



Brasília, DF | Fevereiro de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 968

Metotrexato para o tratamento de pacientes com
dermatite atópica moderada a grave

2024 Ministério da Saúde.

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

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal de São Paulo – Diadema (NUD)

Daniele Yukari Kawakami

Elene Paltrinieri Nardi

Ísis Nalin Fernandes Nonato

Nádyá Lie Fattori

Renato Rocha Martins

Tainá Freitas Saldanha

Tiago V. Pereira

Daniela Oliveira de Melo

Análise qualitativa da consulta pública

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

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Aramís Tupiná Alcântara de Moreira - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Karine Medeiros Amaral - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

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

Perspectiva do paciente

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

Luiza Nogueira Losco

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão

Nayara Castelano Brito - CGATS/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

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm 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 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 qual considera para a emissão de recomendações as 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 ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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.

A Conitec é composta por uma 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 e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em 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.

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 para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, 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.

Lista de tabelas

Tabela 1. Custos dos tratamentos	36
Tabela 2. Resultado da avaliação de custo-utilidade para o caso base	39
Tabela 3. Estimativa da população elegível para o período entre 2025 e 2029	43
Tabela 4. Impacto orçamentário da incorporação do metotrexato oral acompanhado pela suplementação de ácido fólico.....	43
Tabela 5. Impacto orçamentário da incorporação do metotrexato oral e injetável acompanhado pela suplementação de ácido fólico – cenário alternativo.....	44
Tabela 6. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 89/2024 - Metotrexato para o tratamento de pacientes com dermatite atópica moderada a grave. N=37	51

Lista de quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	19
Quadro 2. Preços disponíveis para a tecnologia na Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) e em compras públicas	21
Quadro 3. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparadores, <i>outcomes</i> [desfecho] e delineamento dos estudos)	21
Quadro 4. Características dos estudos incluídos.....	23
Quadro 5. Magnitude de efeito calculada a partir dos dados de ensaios clínicos randomizados que compararam metotrexato à ciclosporina para tratamento de dermatite atópica grave	24
Quadro 6. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – metotrexato 7,5 mg/semana comparado a ciclosporina 2,5 mg/kg/dia para dermatite atópica - crianças.....	29
Quadro 7. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – metotrexato 15 mg/semana comparado a ciclosporina 2,5 mg/kg/dia para dermatite atópica - adultos.....	30
Quadro 8. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – metotrexato 0,4 mg/kg/semana comparado a ciclosporina 4 mg/kg/dia para dermatite atópica - adolescentes e crianças.....	31
Quadro 9. Características do modelo de análise de custo-utilidade do metotrexato para o tratamento da dermatite atópica	34
Quadro 10. Resumo dos parâmetros utilizados no modelo do metotrexato para dermatite atópica	37
Quadro 11. Resumo das principais características da análise de impacto orçamentário.....	41
Quadro 12. Medicamentos potenciais para o tratamento de pessoas de com DA moderada a grave	45
Quadro 13. Publicações enviadas, por anexo, na Consulta Pública	58

Lista de figuras

Figura 1. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	28
Figura 2. Árvore de decisão	34
Figura 3. Resultado da análise de sensibilidade determinística – custo-utilidade.....	40
Figura 4. Resultado da análise de sensibilidade probabilística – custo-utilidade	40
Figura 5. Tecnologias citadas na Consulta Pública nº 89/2024.....	55

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	13
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	13
3.	RESUMO EXECUTIVO	14
4.	INTRODUÇÃO	17
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	17
4.2	Tratamento recomendado	18
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	19
5.1	Características gerais	19
5.2	Preço disponível para a tecnologia	21
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	21
6.1	Pergunta de pesquisa	21
6.2	Busca por evidências	22
6.3	Seleção dos estudos	22
6.4	Caracterização dos estudos	23
6.5	Síntese dos resultados	23
6.5.1	Efeitos desejáveis da tecnologia	23
6.5.2	Efeitos indesejáveis da tecnologia	26
6.6	Avaliação do risco de viés dos estudos selecionados	27
6.7	Certeza geral das evidências (GRADE)	28
6.8	Balanco entre efeitos desejáveis e indesejáveis	33
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	33

7.1	Avaliação econômica	33
7.2	Avaliação do impacto orçamentário	41
8.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	45
9.	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	47
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	50
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	50
13.	CONSULTA PÚBLICA	51
14.	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	62
15.	DECISÃO.....	62
	ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	67
	1. APRESENTAÇÃO.....	68
	2. CONFLITOS DE INTERESSE	68
	3. RESUMO EXECUTIVO.....	69
	4. CONTEXTO	71
	4.1 Objetivo do parecer	71
	4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	71
	5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA	71
	5.1 Pergunta de pesquisa.....	71
	5.2 População	72
	5.2.1 Definição	72
	5.2.2 Aspectos epidemiológicos	73

5.2.3 Aspectos diagnósticos.....	74
5.2.4 Aspectos prognósticos.....	75
5.3 Intervenção.....	77
5.3.1 Aspectos regulatórios.....	77
5.3.2 Preço disponível para a tecnologia.....	80
5.3.3 Disponibilidade no SUS.....	80
5.3.4 Disponibilidade na Saúde Suplementar.....	80
5.4 Comparador.....	81
5.5 Desfechos.....	81
5.6 Tipos de estudos.....	81
6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS.....	81
6.1 Termos de busca e bases de dados.....	81
6.2 Seleção de estudos.....	83
6.3 Caracterização dos estudos selecionados.....	85
6.4 Análise de dados.....	86
7. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS.....	86
8. SÍNTESE DOS RESULTADOS.....	90
8.1 Sinais clínicos.....	91
8.1.1 Melhora clínica para crianças e adolescentes até 16 anos.....	91
8.1.2 Melhora clínica para adultos.....	92
8.2 Prurido.....	92
8.3 Qualidade de vida.....	92

8.3.1 Qualidade de vida para crianças e adolescentes até 16 anos.....	92
8.3.2 Qualidade de vida para adultos	93
8.4 Eventos adversos gerais	93
8.4.1 Eventos adversos gerais em crianças e adolescentes até 16 anos	93
8.4.2 Eventos adversos gerais em adultos	93
8.5 Eventos adversos graves	94
8.5.1 Eventos adversos graves em crianças e adolescentes até 16 anos	94
8.5.2 Eventos adversos graves em adultos	94
8.6 Descontinuação por eventos adversos.....	94
8.6.1 Descontinuação do tratamento por eventos adversos em crianças e adolescentes até 16 anos	94
8.6.2 Descontinuação do tratamento por eventos adversos em adultos.....	94
9. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA	95
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	100
REFERÊNCIAS	101
ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA	104
1. APRESENTAÇÃO	105
2. CONFLITOS DE INTERESSE	105
3. INTRODUÇÃO	106
4. MÉTODOS	107
4.1 População-alvo.....	107
4.2 Perspectiva.....	107
4.3 Estrutura do modelo econômico	107

4.4	Horizonte temporal.....	108
4.5	Intervenção e comparador	108
4.6	Desfechos	108
4.7	Estimativas de recursos e custos associados.....	109
4.8	Desconto.....	112
4.9	Parâmetros utilizados no modelo.....	113
4.10	Análise de sensibilidade.....	114
4.11	Pressupostos	115
5.	RESULTADOS	115
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	118
	REFERÊNCIAS	119
	ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	121
1.	APRESENTAÇÃO	122
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	122
3.	INTRODUÇÃO	123
4.	MÉTODOS	123
4.1	Perspectiva	123
4.2	Horizonte temporal.....	123
4.3	População elegível	123
4.4	Estimativa de recursos e custos	125
4.5	Dados de custos	126
4.6	Difusão da tecnologia.....	126

4.7 Análise de sensibilidade.....	126
4.8 Cenários.....	129
5. RESULTADOS.....	129
5.1 População.....	130
5.2 Custos.....	133
5.3 Impacto orçamentário.....	135
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	141
7. REFERÊNCIAS.....	142

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação de metotrexato para o tratamento de dermatite atópica (DA) moderada a grave, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/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 do metotrexato 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: metotrexato.

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

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

Introdução: A dermatite atópica se manifesta clinicamente com inflamação, prurido, escoriação, espessamento da pele, dor local e desconforto. No Brasil, há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) sobre o cuidado da DA que inclui a ciclosporina oral, dexametasona creme 1mg/g (0,1%) e acetato de hidrocortisona creme 10mg/g (1%) como opções disponíveis para o tratamento farmacológico. Em agosto de 2024, a Conitec recomendou favoravelmente a incorporação do dupilumabe para crianças e o upadacitinibe para adolescentes com dermatite grave. Embora na bula do metotrexato não conste a indicação de tratamento da dermatite atópica, o medicamento é utilizado na prática clínica e mencionado em *guidelines*. Nesse contexto, o presente relatório propõe a avaliação da eficácia e segurança do metotrexato com o objetivo de ampliar as alternativas terapêuticas para DA no âmbito do SUS.

Pergunta: o uso de metotrexato para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave é eficaz e seguro quando comparado a ciclosporina ou a placebo?

Evidências clínicas: foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar todos os estudos que avaliassem a eficácia e segurança do metotrexato em comparação a placebo ou a ciclosporina no tratamento da DA moderada a grave. A busca foi realizada nas bases de dados Medline (via Pubmed), Embase, Cochrane Central e Lilacs (via BVS) no dia 09 de maio de 2023. A pesquisa foi atualizada utilizando a mesma chave no dia 07 de maio de 2024. Ao final da etapa de elegibilidade foram incluídos três ensaios clínicos randomizados (ECRs). Nenhum dos estudos avaliou o desfecho de prurido. Apesar de todos os estudos incluídos realizarem a comparação entre metotrexato e ciclosporina, esses estudos avaliaram faixas etárias, esquemas posológicos, duração de tratamento e tempo de seguimento distintos, não sendo possível realizar uma meta-análise. Os dados consolidados dos três ECRs incluídos sugerem que metotrexato e ciclosporina apresentam resultados próximos quando se avalia melhora clínica e qualidade de vida, sendo melhores desfechos observados nas semanas iniciais com a ciclosporina. A fase de seguimento dos estudos é indicativa de que o metotrexato consiga sustentar melhor o controle da doença. Em relação à segurança, os resultados obtidos não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos. A certeza geral do conjunto de evidências para todos os desfechos foi baixa.

Avaliação econômica: Sob a perspectiva do SUS, foi realizada uma análise de custo-utilidade do metotrexato oral no tratamento da DA. A abordagem apresentada empregou uma árvore de decisão com horizonte temporal de um ano considerando a avaliação da probabilidade de melhora clínica (EASI-50) em 24 semanas. A intervenção avaliada foi o metotrexato oral e o comparador selecionado foi a ciclosporina. A população-alvo foi de pacientes com DA moderada a grave, não foram aplicadas restrições em relação a idade. A dose de metotrexato considerada foi reportada em ECR e validada com especialista. O resultado da análise verificou RCUI de - R\$ 385.369,90 por AVAQ. Há clara limitação das evidências científicas utilizadas, sendo que as principais foram: a análise baseada em apenas um ECR para a população pediátrica e um ECR para a população adulta, além da variabilidade em relação a dose do medicamento.

Análise de impacto orçamentário: foi realizada análise do impacto orçamentário sob perspectiva do SUS. Utilizou-se ciclosporina como comparador. Para o cálculo da população elegível, adotou-se uma perspectiva epidemiológica, utilizando da aplicação da taxa de prevalência da DA na população brasileira, proporção de pacientes com DA moderada a grave e proporção de pacientes elegíveis ao uso do metotrexato. Estimou-se mais de 79 mil pacientes elegíveis ao uso de metotrexato para DA moderada a grave, com o impacto orçamentário de R\$ 9,1 milhões economizados no primeiro ano, integralizando 5 anos após a incorporação da tecnologia, uma economia R\$ 53,4 milhões. Para um cenário alternativo em que 15% dos pacientes utilizassem a apresentação injetável de metotrexato, o impacto orçamentário em 5 anos consistiria em uma economia na ordem de R\$ 48,4 milhões. Cabe ressaltar limitações na estimativa da dose do metotrexato, uma vez que sua utilização no tratamento de dermatite atópica é *off label* e pode haver variabilidade na proporção de utilização deste medicamento pela população com dermatite atópica.

Recomendações internacionais: Não foram identificados documentos específicos sobre o metotrexato para o tratamento da dermatite atópica nas agências: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canada's Drugs Agency (CDA – antigo CADTH)*, *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*, *Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)* e

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). No entanto, o metotrexato é citado em outros relatórios de avaliações de medicamentos de algumas dessas agências como alternativa *off label* para pacientes com DA que não responderam a outros tratamentos. Além disso, documentos de consenso e diretrizes clínicas mencionam o metotrexato como uma opção viável desde que acompanhado e monitorado.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: foram identificadas 10 tecnologias no horizonte para o tratamento de crianças, adolescentes e adultos com dermatite atópica moderada a grave. Quatro inibidores de JAK: abrocitinibe e upadacitinibe (Anvisa, EMA e FDA), baricitinibe (Anvisa e EMA) e ivarmacitinibe (fase 3, sem registro). Quatro inibidores de interleucina: dupilumabe (Anvisa, EMA e FDA), lebriquizumabe (EMA), tralocinumabe (EMA e FDA) e nemolizumabe (fase 3, sem registro). E por fim, dois inibidores de OX40, amlitelimabe e rocatinlimabe, ambos sem registro nas três agências sanitárias pesquisadas.

