill patients. *Crit Care Med*. 1987 Sep;15(9):817-9. doi: 10.1097/00003246-198709000-00003. PMID: 3304837.

35. Zinner MJ, Rypins EB, Martin LR, Jonasson O, Hoover EL, Swab EA, Fakouhi TD. Misoprostol versus antacid titration for preventing stress ulcers in postoperative surgical ICU patients. *Ann Surg.* 1989 Nov;210(5):590-5. doi: 10.1097/00000658-198911000-00004. PMID: 2510618; PMCID: PMC1357791.
36. Bonten MJ, Gaillard CA, van der Geest S, van Tiel FH, Beysens AJ, Smeets HG, Stobberingh EE. The role of intragastric acidity and stress ulcer prophylaxis on colonization and infection in mechanically ventilated ICU patients. A stratified, randomized, double-blind study of sucralfate versus antacids. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Dec;152(6 Pt 1):1825-34. doi: 10.1164/ajrccm.152.6.8520743. PMID: 8520743.
37. Cucchiara S, Staiano A, Romaniello G, Capobianco S, Auricchio S. Antacids and cimetidine treatment for gastro-oesophageal reflux and peptic oesophagitis. *Arch Dis Child.* 1984 Sep;59(9):842-7. doi: 10.1136/ad.59.9.842. PMID: 6385868; PMCID: PMC1628726.
38. Carroccio A, Iacono G, Montalto G, Cavataio F, Soresi M, Notarbartolo A. Domperidone plus magnesium hydroxide and aluminum hydroxide: a valid therapy in children with gastroesophageal reflux. A double-blind randomized study versus placebo. *Scand J Gastroenterol.* 1994 Apr;29(4):300-4. doi: 10.3109/00365529409094839. PMID: 8047802.
39. Tighe MP, Afzal NA, Bevan A, Beattie RM. Current pharmacological management of gastro-esophageal reflux in children: an evidence-based systematic review. *Paediatr Drugs.* 2009;11(3):185-202. doi: 10.2165/00148581-200911030-00004. PMID: 19445547.
40. Mearin F, Pajuelo Lorenzo F, Ríos J. Effectiveness of almagate in gastroesophageal reflux disease: a post-hoc analysis of a randomized cross-over double-blind study. *Rev Esp Enferm Dig.* 2021 Jun;113(6):479. doi: 10.17235/reed.2020.7449/2020. PMID: 33267591.
41. Graham DY, Patterson DJ. Double-blind comparison of liquid antacid and placebo in the treatment of symptomatic reflux esophagitis. *Dig Dis Sci.* 1983 Jun;28(6):559-63. doi: 10.1007/BF01308159. PMID: 6345111.
42. Grove O, Bekker C, Jeppe-Hansen MG, Karstoft E, Sanchez G, Axelsson CK, Nielsen HO, Andersen B, Rask-Madsen J. Ranitidine and high-dose antacid in reflux oesophagitis. A randomized, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 1985 May;20(4):457-61. doi: 10.3109/00365528509089680. PMID: 3895381.
43. Giannini EG, Zentilin P, Dulbecco P, Iiritano E, Bilardi C, Savarino E, Mansi C, Savarino V. A comparison between sodium alginate and magaldrate anhydrous in the treatment of patients with gastroesophageal reflux symptoms. *Dig Dis Sci.* 2006 Nov;51(11):1904-9. doi: 10.1007/s10620-006-9284-0. Epub 2006 Sep 15. PMID: 16977507.
44. Chevrel B. A comparative crossover study on the treatment of heartburn and epigastric pain: Liquid Gaviscon and a magnesium--aluminium antacid gel. *J Int Med Res.* 1980;8(4):300-2. doi: 10.1177/030006058000800411. PMID: 6250928.