Considerações finais: as evidências acerca da eficácia e segurança do metotrexato para o tratamento da DA moderada a grave são limitadas, provêm de poucos ECRs e com algumas preocupações metodológicas. Os resultados sugerem que o medicamento possui eficácia semelhante a ciclosporina, exceto pelo tempo no início de ação. Os resultados obtidos também não demonstraram diferenças significativas em relação a segurança. Apesar das limitações relacionadas a avaliação econômica, como variabilidade na dose da intervenção, tempo de tratamento, a avaliação de custo-utilidade resultou em uma RCU de -R\$ 385.369,90. A análise de impacto orçamentário no período de 5 anos (2025-2029) foi uma economia de aproximadamente R\$ 53,4 milhões, considerando apenas a forma oral do metotrexato. Cabe ressaltar que o metotrexato possui menor preço quando comparado a ciclosporina. O tratamento com metotrexato é uma opção terapêutica na prática clínica no tratamento da DA e pode ser uma alternativa de tratamento sistêmico dessa condição no SUS.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 30/2024 esteve aberta de 16/05/2024 a 20/05/2024 e oito pessoas se inscreveram. No relato, a participante mencionou que fez uso do metotrexato para o tratamento da dermatite atópica e que durante os primeiros oito meses de uso, percebeu melhora nos sintomas. Contudo, após esse período, começou a observar que o tratamento a deixava com náuseas frequentes, causava vômitos e dores de cabeça. Houve uma tentativa de ajuste na dosagem que não resolveu a questão dos eventos adversos. Assim, foi indicada a substituição do uso do metotrexato pelo dupilumabe, medicamento esse que a participante faz uso desde setembro de 2021, percebendo significativa melhora em seus sintomas.

Recomendação preliminar da Conitec: O Comitê de Medicamentos, na 134ª Reunião Ordinária da Conitec, ocorrida no dia 03 de outubro de 2024, deliberou, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do metotrexato para pacientes com dermatite atópica moderada a grave. Para essa recomendação, o Comitê considerou que o metotrexato apresenta perfil de eficácia e segurança semelhante a ciclosporina, e que, apesar de ser *off label*, é utilizado na prática clínica e constitui uma alternativa terapêutica para uso a longo prazo, além de reconhecer a importância em fornecer uma variabilidade de recursos e a importância deste medicamento na composição do arsenal terapêutico.

Consulta Pública: A Consulta Pública nº 89/2024 foi realizada entre os dias 22 de novembro e 11 de dezembro de 2024, recebendo o total de 37 contribuições, das quais 35 (94,6%) foram favoráveis à incorporação da tecnologia em avaliação no SUS, uma (2,7%) mostrou-se contrária, alegando falta de evidência científica, e uma (2,7%) não tem opinião formada. Os participantes da consulta pública destacaram como principais argumentos para a incorporação da tecnologia o baixo custo, a possibilidade de contar com mais opções terapêuticas, a efetividade e a segurança. Quanto às dificuldades, foram destacados os eventos adversos, a demora em produzir efeitos positivos e o aumento de exames e controles médicos. Em relação à experiência com outras tecnologias, as características negativas mais citadas foram os eventos adversos, o alto custo, a dificuldade de acesso e o baixo controle da doença. Em contrapartida, o principal efeito positivo mencionado foi o controle da doença, seja de maneira sistêmica, seja sobre sintomas tópicos. Em relação às contribuições feitas nos campos de “Evidências Científicas” e “Estudos econômicos”, essas contribuições destacaram que apesar do uso do metotrexato ser *off label*, o medicamento é amplamente utilizado na prática clínica, abordaram características da tecnologia e a importância em fornecer essa alternativa de tratamento. Algumas publicações foram enviadas, em geral, não atendiam aos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos ou já tinham sido consideradas no relatório preliminar.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 137ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 12 de fevereiro de 2025, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do metotrexato para o tratamento de pacientes com dermatite atópica moderada a grave. Os membros do comitê consideraram que o metotrexato apresentou perfil de eficácia e segurança semelhante a ciclosporina, e que, apesar de *off label*, é amplamente utilizado na prática clínica e constitui uma alternativa terapêutica no tratamento da dermatite

atópica, havendo potencial de economia para o Sistema Único de Saúde. Foi assinado o registro de deliberação nº 965/2025.

Decisão: Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o metotrexato para pacientes com dermatite atópica moderada a grave, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União nº 98, seção 1, página 207, em 27 de maio de 2025.

Tabela 1 - Compêndio econômico

Parâmetro	Comentário
Preço CMED ¹	Metrexato 2,5mg comprimido – Blister com 24 comprimidos - R\$ 22,92 Metotrexato 25mg/mL solução injetável – Frasco-ampola com 2mL (50mg) - R\$ 10,36 Metotrexato 25mg/mL solução injetável – Frasco-ampola com 20mL (500mg) - R\$103,49 Metotrexato 100mg/mL solução injetável – Frasco-ampola com 10mL (1g) - R\$192,82
Preço proposto para incorporação ²	Metrexato 2,5mg comprimido – Blister com 24 comprimidos - R\$ 16,49 Metotrexato 25mg/mL solução injetável – Frasco-ampola com 2mL (50mg) - R\$18,82 Metotrexato 25mg/mL solução injetável – Frasco-ampola com 20mL (500mg) - R\$42,00 Metotrexato 100mg/mL solução injetável – Frasco-ampola com 10mL (1g) – não encontrado
Custo do tratamento por semana por paciente	ADULTOS Metotrexato (comprimidos de 2,5 mg) - R\$ 5,50 ADOLESCENTES Metotrexato (comprimidos de 2,5 mg) - R\$ 7,31 CRIANÇAS Metotrexato (comprimidos de 2,5 mg) -R\$ 3,61
RCEI final	- R\$ 385.369,90 /QALY.
População estimada	Estimado em 79 mil no primeiro ano e 82 mil no quinto ano.
Impacto orçamentário incremental	Considerando a difusão entre 70% e 90% e apenas a incorporação do metotrexato oral, o modelo estimou um impacto orçamentário de R\$ 9,1 milhões economizados no primeiro ano, integralizando 5 anos após a incorporação da tecnologia, uma economia R\$ 53,4 milhões

Legenda: ¹Consulta CMED realizada em 06 de agosto de 2024; ² Banco de Preços em Saúde – acesso em 02/08/2024. *** Considerado valor do medicamento genérico disponível - Blau Farmacêutica S.A. **** Considerado o preço médio ponderado das compras públicas registradas no Banco de Preços em Saúde dos últimos 18 meses (valor unitário R\$0,6870) para um blister de 24 comprimidos; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo; RCEI: Razão de Custo-Efetividade Incremental; QALY: *Quality-Adjusted Life Years* ou Anos de Vida Ajustados por Qualidade.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A dermatite atópica (DA), também conhecida como eczema ou eczema atópico, é uma condição crônica e inflamatória da pele que se desenvolve, na maioria dos casos, durante a infância (1). Pode ser caracterizada como DA intrínseca, quando não associada à imunoglobulina E (IgE), ou extrínseca, quando associada à IgE (2). Apresenta-se tipicamente como uma doença episódica e de remissão, com crises que podem ocorrer de 2 a 3 meses (1).

A fisiopatologia da DA é multifatorial e pode envolver predisposição genética, disfunção da barreira epidérmica, desregulação imunobiológica e anormalidade dos microbiomas da pele e do sistema neuroimune (3). Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da DA consistem em histórico familiar e mutação no gene da filagrina, localizado no cromossomo 1q21.3 (3). Essa mutação compromete a barreira epidérmica, que fica mais suscetível a agentes externos.

Em relação à sintomatologia, o fenótipo clínico da DA costuma variar de acordo com a idade do paciente e a gravidade da doença. O sintoma mais comum é o prurido, normalmente associado a lesões eritematosas e escamosas que podem se manifestar de forma aguda, como vesículas exsudativas ou pápulas eritematosas, subagudas ou crônicas, como placas liquenificadas, escoriadas e levemente pigmentadas (4, 5), comprometendo a saúde e a qualidade de vida das pessoas afetadas por esta condição.

A DA segue um curso crônico e recidivante ao longo de meses a anos. A doença pode ser classificada como leve, moderada e grave de acordo com aspectos clínicos e psicossociais do paciente. Diversas escalas foram desenvolvidas para avaliação da gravidade da DA, incluindo o *Eczema Area and Severity Index* (EASI), o *Scoring of Atopic Dermatitis* (SCORAD), o *Investigator Global Assessment* (IGA), o *Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis* (vIGA-AD), o *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM) e o *Patient-Oriented SCORAD* (PO-SCORAD).

Uma revisão sistemática que inclui estudos epidemiológicos sobre dermatite atópica na Europa, na Ásia, na América do Norte, na América do Sul, na África e na Austrália, estimou que a prevalência pontual de sintomas de DA em crianças e adultos variou entre 1,7% a 32,8% e 1,2% a 9,7%, respectivamente (6). Especificamente no Brasil, em um estudo sobre a carga da dermatite, foi relatada prevalência foi de 2.664,44 por 100.000 pessoas (Intervalo de Incerteza 95%: 2.563,06 – 2.778,40) (7). Na população pediátrica, o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) estimou prevalência global de DA em 12 meses que variou entre 9,8% e 20,1%, em países da América do Norte, América Latina, Europa, Oriente Médio e Eurásia, Turquia, Emirados Árabes Unidos e Ásia Oriental, com a maior prevalência observada no Brasil (20,1%). 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 (8).

Em relação à gravidade, entre crianças e adolescentes, foram observadas proporções de DA 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 (8). Entre pacientes adultos, os dados na literatura são escassos. Estudos brasileiros relatam proporção que variou entre 31%

e 48% dos pacientes adultos classificados como tendo DA grave (9, 10). Esses dados, no entanto, provêm de estudos pequenos ou baseados em população hospitalar.

4.2 Tratamento recomendado

Os objetivos do tratamento são redução e alívio de sintomas, prevenção de exacerbações e otimização da prevenção à riscos terapêuticos, uma vez que não há cura para a DA (4, 5, 11). O tratamento da DA segue uma abordagem variada e gradual, de acordo com a gravidade da doença. As estratégias terapêuticas para a prevenção e o tratamento dos sintomas da DA podem incluir o uso de produtos hidratantes (com misturas de lipídios fisiológicos e contendo ceramida) para combater a alteração da composição lipídica da derme e problemas associados a barreira e, dessa forma, diminuir a entrada de microrganismos (4, 5, 11, 12).

Entre as medidas não farmacológicas para o controle da DA estão o apoio psicossocial aos pacientes, assim como prática de banho e limpeza, com o intuito da remoção de escamas, crostas, alérgenos e irritantes, e de diminuir a desidratação epidérmica associada ao banho (4, 13). Em pacientes com prurido difuso e não controlado com terapia tópica, quando outras opções de tratamento falharam ou são inadequadas, a fototerapia pode ser uma opção terapêutica para pacientes que não estejam em uso de ciclosporina (contraindicado o uso concomitante) (14).

As alternativas farmacológicas variam entre tratamento tópicos e sistêmicos. Os medicamentos tópicos englobam corticoides tópicos, considerados a base do tratamento da DA, e inibidores tópicos da calcineurina, geralmente utilizados como agentes de segunda linha para pacientes com resposta inadequada aos corticoides tópicos.

Os corticosteroides tópicos têm efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores, bem como outras ações relevantes para os seus efeitos na pele, incluindo a inibição da proliferação de fibroblastos e da síntese de colágeno e vasoconstrição local (15). Em geral, eles são divididos em categorias de acordo com a sua potência (leve, moderada, potente e muito potente), determinada por um ensaio vasoconstritor que mede o grau e a duração do branqueamento da pele produzido pela aplicação tópica. O efeito clínico de uma preparação tópica de corticosteroide depende da sua potência, da concentração e da formulação (veículo/base).

Os inibidores da calcineurina são, geralmente, utilizados nos surtos para o controle da inflamação na DA, sem comprometer a função imunológica do organismo(16). No Brasil, estão disponíveis dois inibidores de calcineurina de uso tópico: o pimecrolimo e o tacrolimo. Como não apresentam os mesmos efeitos colaterais que a corticoterapia tópica, podem ser utilizados com maior segurança na face, nas áreas genitais e regiões próximas a mucosas. Eles, no entanto, não são fármacos de primeira escolha (16).

As opções sistêmicas variam entre anti-histamínicos e medicamentos imunossupressores – incluindo inibidores de leucotrienos, ciclosporina, azatioprina, micofenolato e metotrexato (17).

Quando um paciente com DA não estiver bem controlado com terapias tópicas e sistêmicas convencionais, é indicada a introdução de terapias com imunobiológicos (como dupilumabe) e inibidores da Janus-quinase (como upadacitinibe, baricitinibe, abrocitinibe) (18). As mudanças na terapia sistêmica devem ser feitas com base em tomadas de decisão e com cumprimento de metas para o tratamento.

No âmbito do SUS, há publicado PCDT sobre o cuidado da DA(19), no qual são preconizados os seguintes tratamentos farmacológicos: ciclosporina oral (cápsulas de 25 mg, 50 mg e 100 mg; solução oral de 100 mg/mL); dexametasona creme (1mg/g); acetato de hidrocortisona creme (10mg/g – 1%). Além disso, em agosto de 2024, a CONITEC recomendou favoravelmente a incorporação do dupilumabe para crianças e o upadacitinibe para adolescentes com dermatite grave.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

O metotrexato (ácido 4-amino-10-metil-fólico) é um antimetabólito e análogo do ácido fólico (20). Trata-se de um imunossupressor tradicionalmente usado para doenças autoimunes e algumas condições neoplásicas, e tem mostrado eficácia em casos de DA moderada a grave, que não respondem bem a outras terapias. O metotrexato age inibindo a proliferação celular e a resposta inflamatória, o que pode ajudar a controlar os sintomas da DA (21).

O uso desse medicamento pode ser eficaz na redução da gravidade dos sintomas, como prurido e eritema, e na melhora da qualidade de vida dos pacientes. Assim, pode ser considerado um tratamento alternativo para pacientes que não responderam adequadamente a tratamentos tópicos ou sistêmicos. O uso do metotrexato deve ser cuidadosamente monitorado, a dosagem e o regime do tratamento devem ser ajustados individualmente para garantir a segurança e a eficácia do tratamento, minimizando efeitos colaterais, como hepatotoxicidade e mielossupressão. Além disso, é importante o paciente fazer o acompanhamento médico regular e conhecer os riscos e benefícios antes de iniciar o tratamento com metotrexato para DA (21, 22). Embora na bula desse medicamento não conste a indicação para DA, sua utilização está bem documentada na literatura e prevista em diretrizes da SBD (18), bem como nos *guidelines* das academias americana (23) e europeia (24) de dermatologia. Outras informações sobre o metotrexato estão listadas no

Quadro 1.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Metotrexato
Nome comercial	Fauldmetro®, Hytas®, Tevametho®, Tecnomet®, Metrexato®, Mtx® e Metotrexato.
Apresentação	Comprimido de 2,5mg, solução injetável de 25mg/mL e 100mg/mL
Fabricante	Libbs Farmacêutica LTDA, Accord Farmacêutica LTDA, TEVA Farmacêutica LTDA, Adium S.A, e Blau Farmacêutica S.A.
Indicação aprovada na Anvisa	Uso adulto e pediátrico. Indicações oncológicas: indicado para o tratamento de tumores sólidos e neoplasias malignas hematológicas (neoplasia trofoblásticas gestacionais – carcinoma uterino, corioadenoma destruens e mola hidatiforme), leucemias linfocíticas agudas, câncer pulmonar de células pequenas, câncer de cabeça e pescoço (carcinoma de células escamosas), câncer de mama, osteossarcoma, tratamento e profilaxia de linfoma ou leucemia meníngea, terapia paliativa de tumores sólidos inoperáveis, linfomas não-Hodgkin e linfoma de Burkitt. Indicações não oncológicas: psoríase grave.

Indicação proposta	Tratamento da dermatite atópica moderada a grave.
Posologia e Forma de Administração	<p>Indicações em oncologia: é habitualmente baseada na área de superfície corpórea (m²) do paciente ou peso corpóreo (kg). Se o paciente for obeso ou tiver retenção hídrica grave, a dosagem deve ser baseada no peso corpóreo ideal estimado. A faixa de dose terapêutica para indicações oncológicas é muito ampla, sendo que a dose, as vias intravenosas (injeção em <i>bolus</i> ou infusão), intramuscular, intratecal e esquemas de administração variam de acordo com a neoplasia que está sendo tratada. De modo geral, as doses devem ser reduzidas em função de deficiências hematológicas e insuficiência renal ou hepática. Doses elevadas (superiores a 100mg) geralmente são administradas através de infusão intravenosa lenta, durante períodos que não devem exceder a 24 horas, sendo que parte da dose é injetada inicialmente por via IV rápida. As doses intravenosas variam de 30 a 120 mg/m²/ciclo em pacientes com função renal normal. Doses tão elevadas quanto 12 – 15 g/m² devem sempre ser administradas com ácido folínico (folinato de cálcio) com a finalidade de proteger contra a toxicidade excessiva. É necessário ter cuidado extra caso seja necessário a associação com outros fármacos nefrotóxicos.</p> <p>Indicações não oncológicas: é utilizado normalmente em doses baixas, administradas por injeção intramuscular. Psoríase grave: dose única de 10 a 25mg por semana, intramuscular ou intravenoso, até resposta adequada. Recomenda-se a avaliação das funções renal, hepática e hematopoiética antes da terapia. Pacientes do sexo feminino devem ser orientadas a evitar a concepção durante pelo menos oito semanas após o término de tratamento com o metotrexato. Uma vez obtida a resposta clínica desejável, recomenda-se a redução de dose ao mínimo possível e administrada em intervalos maiores.</p> <p>Populações especiais – uso pediátrico e geriátrico: necessário especial cuidado com o cálculo de dose a ser administrada para evitar superdosagens (especialmente em jovens), salientar o intervalo posológico correto (semanal ou diário), principalmente para pacientes idosos com psoríase, pois existem relatos de toxicidades fatais devido a doses incorretas.</p>
Patente	Esse medicamento não se encontra sob patente. Já existem genéricos e similares disponíveis.

Fonte: Bula do medicamento (25)

Contraindicações: Esse medicamento é contraindicado em casos de: hipersensibilidade ao metotrexato ou quaisquer excipientes da formulação, aleitamento, insuficiência renal grave, insuficiência hepática grave, abuso de álcool, infecções graves, agudas ou crônicas (tuberculose, HIV e outras síndromes de imunodeficiência), úlceras da cavidade oral e doenças ulcerosa gastrointestinal ativa, discrasias sanguíneas pré-existentes (hipoplasia da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia ou anemia significativa, vacinação concomitante com vacinas vivas. Formulações de metotrexato e diluentes com conservantes não devem ser usadas em terapias intratecal ou em altas doses. O metotrexato é classificado na categoria X de risco de gravidez, portanto este medicamento não deve ser utilizado por mulher grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Cuidados e precauções: Devido à possibilidade de reações tóxicas sérias, que podem ser fatais, o metotrexato deve ser utilizado apenas no tratamento de doenças neoplásicas ou em pacientes com psoríase severa, recalcitrante e incapacitante. O paciente deve ser informado pelo médico sobre os riscos envolvidos e deve estar sob supervisão constante. Para pacientes em tratamento de psoríase, deve ser enfatizado que a dose recomendada é de uso semanal, pois o uso equivocado diário da dose pode conduzir a toxicidade fatal. Foi reportado que o metotrexato pode causar morte fetal e/ou anomalias congênitas, não sendo recomendado para o tratamento de doenças neoplásicas em mulheres em idade fértil. Pode induzir a “síndrome de lise tumoral” em pacientes com rápido crescimento de tumores, necessitando de medidas adequadas de suporte farmacológico para prevenir e evitar esta complicação.

Eventos adversos: A incidência e a gravidade das reações adversas estão relacionadas à dose e à frequência da

administração. As reações adversas mais frequentes são: estomatite ulcerativa, leucopenia, náusea, desconforto abdominal, indisposição, fadiga indevida, calafrios, febre, tonturas e resistência reduzida a infecções. As úlceras na mucosa oral são geralmente relatadas como os sinais precoces de intoxicação.

5.2 Preço disponível para a tecnologia

O **Quadro 2** descreve os preços tabelados pela Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) e no Banco de Preços em Saúde (BPS).

Quadro 2. Preços disponíveis para a tecnologia na Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) e em compras públicas

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%*	Preço praticado em compras públicas**
Metrexato 2,5mg comprimido – Blister com 24 comprimidos	R\$ 22,92	R\$ 16,49****
Metotrexato 25mg/mL solução injetável – Frasco-ampola com 2mL (50mg) ***	R\$ 10,36	R\$18,82
Metotrexato 25mg/mL solução injetável – Frasco-ampola com 20mL (500mg) ***	R\$103,49	R\$42,00
Metotrexato 100mg/mL solução injetável – Frasco-ampola com 10mL (1g) ***	R\$192,82	-

Fontes: *Tabela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) - acesso em 02/08/2024 (26). **Banco de Preços em Saúde – acesso em 02/08/2024 (27). *** Considerado valor do medicamento genérico disponível - Blau Farmacêutica S.A. **** Considerado o preço médio ponderado das compras públicas registradas no Banco de Preços em Saúde dos últimos 18 meses (valor unitário R\$0,6870) para um blister de 24 comprimidos.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1 Pergunta de pesquisa

Para nortear o desenvolvimento do PTC no âmbito do SUS, foi utilizada a seguinte pergunta estruturada no

Quadro 3. Resumidamente, pode ser apresentada como: “O uso do metotrexato para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave é eficaz e seguro quando comparado a ciclosporina ou a placebo?”.

Quadro 3. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparadores, *outcomes* [desfecho] e delineamento dos estudos)

População	Pacientes com dermatite atópica moderada a grave
Intervenção (tecnologia)	Metotrexato
Comparador	Ciclosporina ou placebo
Desfechos (outcomes)	<u>Desfechos primários:</u> (i) Melhora clínica avaliada por escala validada <ul style="list-style-type: none"> • EASI • SCORAD (ii) Segurança <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos gerais <u>Desfechos secundários:</u> (i) Qualidade de vida <ul style="list-style-type: none"> • Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia - DLQI (adultos); CDLQI (crianças e adolescentes); (ii) Prurido <ul style="list-style-type: none"> • Escala de Avaliação Numérica de Pico de Prurido (PP-NRS) (iii) Resultados de segurança <ul style="list-style-type: none"> • Quaisquer eventos adversos graves • Descontinuação por evento adverso
Delineamento de estudo	Ensaio clínico randomizado (ECRs)

CDLQI: *Children's Dermatology Life Quality Index*; **DLQI:** *Dermatology life Quality Index*. **EASI:** *Eczema Score and Severity Index*. **PP-NRS:** *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*; **SCORAD:** *Scoring of Atopic Dermatitis*.

6.2 Busca por evidências

Com base na pergunta PICOS definida, foi realizada uma busca no dia 09 de maio de 2023 nas bases de dados: MEDLINE (via Pubmed), Embase (via Elsevier), Lilacs (via BVS) e Cochrane Central. A busca foi atualizada no dia 07 de maio de 2024 utilizando as mesmas chaves de pesquisa, e foram incluídas as referências publicadas desde a busca anterior. A chave de pesquisa está descrita no **Anexo 1**.

6.3 Seleção dos estudos

Para a população, considerou-se pacientes com DA moderada a grave. Não foram realizadas restrições em relação a idade uma vez que a utilização desse medicamento para o tratamento da DA é *off label* e na bula não consta informações sobre idade. Os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos que contemplavam os itens da pergunta de pesquisa foram os seguintes: ECRs publicados em português, inglês ou espanhol que envolvessem pacientes com DA moderada ou grave, comparando metotrexato oral ou injetável a placebo ou ciclosporina, que apresentassem os desfechos de melhora clínica (EASI ou SCORAD), qualidade de vida (DLQI ou CDLQI), prurido (PP-NRS) e de segurança (EAs gerais, EAs graves ou descontinuação por EA).

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira consistiu na avaliação de título e resumo de cada registro, utilizando o aplicativo da web Rayyan QCRI® (28), enquanto, na segunda, realizou-se a leitura de texto completo. As divergências durante o processo foram discutidas até consenso entre os pesquisadores ou, se necessário, resolvidas com a participação de um terceiro. Foram identificados inicialmente 1.329 registros. Após a exclusão das duplicatas (n = 69) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 10 registros foram selecionados para leitura do texto completo. Após a etapa de leitura do texto completo, foram incluídos três estudos.

6.4 Caracterização dos estudos

Foram incluídos três ECRs que avaliaram a eficácia e a segurança do metotrexato a partir dos desfechos de interesse analisados. Todos os estudos realizaram a comparação entre metotrexato e ciclosporina. Não foram encontrados estudos que o comparassem a placebo. Embora não tenha sido feita restrição em relação a apresentação do metotrexato (injetável ou oral), todos os estudos identificados utilizaram a forma oral da tecnologia. As principais características desses estudos estão apresentadas no **Quadro 4**.

Quadro 4. Características dos estudos incluídos

Estudo	População	Gravidade da DA	Intervenção	Comparador	Tempo de seguimento (semanas)	Desfechos
El Khalawany, 2013	Crianças (8-14 anos) n=40	Grave	Metotrexato oral 7,5mg/semana	Ciclosporina 2,5mg/kg/ dia	Tratamento: 12 semanas Acompanhamento: 12 semanas	Sinais clínicos (SCORAD); Eventos adversos
Goujon, 2018	Adulto n=97	Moderada a grave	Metotrexato oral 15mg/semana	Ciclosporina 2,5mg/kg/ dia	Tratamento: 8 semanas + 16 semanas	Sinais clínicos (SCORAD, EASI); Qualidade de vida (DLQI); Eventos adversos
Flohr, 2023	Crianças e jovens (2-16 anos) n=103	Grave	Metotrexato oral 0,4mg kg ⁻¹ semana	Ciclosporina 4mg kg ⁻¹ dia	Tratamento: 36 semanas Acompanhamento: 24 semanas	Sinais clínicos (SCORAD, EASI); Qualidade de vida (CDLQI); Eventos adversos

CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; **DLQI:** Dermatology life Quality Index. **EASI:** Eczema Score and Severity Index. **SCORAD:** Scoring of Atopic Dermatitis.

6.5 Síntese dos resultados

6.5.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Apesar de se assemelharem quanto à comparação entre metotrexato e ciclosporina no tratamento de DA grave, os estudos de El-Khalawany et al. (2013) (29), Goujon et al. (2018) (30) e Flohr et al. (2023) (31) avaliaram faixas etárias, esquemas posológicos, duração de intervenção e tempo de seguimento distintos, com os desfechos sendo reportados em diferentes escalas. Essa heterogeneidade dos relatos não viabilizou a comparação direta entre os resultados dos estudos. Por esse motivo, os dados desses trabalhos não foram sumarizados em meta-análise e foram descritos separadamente (**Anexo 1**). Foi calculada a diferença média entre os braços intervenção e comparador em relação ao *baseline* para viabilizar a comparação dos resultados desses estudos, conforme apresentado no **Quadro 5**. Os dados consolidados dos três ECRs demonstram que metotrexato e ciclosporina apresentam resultados semelhantes para os desfechos melhora clínica e qualidade de vida no tratamento de pacientes com DA grave ou moderada a grave.

Quadro 5. Magnitude de efeito calculada a partir dos dados de ensaios clínicos randomizados que compararam metotrexato à ciclosporina para tratamento de dermatite atópica grave

Autor (ano)	Cenário avaliado	Desfecho	Tempo	Diferença média entre grupos
El-Khalawany et al. (2013)	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes de 8 a 14 anos; 12 semanas de tratamento; Metotrexato 7,5 mg/semana ou ciclosporina 2,5 mg/kg/dia 	SCORAD	12 semanas	-3,36 [IC 95% -7,5 a 0,78]
			24 semanas	-5,51 [IC 95% -12,23 a 1,21]
Goujon et al. (2018)	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes adultos; 24 semanas de tratamento; Metotrexato 15 mg/semana ou ciclosporina 2,5 mg/kg/dia 	EASI	8 semanas	5,50 [IC 95% 1,27 a 9,73]
			12 semanas	3,50 [IC 95% -0,73 a 7,73]
			24 semanas	0,30 [IC 95% -4,82 a 5,42]
		SCORAD	8 semanas	17,40 [IC 95% 11,10 a 23,70]
			12 semanas	12,30 [IC 95% 5,68 a 18,92]
			24 semanas	7,30 [IC 95% -0,28 a 14,88]
		DLQI	8 semanas	5,20 [IC 95% 2,32 a 8,08]
			12 semanas	2,70 [IC 95% -0,13 a 5,53]
			24 semanas	2,60 [IC 95% -0,66 a 5,86]
Flohr et al. (2023)	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes de 2 a 16 anos; 36 semanas de tratamento; Metotrexato 0,4 mg/kg/semana ou ciclosporina 4 mg/kg/dia 	EASI	12 semanas	4,98 [IC 95% 0,94 a 9,02]
			36 semanas	0,23 [IC 95% -4,00 a 4,46]
			60 semanas	-4,51 [IC 95% -8,87 a -0,15]
		o-SCORAD	12 semanas	7,88 [IC 95% 4,18 a 11,58]
			36 semanas	1,64 [IC 95% -2,16 a 5,44]
			60 semanas	-4,59 [IC 95% -8,72 a -0,46]
		CDLQI	12 semanas	0,77 [IC 95% -1,75 a 3,29]
			36 semanas	-0,42 [IC 95% -2,85 a 2,01]
			60 semanas	-1,61 [IC 95% -4,10 a 0,88]

o **Melhora clínica**

- *Crianças e adolescentes*

Dois ECRs foram incluídos na análise do desfecho melhora clínica em crianças e adolescentes. Considerando os resultados apresentados por El-Khalawany et al. (2013), que avaliou o desfecho de melhora clínica com a escala SCORAD, na qual a pontuação varia entre 0 e 103, sendo que quanto maior a pontuação mais grave a condição e os sintomas. Após 12 semanas os pacientes tratados com metotrexato apresentaram redução média \pm desvio-padrão na escala SCORAD de $28,55 \pm 5,47$, enquanto nos pacientes do grupo ciclosporina observou-se redução média de $25,19 \pm 7,71$ pontos em relação ao *baseline*. A diferença média verificada entre os grupos em 12 semanas foi de -3,36 (IC 95% -7,5 a 0,78). Nesse estudo, as intervenções duraram 12 semanas, e após esse período foi realizado apenas seguimento. Ao final da 24ª semana de estudo, essa diferença média foi de -5,51 (IC 95% -12,23 a 1,21), a favor do uso de metotrexato, mas sem diferenças significativas entre os grupos.

No estudo de Flohr et al. (2023), a duração da intervenção foi de 36 semanas com o período de seguimento estendendo-se até a 60ª semana. Os desfechos foram apresentados nas escalas EASI (0-72) e o-SCORAD (0-83). Após 12 semanas, os participantes submetidos ao tratamento com metotrexato apresentaram uma redução média de $11,63 \pm 10,07$ pontos na escala EASI, enquanto nos pacientes tratados com ciclosporina a redução média foi de $16,61 \pm 10,85$ pontos. Para esse desfecho, a diferença média verificada entre os grupos na 12ª semana foi de 4,98 pontos (IC 95% 0,94 a 9,02), resultado que favorece a ciclosporina, enquanto na semana 36 calculou-se a diferença média entre os grupos de tratamento de 0,23 pontos (IC 95% -4,0 a 4,46), resultado que favorece a ciclosporina, mas sem significância estatística.

Ao final do período de seguimento, na semana 60 a diferença entre os grupos foi de -4,51 pontos (IC 95% -8,87 a -0,15), favorecendo o metotrexato.

Quanto à escala o-SCORAD, os pacientes do grupo metotrexato apresentaram em 12 semanas uma redução média de $13,93 \pm 8,99$ pontos, enquanto aqueles que receberam ciclosporina tiveram uma redução de $21,81 \pm 10,14$ pontos. A diferença média entre os grupos mensurada por meio do instrumento o-SCORAD na 12ª semana foi de 7,88 pontos (IC 95% 4,18 a 11,58), favorecendo a ciclosporina. Na semana 36 essa diferença foi de 1,64 pontos (IC 95% -2,16 a 5,44), favorecendo a ciclosporina, mas sem diferença estatisticamente significativa e ao final da semana 60 foi de -4,59 pontos (IC 95% -8,72 a -0,46), favorecendo o metotrexato.

Independentemente da escala considerada (EASI ou o-SCORAD), as diferenças médias entre os grupos intervenção e controle observados em 12 semanas favorecem a ciclosporina, em 36 semanas apresentam-se próximos da nulidade, e em 60 semanas favorecem a intervenção com metotrexato.

- Adultos

Após 12 semanas, os pacientes tratados com metotrexato apresentaram uma redução média em relação ao *baseline* de $8,80 \pm 8,76$ pontos na escala EASI, enquanto os pacientes que utilizaram ciclosporina apresentaram uma redução de $12,30 \pm 10,31$ pontos. A diferença média entre os grupos na escala EASI após 12 semanas foi de 3,50 pontos (IC 95% -0,73 a 7,73), favorável ao uso de ciclosporina, mas sem diferença significativa. Após 24 semanas a diferença foi de 0,30 pontos (IC 95% -4,82 a 5,42), demonstrando a similaridade entre as intervenções testadas.

Considerando a escala SCORAD, os pacientes que receberam metotrexato apresentaram uma redução média de $16,00 \pm 14,04$ pontos após 12 semanas, enquanto naqueles tratados com ciclosporina observou-se uma redução média de $28,30 \pm 15,69$ pontos no mesmo período. A diferença média entre os grupos na escala SCORAD após 12 semanas foi de 12,30 pontos (IC 95% 5,68 a 18,92) e após 24 semanas foi de 7,30 pontos (IC 95% -0,28 a 14,88), ambas favorecendo tratamento com ciclosporina, mas sem diferença significativa na semana 24.

o **Qualidade de vida**

- Crianças e adolescentes

Para esta população, apenas o estudo de Flohr et al. (2023) avaliou esse desfecho. Para a avaliação foi utilizada a CDLQI, cuja pontuação varia de 0 a 30, sendo que quanto maior a pontuação, mais a qualidade de vida está prejudicada. No início do estudo, os participantes apresentaram escore CDLQI médio \pm desvio-padrão de $15,26 \pm 6,57$ pontos no grupo metotrexato ($n = 51$) e $14,67 \pm 6,96$ pontos no grupo ciclosporina ($n = 52$). Após 12 semanas observou-se uma redução média de $6,81 \pm 6,45$ pontos no grupo metotrexato e $7,58 \pm 6,30$ pontos no grupo ciclosporina. A diferença média verificada entre os grupos na 12ª semana foi de 0,77 pontos (IC 95% -1,75 a 3,29) e na semana 36 foi de -0,42 pontos (IC

95% -2,85 a 2,01), demonstrando o impacto similar da intervenção e controle na qualidade de vida. Ao final do período de seguimento do estudo na semana 60, a diferença entre os grupos foi de -1,61 ponto (IC 95% -4,10 a 0,88), ligeiramente favorável a metotrexato, mas sem diferença significativa.

-Adultos

O estudo Goujon et al. (2018) forneceu resultados para esse desfecho na população adulta. Para a avaliação foi utilizada a escala DLQI, cuja pontuação varia de 0 a 30, sendo que quanto maior a pontuação, mais a qualidade de vida está prejudicada. Após 12 semanas, o grupo metotrexato apresentava redução média de $5,10 \pm 5,94$ pontos na escala DLQI, enquanto o grupo ciclosporina apresentava redução de $7,80 \pm 6,75$ pontos. Nesse período, a diferença observada entre os grupos foi 2,70 pontos (IC 95% -0,13 a 5,53) a favor de ciclosporina, mas sem diferença significativa. Essa diferença se manteve ao final da 24ª semana do estudo, sendo de 2,60 pontos (IC 95% -0,66 a 5,86).

6.5.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

○ **Eventos adversos gerais**

- Crianças e adolescentes

Em relação aos eventos adversos (EAs) gerais, El-Khalawany et al. (2013) (29) identificaram, ao final das 24 semanas de ensaio clínico, 43 EAs no grupo que recebeu metotrexato e 52 EAs no grupo tratado com ciclosporina.

O estudo de Flohr et al. (2023) (31) verificou, ao final das 60 semanas do ensaio clínico, 407 EAs gerais entre os pacientes tratados com metotrexato e 369 EAs no grupo que recebeu ciclosporina. Para esse estudo, o risco relativo (RR) da ocorrência de qualquer evento adverso foi de 0,98 (IC 95%: 0,88 a 1,09) na comparação entre metotrexato 0,4 mg/kg/semana e ciclosporina 2,5 mg/kg/dia.

- Adultos

Na população adulta, Goujon et al. (2018) verificaram 117 EAs no grupo tratado com metotrexato 15 mg/semana (n = 50) e 123 EAs no grupo que usou ciclosporina 2,5 mg/kg/dia (n = 47) ao final das 24 semanas do estudo. Dentre todos os participantes do estudo, 41 no grupo metotrexato e 37 no grupo ciclosporina tiveram pelo menos um EA, que corresponde ao RR = 1,04 (IC 95%: 0,86 a 1,27).

○ **Eventos adversos graves**

- Crianças e adolescentes

Para o desfecho EAs graves foi calculado o RR = 1,40 (IC95%: 0,47 a 4,20) na comparação entre metotrexato e ciclosporina. Flohr et al. (2023) verificaram que no grupo metotrexato ocorreram 7 EAs graves, que consistiam em infecções (n = 4), complicações de trato respiratório, tórax ou mediastino (n = 2) e desordens de ouvido e labirinto (n = 1). No grupo ciclosporina foram reportados 5 EAs graves, que consistiam em infecções (n = 3), desordens de ouvido e labirinto (n = 1) e de pele e tecido subcutâneo (n = 1).

- *Adultos*

Para o desfecho EAs graves na população adulta, Goujon et al. (2018) relatou um evento (hospitalização devido a exacerbação de eczema) no grupo tratado com ciclosporina. Não houve EAs graves relatados no grupo metotrexato e para esse desfecho e foi calculado o RR = 0,31 (IC95%: 0,01 a 7,52).

o **Descontinuação por EA**

- *Crianças e adolescentes*

El-Khalawany et al. (2013) relatou que nenhum EA levou a descontinuação. No ECR de Flohr et al. (2023), 6 participantes no grupo metotrexato e 4 no grupo ciclosporina foram retirados do estudo após ocorrência de EAs. Dessa forma, verificou-se que os pacientes que receberam com metotrexato tinham risco 50% maior de descontinuação decorrente de evento adverso que os tratados com ciclosporina: RR = 1,5 (IC 95%: 0,44 a 5,09).

- *Adultos*

Ao final da 24ª semana do estudo publicado por Goujon et al. (2018), 6 participantes no grupo metotrexato e 1 participante no grupo ciclosporina descontinuaram o estudo em decorrência de EA. Calculou-se o RR = 5,64 (IC 95%: 0,71 a 45,1) de descontinuação por evento adverso no grupo tratado com metotrexato quando comparado à ciclosporina.

6.6 Avaliação do risco de viés dos estudos selecionados

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores independentes, através da ferramenta de risco de viés para ECRs da Cochrane, *Risk of Bias 2* (RoB 2) (32). Um terceiro revisor foi consultado em casos de discrepâncias. Na **Figura 1** estão descritos os resultados da avaliação e no **Anexo 1** são apresentados os detalhes. De forma geral, apenas o estudo de El-Khalawany et al. (2013) (29) foi considerado como alto risco de viés, decorrente da ausência de cegamento e indisponibilidade do protocolo de investigação. Os estudos de Goujon et al. (2018) (30) e Flohr et al. (2023) (31) foram avaliados como apresentando algumas preocupações, principalmente por fragilidades quanto ao processo de cegamento.

Autor et al., (ano)	Desfecho	Intervenção	Comparador	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	Domínios:
El Khalawany, 2013	Sinais clínicos	Mtx 7,5 mg/sem	CyA 2,5 mg/kg/dia	+	-	+	!	!	-	D1: Viés do processo de randomização
El Khalawany, 2013	Eventos adversos	Mtx 7,5 mg/sem	CyA 2,5 mg/kg/dia	+	-	+	!	!	-	D2: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas
Goujon, 2018	Sinais clínicos	Mtx 15 mg/sem	CyA 2,5 mg/kg/dia	+	!	+	+	!	!	D3: Viés devido a dados faltantes dos desfechos
Goujon, 2018	Qualidade de vida	Mtx 15 mg/sem	CyA 2,5 mg/kg/dia	+	!	+	!	+	!	D4: Viés na mensuração dos desfechos
Goujon, 2018	Eventos adversos	Mtx 15 mg/sem	CyA 2,5 mg/kg/dia	+	!	+	+	+	!	D5: Viés na seleção dos resultados relatados
Flohr, 2023	Sinais clínicos	Mtx 0,4 mg/kg/sem	CyA 4 mg/kg/dia	+	!	+	+	+	!	Julgamentos
Flohr, 2023	Qualidade de vida	Mtx 0,4 mg/kg/sem	CyA 4 mg/kg/dia	+	!	+	!	+	!	+
Flohr, 2023	Eventos adversos	Mtx 0,4 mg/kg/sem	CyA 4 mg/kg/dia	+	!	+	+	+	!	!
										-

Figura 1. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

6.7 Certeza geral das evidências (GRADE)

Com o objetivo de avaliar a certeza do conjunto de evidências, foi aplicado a abordagem do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (33). A certeza geral de evidência foi baixa para o metotrexato em comparação a ciclosporina em todos os desfechos. As avaliações estão descritas nos **Quadros 6, 7 e 8**.

Quadro 6. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – metotrexato 7,5 mg/semana comparado a ciclosporina 2,5 mg/kg/dia para dermatite atópica - crianças

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Impacto
Melhora Clínica (seguimento: 12 semanas; avaliado com: SCORAD)							
40 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	A diferença média calculada entre os grupos de tratamento foi de -3,36 (IC 95% -7,5 a 0,78). Resultado que favorece o metotrexato, porém sem diferença estatisticamente significativa.
Melhora Clínica (seguimento: 24 semanas; avaliado com: SCORAD)							
40 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	A diferença média calculada foi de -5,51 (IC 95%: -12,23 a 1,21). Resultado que favorece o metotrexato, porém sem diferença estatisticamente significativa.
Eventos adversos graves (seguimento: 24 semanas)							
40 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	Considerou-se que no estudo de El-Khalawany et al. (2013) não ocorreram EAs graves, visto que o autor afirmou que todos os EAs tinham se resolvido ao final do período de acompanhamento.
Eventos adversos gerais (seguimento: 24 semanas)							
40 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	El-Khalawany identificou ao final de 24 semanas 43 EAs no grupo metotrexato (n=20) e 52 EAs no grupo ciclosporina (n=20). Apesar de apresentar frequência dos eventos, o autor não indicou a proporção de participantes que sofreram EA. Não foi possível calcular risco relativo para esse estudo.

IC: Intervalo de Confiança; **SCORAD**: *Scoring of Atopic Dermatitis*

- a. Não há informação a respeito do cegamento dos pacientes e regimes de tratamentos dos dois grupos, que tinham esquema posológico totalmente diferentes; b. Domínio inconsistência não foi avaliado por avaliar um ECR; c. IC amplo em decorrência do pequeno tamanho amostral (apenas um ECR comparou metotrexato 7,5 mg/semana a ciclosporina 2,5 mg/kg/dia).

Quadro 7. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – metotrexato 15 mg/semana comparado a ciclosporina 2,5 mg/kg/dia para dermatite atópica - adultos

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com ciclosporina 2,5 mg/kg/dia	Com metotrexato 15 mg/semana		Risco com ciclosporina 2,5 mg/kg/dia	Diferença de risco com metotrexato 15 mg/semana
Melhora Clínica (seguimento: 8, 12 e 24 semanas; avaliado com: SCORAD)											
97 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	Diferença média calculada que compara o metotrexato à ciclosporina: - Para o tratamento de dermatite atópica em 8 semanas 17,40 (IC 95%: 11,10 a 23,70); - Para o tratamento de dermatite atópica em 12 semanas 12,30 (IC 95%: 5,68 a 18,92); - Para o tratamento de dermatite atópica em 24 semanas 7,30 (IC 95%: -0,28 a 14,88). Sendo que para as semanas 8 e 12, os resultados favorecem a ciclosporina. Enquanto na semana 24, o resultado continua favorecendo a ciclosporina, mas sem diferença significativa.				
Melhora Clínica (seguimento: 8, 12 e 24 semanas; avaliado com: EASI)											
97 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	Diferença média calculada que comprara o metotrexato à ciclosporina: - Para o tratamento de dermatite atópica em 8 semanas 5,50 (IC 95%: 1,27 a 9,73); - Para o tratamento de dermatite atópica em 12 semanas 3,50 (IC 95%: -0,73 a 7,73); - Para o tratamento de dermatite atópica em 24 semanas 0,30 (IC 95%: -4,82 a 5,42). O resultado para a semana 8 favorece a ciclosporina. Para as semanas 12 e 24, embora continuem favorecendo a ciclosporina, não apresentam diferença significativa.				
Qualidade de vida (seguimento: 8, 12 e 24 semanas; avaliado com: DLQI)											
97 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	Diferença média calculada que compara o metotrexato à ciclosporina: - Para o tratamento de dermatite atópica em 8 semanas 5,2 (IC 95%: 2,32 a 8,08); - Para o tratamento de dermatite atópica em 12 semanas 2,7 (IC 95%: -0,13 a 5,53); - Para o tratamento de dermatite atópica em 24 semanas 2,60 (IC 95%: -0,66 a 5,86). O resultado para a semana 8 favorece a ciclosporina. Para as semanas 12 e 24, embora continuem favorecendo a ciclosporina, não apresentam diferença significativa.				
Eventos adversos graves (seguimento: 24 semanas)											
97 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	1/47 (2,1%)	0/50 (0,0%)	RR 0,31 (0,01 a 7,52)	21 por 1.000	15 menos por 1.000 (de 21 menos para 139 mais)
Eventos adversos gerais (seguimento: 24 semanas)											
97 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	37/47 (78.7%)	41/50 (82.0%)	RR 1.04 (0,86 a 1,27)	787 por 1.000	31 mais por 1.000 (de 110 menos para 213 mais) ^d

Descontinuação por eventos adversos (seguimento: 24 semanas)

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
97 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	1/47 (2,1%)	6/50 (12,0%)	RR 5,64 (0,71 a 45,10)	21 por 1,000	99 mais por 1.000 (de 6 menos para 938 mais)

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo; SCORAD: Scoring of Atopic Dermatitis; EASI: Eczema Area and Severity Index; DLQI: Dermatology life Quality Index.

a. Apenas os avaliadores desconheciam a alocação do tratamento; b. Domínio inconsistência não foi avaliado por avaliar um ECR; c. IC amplo em decorrência do pequeno tamanho amostral (apenas um ECR comparou metotrexato 15 mg/semana a ciclosporina 2,5 mg/kg/dia); d. o número absoluto de EAs foi de 68 no grupo da ciclosporina e 35 no grupo do metotrexato.

Quadro 8. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – metotrexato 0,4 mg/kg/semana comparado a ciclosporina 4 mg/kg/dia para dermatite atópica - adolescentes e crianças

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com ciclosporina 4 mg/kg/dia	Com metotrexato 0,4 mg/kg/semana		Risco com ciclosporina 4 mg/kg/dia	Diferença de risco com metotrexato 0,4 mg/kg/semana

Melhora Clínica (seguimento: 12, 36 e 60 semanas; avaliado com: o-SCORAD)

103 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	Diferença média calculada que compara o metotrexato à ciclosporina: - Para o tratamento de dermatite atópica em 12 semanas 7,88 (IC 95%: 4,18 a 11,58); - Para o tratamento de dermatite atópica em 36 semanas 1,64 (IC 95%: -2,16 a 5,44); - Para o tratamento de dermatite atópica em 60 semanas -4,59 (IC 95%: -8,72 a -0,46). O resultado na semana 12 favorece a ciclosporina; na semana 36, embora continue favorecendo a ciclosporina, não apresenta diferença estatisticamente significativa; na semana 60 o resultado favorece o metotrexato.				
--------------	--------------------	---------------------------	-----------	--------------------	--------	---------------	--	--	--	--	--

Melhora Clínica (seguimento: 12, 36 e 60 semanas; avaliado com: EASI)

103 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	Diferença média calculada que compara o metotrexato à ciclosporina: - Para o tratamento de dermatite atópica em 12 semanas 4,98 (IC 95%: 0,94 a 9,02); - Para o tratamento de dermatite atópica em 36 semanas 0,23 (IC 95%: -4,0 a 4,46); - Para o tratamento de dermatite atópica em 60 semanas -4,51 (IC 95%: -8,87 a -0,15). Na semana 12 o resultado favorece a ciclosporina; na semana 36 embora continue favorecendo a ciclosporina, não apresenta diferença estatisticamente significativa; na semana 60 o resultado favorece o metotrexato.				
--------------	--------------------	---------------------------	-----------	--------------------	--------	---------------	---	--	--	--	--

Qualidade de vida (seguimento: 12, 36 e 60 semanas; avaliado com: CDLQI)

103 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	Diferença média calculada que compara o metotrexato à ciclosporina: - Para o tratamento de dermatite atópica em 12 semanas 0,77 (IC 95%: -1,75 a 3,29); - Para o tratamento de dermatite atópica em 36 semanas -0,42 (IC 95%: -2,85 a 2,01); - Para o tratamento de dermatite atópica em 60 semanas -1,61 (IC 95%: -4,10 a 0,88). Na semana 12 o resultado favorece a ciclosporina, mas sem diferença estatisticamente significativa; nas demais semanas avaliadas (36 e 60), o resultado obtido favorece o metotrexato, porém sem diferença estatisticamente significativa.				
---------------	--------------------	---------------------------	-----------	--------------------	--------	---------------	--	--	--	--	--

Eventos adversos graves (seguimento: 60 semanas)

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
102 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	5/51 (9,8%)	7/51 (13,7%)	RR 1,40 (0,26 a 4,12)	98 por 1.000	39 mais por 1.000 (de 73 menos para 306 mais)

Eventos adversos gerais (seguimento: 60 semanas)

102 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	48/51 (94,1%)	47/51 (92%)	RR 0,98 (0,88 para 1,09)	941 por 1.000	19 menos por 1.000 (de 113 menos para 85 mais)
-----------	--------------------	---------------------------	-----------	--------------------	--------	---------------	---------------	-------------	------------------------------------	---------------	--

Descontinuação por eventos adversos (seguimento: 60 semanas)

102 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	4/51 (7,8%)	6/51 (11,8%)	RR 1,50 (0,44 para 5,09)	78 por 1.000	39 mais por 1.000 (de 43 menos para 314 mais)
-----------	--------------------	---------------------------	-----------	--------------------	--------	---------------	-------------	--------------	------------------------------------	--------------	---

IC: Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo; **SCORAD:** *Scoring of Atopic Dermatitis*; **EASI:** *Eczema Area and Severity Index*; **CDLQI:** *Children's Dermatology Life Quality Index*.

a. Não foi possível cegar o investigador local, a enfermeira pesquisadora e os participantes. Apenas o avaliador que realizou as avaliações de gravidade, desconhecia o grupo de tratamento; b. Domínio inconsistência não foi avaliado por avaliar um ECR; c. IC amplo em decorrência do pequeno tamanho amostral (apenas um ECR comparou metotrexato 0,4 mg/kg/semana a ciclosporina 4 mg/kg/dia).

6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Ao considerar os efeitos desejáveis e indesejáveis do metotrexato no tratamento de DA moderada a grave, observa-se que os dados consolidados dos três ensaios clínicos demonstram que metotrexato e ciclosporina apresentam resultados próximos nos desfechos de melhora clínica e qualidade de vida no tratamento de pacientes com DA grave. Melhores resultados são observados nas semanas iniciais no grupo tratado ciclosporina indicam que esse medicamento possa estar associado a uma resposta clínica mais rápida, enquanto na fase de seguimento dos ensaios clínicos sugere que o metotrexato consiga sustentar melhor o controle da doença após descontinuação do tratamento. O perfil de segurança dos medicamentos foi semelhante, de forma que não houve diferença significativa nos desfechos de EAs gerais, graves ou a descontinuação do tratamento decorrente de EAs.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

Sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) foi realizada análise de custo-utilidade do metotrexato, em comparação a ciclosporina no tratamento da DA. O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (34).

Atualmente, há publicado Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) sobre DA (20). De acordo com esse documento, entre os tratamentos farmacológicos disponíveis no SUS estão: ciclosporina oral (cápsulas de 25 mg, 50 mg e 100 mg; solução oral de 100 mg/mL); dexametasona creme (1mg/g); acetato de hidrocortisona creme (10mg/g – 1%).

Os corticoides tópicos (acetato de hidrocortisona e dexametasona) são utilizados como primeira linha de tratamento da DA leve. Podem, também, ser considerados como medicamento de resgate em casos graves (35). A ciclosporina é uma opção terapêutica sistêmica para o tratamento da DA refratária ao tratamento tópico convencional ou como primeira linha de tratamento para pacientes com dermatite moderada a grave (2, 24, 36).

Considerando a limitação na utilização prolongada de ciclosporina, que tem recomendação para até dois anos contínuos, preferencialmente não ultrapassando 8 a 12 meses, a disponibilidade de alternativa terapêutica sistêmica a longo prazo possibilita melhor manejo clínico de uma condição crônica e recidivante, como a DA (18, 37). Por esse motivo, foram avaliadas a efetividade e a segurança do metotrexato no tratamento de pacientes com DA. Esse medicamento é classificado como sendo um imunossupressor, tradicionalmente utilizado no tratamento de doenças autoimunes e algumas condições neoplásicas. Ele tem mostrado eficácia em casos de DA moderada a grave que não respondem a outras terapias, sendo uma opção terapêutica para pacientes com DA no Brasil. Em uma avaliação da eficiência do sistema, foi construído modelo de custo-utilidade com as características descritas no **Quadro 9**.

Quadro 9. Características do modelo de análise de custo-utilidade do metotrexato para o tratamento da dermatite atópica

Objetivos	Avaliar se o metotrexato para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave, em comparação a ciclosporina, é custo-efetivo sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Metotrexato
População-alvo	Pacientes com dermatite atópica moderada a grave sem restrição de idade
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Ciclosporina
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não se aplica
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Análise	Custo-utilidade
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e probabilística

Para a construção do modelo, foi elaborada uma árvore de decisão considerando a probabilidade de melhora clínica (EASI-50) (**Figura 2**). Na semana 24, foi realizada a avaliação de melhora clínica. Para aqueles pacientes que apresentaram melhora clínica com o tratamento, considerou-se a continuidade do paciente no modelo com terapia até 52 semanas. Para aqueles pacientes que não apresentaram melhora clínica na semana 24, considerou-se tratamento subsequente de “não respondedores”.

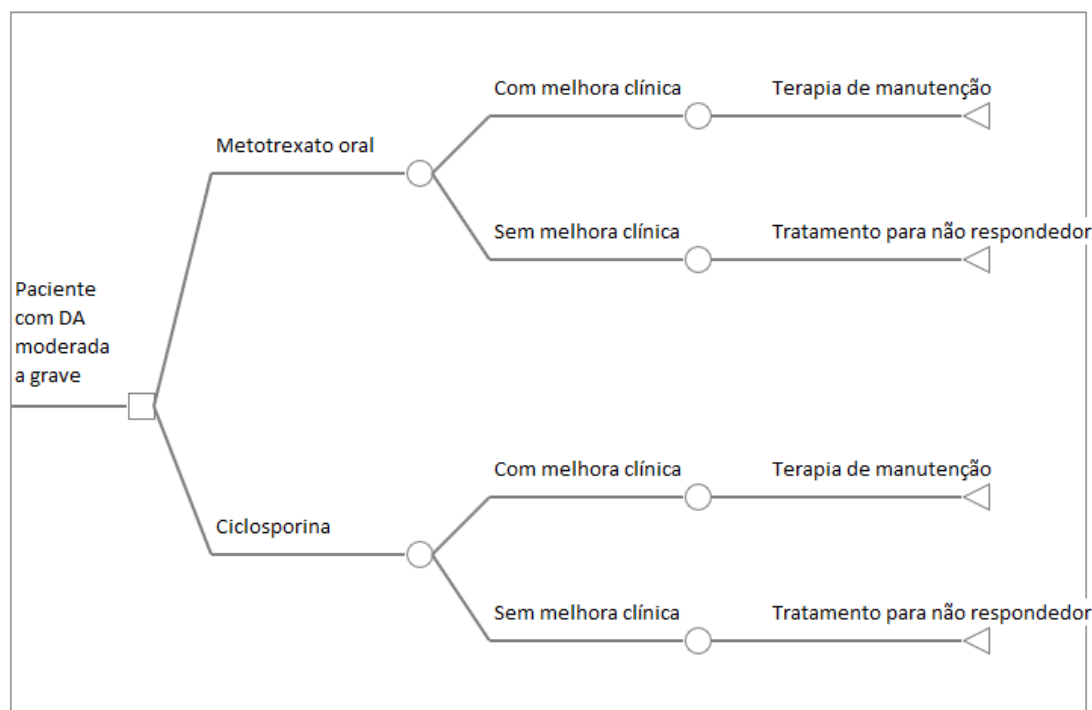



Figura 2. Árvore de decisão



Para o modelo, utilizou-se um horizonte temporal de um ano. Essa premissa foi baseada em algumas características dos ensaios clínicos identificados na revisão sistemática. Nesse horizonte temporal também não foi aplicada taxa de desconto no modelo, nem foram consideradas diferenças nas taxas de mortalidade entre grupo intervenção e comparador.

O modelo incluiu pacientes com DA moderada a grave, sem restrição em relação à idade. Como a indicação para tratamento de DA não consta na bula do metotrexato, a definição da população se deu baseada em diretrizes clínicas e documentos de consenso (16). Para o cálculo da coorte do modelo, foi considerada a proporção de crianças (2 a 12 anos), adolescentes (até 18 anos) e adultos (acima de 18 anos de idade) com base na prevalência da doença e na projeção da população brasileira, divulgada pelo IBGE (41). A estimativa resultante foi de 29,94%, 15,74% e 54,32%, respectivamente. Os desfechos utilizados foram:

- **Probabilidade de melhora clínica dos pacientes com os dois tratamentos**

A resposta clínica foi definida como melhora relativa no índice *Eczema Area Severity Intensity index* de pelo menos 50% em relação à linha de base (EASI 50) sob tratamento ativo. Para a população de adultos, foi considerado o estudo publicado por Goujon (2018), único estudo identificado para essa população. Nele, foi relatado que, na avaliação na semana 24, 87% dos pacientes sob tratamento ativo com metotrexato e 81% de pacientes sob tratamento ativo com ciclosporina tiveram melhora clínica (30). Para crianças e adolescentes foi considerado o único estudo que forneceu resultado utilizando a EASI-50, Flohr (2023) reportou que os resultados para a semana 36 foram de 87% para os pacientes tratados com metotrexato e 71% para pacientes que receberam ciclosporina (31). Foi utilizado o resultado da semana 36 para a população de crianças e adolescentes, uma vez que o estudo não forneceu dados para a semana 24, e se considerássemos resultado de semanas anteriores estaríamos superestimando a ciclosporina.

- **Qualidade de vida**

Para a população de adultos foram utilizados resultados da avaliação com o *Dermatology life Quality Index* (DLQI) do ECR de Goujon (2018) (30), que posteriormente foram convertidos em dados de utilidade (38). Para pacientes com DA não respondentes foi considerada uma utilidade de 0,64 e para os respondedores de 0,83. Para crianças e adolescentes foram considerados os resultados avaliados com o *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) do ECR Flohr (2023) (31), que foram também convertidos em dados de utilidade, resultando em 0,76 e 0,57 para respondedores e não respondedores, respectivamente.

7.1.1 Parâmetros de custos

Foram considerados apenas custos diretos relacionados às terapias selecionadas, tratamento de manutenção e tratamento dos não respondedores. Os custos indiretos não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas Diretrizes para elaboração de avaliações econômicas em saúde publicadas pelo Ministério da Saúde (34).

○ **Custo de tratamento**

Para o cálculo do custo do tratamento, foi estimada a quantidade em comprimidos de 2,5 mg de metotrexato e cápsulas de 50 mg de ciclosporina por semana.

Para pacientes adultos que foram tratados com metotrexato, a terapia consistiu na administração oral de 15 a 25 mg por semana (conforme ensaio clínico e *guidelines*) (30, 39). Para crianças e adolescentes foi considerada a dose de metotrexato entre 0,4 e 0,6 mg/kg/semana (31). Para esse grupo de tratamento, considerou-se a administração de ácido fólico 5 mg/semana, conforme ECR, recomendação em *guidelines* e validação com especialista (39).

Para o grupo tratado com ciclosporina, tanto em adultos quanto em crianças e adolescentes, o tratamento inicial envolveu a administração oral de 2,5 a 5 mg/kg/dia por seis semanas e de 2 a 3 mg/kg/dia durante terapia de manutenção (20, 37). Para estimar a dose final foi utilizado o peso médio da população de acordo com Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), sendo 26,24 kg para crianças, 53,19 kg para adolescentes e 65,78 kg para a população adulta (40).

As informações sobre preço dos medicamentos foram retiradas no Banco de Preços em Saúde (BPS) (16). Na **Tabela 1**, são apresentados os preços dos dois tratamentos por comprimido/cápsula, considerando a média ponderada dos preços de compras dos últimos 18 meses e o custo do tratamento anual.

Tabela 1. Custos dos tratamentos

	Preço médio por comprimido/cápsula	Quantidade média utilizada semana	Custo médio por semana	Fonte
ADULTOS				
Intervenção				
Metotrexato (comprimidos de 2,5 mg)	R\$ 0,69	8	R\$ 5,50	Dose: 15 a 25mg/semana; Goujon, 2018 (30); Preço: BPS;
Ácido fólico (suplementação – comprimidos de 5 mg)	R\$ 0,04	1	R\$ 0,04	Dose: 5 mg/semana; Preço: BPS;
TOTAL			R\$ 5,54	
Comparador				
Ciclosporina (cápsulas de 50 mg) – controle	R\$ 1,86	35	R\$ 64,23	Dose: 2,5 a 5 mg/kg/dia -PCDT de dermatite atópica (20); Peso médio da população: IBGE; Preço: BPS;

Ciclosporina (cápsulas de 50 mg) – manutenção	R\$ 1,86	25	R\$ 47,11	Dose: 2,5 a 3 mg/kg/dia -PCDT de dermatite atópica (20); Peso médio da população: IBGE; Preço: BPS;
ADOLESCENTES				
Metotrexato (comprimidos de 2,5 mg)	R\$ 0,69	11	R\$ 7,31	Dose: 15 a 25mg/semana; Flohr, 2023 (31); Preço: BPS;
Ácido fólico (suplementação – comprimidos de 5 mg)	R\$ 0,04	1	R\$ 0,04	Dose: 5 mg/semana; Preço: BPS;
TOTAL			R\$ 7,35	
Comparador				
Ciclosporina (cápsulas de 50 mg) – controle	R\$ 1,86	28	R\$ 51,94	Dose: 2,5 a 5 mg/kg/dia -PCDT de dermatite atópica (20); Peso médio da população: IBGE; Preço: BPS;
Ciclosporina (cápsulas de 50 mg) – manutenção	R\$ 1,86	20	R\$ 38,09	Dose: 2,5 a 3 mg/kg/dia -PCDT de dermatite atópica (20); Peso médio da população: IBGE; Preço: BPS;
CRIANÇAS				
Metotrexato (comprimidos de 2,5 mg)	R\$ 0,69	5	R\$ 3,61	Dose: 15 a 25mg/semana; Flohr, 2023 (31); Preço: BPS;
Ácido fólico (suplementação – comprimidos de 5 mg)	R\$ 0,04	1	R\$ 0,04	Dose: 5 mg/semana; Preço: BPS;
TOTAL			R\$ 3,65	
Comparador				
Ciclosporina (cápsulas de 50 mg) – controle	R\$ 1,86	14	R\$ 25,62	Dose: 2,5 a 5 mg/kg/dia -PCDT de dermatite atópica (20); Peso médio da população: IBGE; Preço: BPS;
Ciclosporina (cápsulas de 50 mg) – manutenção	R\$ 1,86	10	R\$ 18,79	Dose: 2,5 a 3 mg/kg/dia -PCDT de dermatite atópica (20); Peso médio da população: IBGE; Preço: BPS;

Para o cálculo do custo de pacientes não respondedores, foram buscados estudos que reportassem a proporção de utilização de cada tratamento utilizado na DA, assim como hospitalização, visitas à emergência e consulta com especialista. Os dados obtidos foram provenientes de literatura de outros países, podendo não refletir a realidade do Brasil. Para minimizar essa fragilidade, eles foram validados por especialista. Detalhes são apresentados no **Anexo 2**. Os parâmetros utilizados no modelo estão descritos de maneira resumida no **Quadro 10**.

Quadro 10. Resumo dos parâmetros utilizados no modelo do metotrexato para dermatite atópica

Parâmetro	Utilizado no modelo	Fonte
Análise econômica	Custo-utilidade	-
Perspectiva	Sistema Único de Saúde	-
Modelo econômico	Árvore de decisão	-
Horizonte temporal	Um ano	-
Metotrexato		
Probabilidade de melhora clínica metotrexato - adultos	0,58	Goujon, 2018 (30)
Probabilidade de melhora clínica -	0,58	Flohr, 2023 (31)

metotrexato - crianças e adolescentes		
Dose metotrexato semanal (comprimido) – adultos	8	Média da dose semanal (15 a 25mg/semana - Goujon, 2018) (30). Considerando comprimidos de 2,5mg.
Dose metotrexato semanal (comprimido) – adolescentes	11	Média da dose semanal (0,4 a 0,6 mg/kg/semana). Peso médio IBGE: 53,19 kg. Considerando comprimidos de 2,5mg.
Dose metotrexato semanal (comprimido) – crianças	5	Média da dose semanal (0,4 a 0,6 mg/kg/semana). Peso médio IBGE: 26,24 kg. Considerando comprimidos de 2,5mg.
Dose suplementação com ácido fólico semanal (comprimidos)	1	Estudos e validação com especialista. 5mg/semana
Ciclosporina		
Probabilidade de melhora clínica ciclosporina - adultos	0,56	Goujon, 2018 (30)
Probabilidade de melhora clínica ciclosporina – crianças e adolescentes	0,51	Flohr, 2023 (31)
Dose de ciclosporina semanal – controle (cápsula de 50mg) – adultos	35	Média da dose de controle por semana: 2,5 a 5 mg/kg/dia (PCDT de dermatite atópica) (20). Média do peso da população com 18 anos ou mais: 65,78 kg (IBGE).
Dose de ciclosporina semanal – manutenção (cápsula de 50mg) - adultos	25	Média da dose de manutenção por semana: 2,5 a 3 mg/kg/semana (PCDT de dermatite atópica) (20). Média do peso da população com 18 anos ou mais: 65,78 kg (IBGE).
Dose de ciclosporina semanal – controle (cápsula de 50mg) – adolescentes	28	Média da dose de controle por semana: 2,5 a 5 mg/kg/dia (PCDT de dermatite atópica) (20). Média do peso da população com 12 a 18 anos: 53,19 kg (IBGE).
Dose de ciclosporina semanal – manutenção (cápsula de 50mg) – adolescentes	20	Média da dose de manutenção por semana: 2,5 a 3 mg/kg/semana (PCDT de dermatite atópica) (20). Média do peso da população com 12 a 18 anos: 53,19 kg (IBGE).
Dose de ciclosporina semanal – controle (cápsula de 50mg) – crianças	14	Média da dose de controle por semana: 2,5 a 5 mg/kg/dia (PCDT de dermatite atópica) (20). Média do peso da população com 2 a 12 anos: 26,24 kg (IBGE).
Dose de ciclosporina semanal – manutenção (cápsula de 50mg) – crianças	10	Média da dose de manutenção por semana: 2,5 a 3 mg/kg/semana (PCDT de dermatite atópica) (20). Média do peso da população com 2 a 12 anos: 26,24 kg (IBGE).
Parâmetros de utilidade		
Utilidade de pacientes com dermatite atópica – não respondentes – adultos	0,64	Goujon, 2018 (30)
Utilidade de pacientes com dermatite atópica – respondentes – adultos	0,83	Goujon, 2018 (30)
Utilidade de pacientes com dermatite atópica – não respondentes – crianças e adolescentes	0,57	Flohr, 2023 (31)
Utilidade de pacientes com dermatite atópica – respondentes – crianças e adolescentes	0,76	Flohr, 2023 (31)
Custos		
Custo não respondedor (R\$/semana) - adulto	11,93	Tabela 2
Custo não respondedor (R\$/semana) – crianças e adolescentes	7,97	Tabela 3
Custo metotrexato (R\$/semana) - adulto	5,54	Tabela 1
Custo ciclosporina controle (R\$/semana) - adultos	64,23	Tabela 1
Custo ciclosporina manutenção	47,11	Tabela 1

(R\$/semana) - adultos		
Custo metotrexato (R\$/semana) – adolescentes	7,35	Tabela 1
Custo ciclosporina controle (R\$/semana) - adolescentes	51,94	Tabela 1
Custo ciclosporina manutenção (R\$/semana) - adolescentes	38,09	Tabela 1
Custo metotrexato (R\$/semana) – crianças	3,65	Tabela 1
Custo ciclosporina controle (R\$/semana) - crianças	25,62	Tabela 1
Custo ciclosporina manutenção (R\$/semana) - crianças	18,79	Tabela 1

7.1.2 Resultados

Considerando o horizonte temporal de um ano e os potenciais benefícios clínicos das terapias, a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) do tratamento de DA com metotrexato em comparação a ciclosporina foi de -R\$ 385.369,90 por AVAQ (**Tabela 2**).

Tabela 2. Resultado da avaliação de custo-utilidade para o caso base

Análise	Estratégia	Custos	Efetividade	Efetividade Incremental	Custo incremental	RCUI
Custo-utilidade	Metotrexato	R\$ 330,53	0,71823	-		-
	Ciclosporina	R\$ 3.467,23	0,71009	0,00814	- R\$ 3.136,69	- R\$ 385.369,90/AVAQ

AVAQ: anos de vida ajustados para qualidade; RCUI: razão de custo-utilidade incremental;

Os parâmetros que mais impactaram a análise de sensibilidade determinística foram as probabilidades de melhora clínica com metotrexato ou ciclosporina nos diferentes grupos etários, conforme apresentado na **Figura 3**.

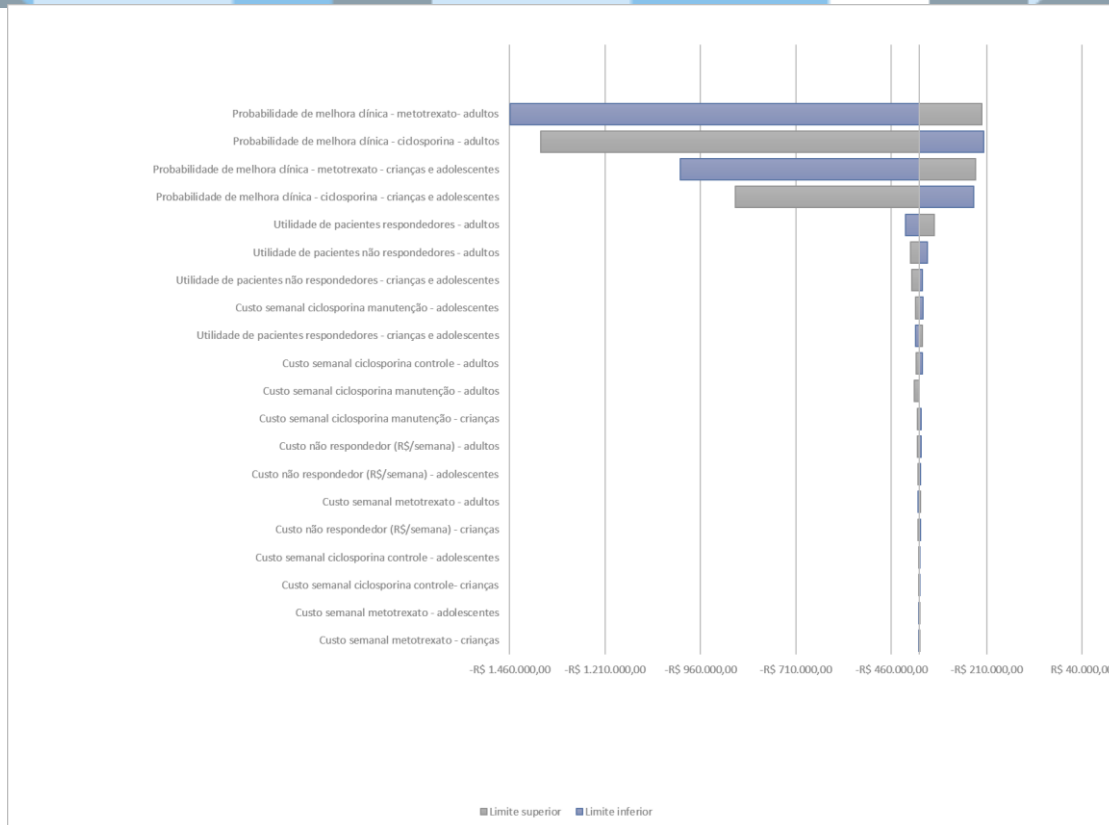


Figura 3. Resultado da análise de sensibilidade determinística – custo-utilidade

Na análise de sensibilidade probabilística, a maioria das simulações apresentaram maior efetividade e menor custo de tratamento (**Figura 4**).

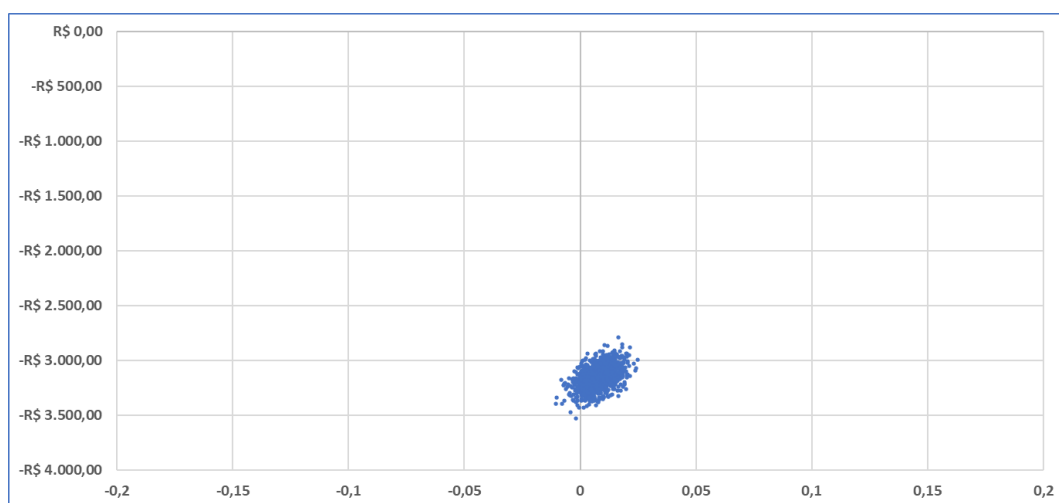


Figura 4. Resultado da análise de sensibilidade probabilística – custo-utilidade

Cabe ressaltar que o custo semanal do tratamento utilizando metotrexato varia de R\$ 3,65 a R\$ 7,35 dependendo da faixa etária, enquanto o custo semanal da ciclosporina varia de R\$ 18,79 a R\$ 64,23 a depender da dose e população, sendo cerca de sete vezes maior. Os estudos sugerem que o metotrexato apresenta perfis de eficácia e segurança semelhantes à ciclosporina. As pequenas diferenças observadas indicam que a ciclosporina possa estar associada a uma resposta clínica mais rápida, enquanto o metotrexato consegue sustentar melhor o controle da doença ao longo do tempo.

Há clara limitação das evidências científicas utilizadas no modelo, uma vez que a probabilidade de resposta clínica está baseada em apenas um ensaio clínico para cada faixa etária da população. Ainda, trata-se de uma indicação *off label* para essa tecnologia, para qual existe variabilidade em relação a dose para o tratamento de pacientes com DA. A análise realizada foi consideravelmente limitada pelos dados disponíveis na literatura. Destaca-se ainda que os eventos adversos não foram considerados nesta avaliação, pois as estimativas não sugeriram diferença significativa. Apesar de não ter sido identificado diferenças significativas entre os braços de tratamento em relação a esse desfecho, sabe-se que o tratamento com a ciclosporina pode ocasionar muitos eventos adversos e exigir monitoramento. Ao não os considerar no modelo, adotou-se uma perspectiva conservadora, uma vez que aumentaria o custo do tratamento desse braço. Por fim, apesar de *guidelines* descreverem a utilização do metotrexato via subcutânea, especialmente para pacientes intolerantes a via oral, nesta avaliação foi considerado apenas o metotrexato via oral, uma vez que todos os ECRs identificados utilizaram essa via de administração.

7.2 Avaliação do impacto orçamentário

Foi conduzida uma análise para simular o impacto orçamentário da incorporação do antimetabólito e análogo do ácido fólico, metotrexato, em relação ao medicamento sistêmico incorporado e recomendado para o tratamento da DA no Sistema Único de Saúde (SUS), ciclosporina (20). As características desta análise são apresentadas no **Quadro 11**.

Quadro 11. Resumo das principais características da análise de impacto orçamentário

Antecedentes e objetivos	Avaliar o impacto orçamentário da incorporação do metotrexato para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Metotrexato
População-alvo	Pacientes com dermatite atópica moderada a grave
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Ciclosporina
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

7.1.3 População elegível

Não foi possível realizar a estimativa da população elegível por demanda aferida, uma vez que até 2023 não havia tecnologias recomendadas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento de DA no SUS. Portanto, adotou-se uma perspectiva epidemiológica para a determinação da população elegível ao tratamento com o metotrexato. Para o cálculo da população elegível foram usados dados de prevalência por faixa etária e sexo da DA no Brasil publicados pela *The Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) (42). As taxas de prevalência foram aplicadas na projeção da população brasileira, feitas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (43), em um horizonte temporal de 5 anos (2025-2029).

Como não há indicação em bula para o uso de metotrexato para o tratamento da DA, foram consultadas diretrizes clínicas e documentos de consenso, nos quais consta a informação de que o metotrexato é uma opção de tratamento sistêmico *off label* para pacientes com DA moderada a grave, condizente com as gravidades da condição avaliadas nos ensaios clínicos randomizados (ECRs) (18, 39). Não foram encontradas restrições em relação a idade. Por esse motivo, foi estimada a população de pacientes com DA moderada a grave, com base em estudos publicados. Em adultos, a proporção de pacientes com DA moderada a grave utilizada foi de 65%, obtida de um estudo realizado com especialistas brasileiros (44). Para crianças e adolescentes, o cálculo foi baseado em dados identificados em um estudo transversal internacional com pacientes pediátricos. No Brasil, a proporção de pacientes com DA moderada a grave entre 6 meses e 11 anos e 12 anos a 17 anos foi de 48,5% e 49,4%, respectivamente (45).

Além disso, foi estimada a população com DA moderada a grave elegível ao uso de metotrexato, cujos dados foram obtidos a partir de uma revisão sistemática de estudos de utilização de medicamentos. A probabilidade média de utilizar o metotrexato em um ano foi de 0,6% para crianças e adolescentes e de 5,2% para adultos. Os dados sobre o uso da tecnologia foram validados com especialista em setembro de 2024.

7.1.4 Uso de recursos, custos e *market share*

Considerou-se apenas o custo do tratamento com as tecnologias para a condução da análise de impacto orçamentário. Como o metotrexato é uma opção de tratamento *off label*, foram consideradas posologias utilizadas nos ECRs e *guidelines*. Para adultos, a dose de metotrexato varia de 15 a 25 mg/semana, e recomenda-se a suplementação com 5mg/semana de ácido fólico para esses pacientes. Para crianças, a dose preconizada foi de 10 a 15mg/m²/semana, o que equivale a 0,4 a 0,6 mg/kg/semana, também foi considerada a suplementação com ácido fólico (30, 31). Esses dados

foram validados com especialista no dia 02/09/2024.

No cenário atual foram considerados os custos de utilização de ciclosporina, tecnologia sistêmica atualmente disponibilizada no SUS para o tratamento de DA moderada a grave (20) (**Anexo 3**).

As informações sobre os preços dos medicamentos foram coletadas no Banco de Preços em Saúde (BPS). A média ponderada dos preços de compras dos últimos 18 meses da apresentação de metotrexato (comprimido de 2,5 mg) é de R\$ 0,69 por comprimido.

Como o metotrexato já está incorporado para outros agravos dentro do SUS, acredita-se que a expansão da sua difusão para a DA será facilitada, assim estimou-se uma proporção de 70 a 90% ao longo dos anos.

Foram calculados dois cenários com diferentes situações de incorporação. O cenário base considera apenas a incorporação do metotrexato oral, seguindo os ECRs incluídos na revisão sistemática. No cenário alternativo, tanto o metotrexato oral quanto o injetável foram incluídos, considerando a proporção de 85% e 15%, respectivamente. Foram consideradas, para a apresentação oral, a suplementação com ácido fólico.

7.1.5 Resultados

Estima-se que mais de 4 milhões de pessoas possuam DA no Brasil, cerca de 2,5 milhões possuem a forma moderada a grave e que mais de 79 mil possam fazer uso do metotrexato entre os anos de 2025 e 2029, conforme apresentado na **Tabela 3**.

Tabela 3. Estimativa da população elegível para o período entre 2025 e 2029

	2025	2026	2027	2028	2029
População brasileira com dermatite atópica	4.559.786	4.569.702	4.578.751	4.585.112	4.589.630
População brasileira com dermatite atópica moderada a grave	2.573.785	2.581.965	2.589.517	2.595.692	2.600.874
Elegíveis para o tratamento com metotrexato	79.757	80.420	81.040	81.635	82.208

Considerando a difusão entre 70% e 90% e apenas a incorporação do metotrexato oral, o modelo estimou um impacto orçamentário de R\$ 9,1 milhões economizados no primeiro ano, integralizando 5 anos após a incorporação da tecnologia, uma economia R\$ 53,4 milhões (**Tabela 4**).

Tabela 4. Impacto orçamentário da incorporação do metotrexato oral acompanhado pela suplementação de ácido fólico

	Tecnologias	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	Ciclosporina	R\$ 35.657.984,62	R\$ 35.975.072,36	R\$ 36.272.889,29	R\$ 36.562.652,71	R\$ 36.842.388,19

	Metotrexato (oral)	R\$ 15.672.091,16	R\$ 16.936.520,92	R\$ 18.211.205,32	R\$ 19.499.238,93	R\$ 20.799.540,18
Cenário proposto	Ác. Fólico (suplementação)	R\$ 116.125,49	R\$ 125.454,50	R\$ 134.851,17	R\$ 144.331,29	R\$ 153.892,75
	Ciclosporina	R\$ 10.697.395,39	R\$ 8.993.768,09	R\$ 7.254.577,86	R\$ 5.484.397,91	R\$ 3.684.238,82
Impacto orçamentário		-R\$ 9.172.372,59	-R\$ 9.919.328,85	-R\$ 10.672.254,94	-R\$ 11.434.684,58	-R\$ 12.204.716,45
Impacto orçamentário em 5 anos						-R\$ 53.403.357,41

Cenário Alternativo

Para o impacto orçamentário do cenário alternativo, adotou-se a possibilidade de incorporação das duas apresentações do metotrexato, sendo elas na versão oral e injetável. Foi validado por um dermatologista especialista no dia 09/09/2024, que considerando ambas as apresentações, sua proporção de uso passaria para 85% para o metotrexato oral e 15% para a versão injetável, assim obtendo os seguintes resultados (**Tabela 5**). O impacto orçamentário em 5 anos, mostrou uma redução de R\$ 48,4 milhões após a incorporação da tecnologia.

Tabela 5. Impacto orçamentário da incorporação do metotrexato oral e injetável acompanhado pela suplementação de ácido fólico – cenário alternativo

	Esquema terapêutico	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	Ciclosporina	R\$ 35.657.984,62	R\$ 35.975.072,36	R\$ 36.272.889,29	R\$ 36.562.652,71	R\$ 36.842.388,19
	Metotrexato (oral)	R\$ 13.321.277,48	R\$ 14.396.042,78	R\$ 15.479.524,53	R\$ 16.574.353,09	R\$ 17.679.609,15
Cenário proposto	Metotrexato (injetável)	R\$ 3.205.964,73	R\$ 3.464.623,08	R\$ 3.725.379,18	R\$ 3.988.866,05	R\$ 4.254.862,46
	Ác. Fólico (suplementação)	R\$ 116.125,49	R\$ 125.454,50	R\$ 134.851,17	R\$ 144.331,29	R\$ 153.892,75
	Ciclosporina	R\$ 10.697.395,39	R\$ 8.993.768,09	R\$ 7.254.577,86	R\$ 5.484.397,91	R\$ 3.684.238,82
	Impacto orçamentário	-R\$ 8.317.221,53	-R\$ 8.995.183,91	-R\$ 9.678.556,56	-R\$ 10.370.704,37	-R\$ 11.069.785,01
Impacto orçamentário em 5 anos						-R\$ 48.431.451,38

Para o cenário base, os parâmetros que mais afetaram o modelo foram os custos anuais de ciclosporina para a população adulta, seguido da proporção de adultos com DA moderada a grave – SCORAD (>50). Os resultados da análise de sensibilidade estão descritos no **Anexo 3**. A análise de sensibilidade para o cenário alternativo verificou que os parâmetros de maior impacto foram o custo anual de ciclosporina para a população adulta seguido da proporção de pacientes que utilizam o metotrexato injetável (**Anexo 3**).

Cabe ressaltar a limitação em estimar a dose do metotrexato, uma vez que sua utilização no tratamento de DA é *off label* e pode haver variabilidade na proporção de utilização deste medicamento. No entanto, para minimizar essas limitações foram realizadas validações com especialistas.

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados de ensaios ClinicalTrials.gov e de tecnologias do Cortellis™, a fim de localizar medicamentos para o tratamento de adultos, adolescentes e crianças com dermatite atópica (DA) moderada a grave. A busca foi realizada em 22 de maio e revisada em setembro de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- i. Anvisa Ensaios Clínicos: CID-10: L20, fases de estudo 3 e 4.
- ii. *ClinicalTrials: Atopic dermatitis \ (AD\) | Recruiting, active, not recruiting, completed studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies.*
- iii. *Cortellis™: current development status (Indication (Atopic dermatitis) Status (Launched or registered or pre-registration or phase 3 clinical)).*

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

Foram excluídas as tecnologias constantes no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da dermatite atópica vigente (Portaria Conjunta SAES/SECTICS nº 34, de 20 de dezembro de 2023) (19).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram identificadas 10 tecnologias para o tratamento de pessoas com DA moderada a grave (**Quadro 12**).

Quadro 12. Medicamentos potenciais para o tratamento de pessoas de com DA moderada a grave

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise (Agência/ano)	Avaliação por agência de ATS (Agência/situação)
Abrocitinibe	Inibidor de JAK 1	Oral	Fase 4	Anvisa (2023); EMA (2021); FDA (2022)	NICE – favorável Cadth – reembolso com condições
Upadacitinibe	Inibidor de JAK 1	Oral	Fase 4	Anvisa (2022); EMA (2021); FDA (2024)	NICE – favorável Cadth – reembolso com condições
Baricitinibe	Inibidor de JAK 1 e 2	Oral	Fase 4	Anvisa (2021); EMA (2020)	NICE – favorável
Ivamacitinibe	Inibidor de JAK 1	Oral	Fase 3	-	-
Lebriquizumabe	Anti IL-13	SC	Fase 3	EMA (2023); FDA (2024)	NICE – favorável Cadth – em elaboração

Dupilumabe	Anti IL-13 e 4	SC	Fase 4	Anvisa (2019); EMA e FDA (2017)	NICE – favorável Cadth – reembolso com condições
Tralocinumabe	Anti IL-13	SC	Fase 3	EMA e FDA (2021)	NICE – favorável Cadth - desfavorável
Nemolizumabe	Anti IL-31	SC	Fase 3	-	NICE – em elaboração
Amlitelimabe	Inibidor do ligante OX40	SC	Fase 3	-	-
Rocatinlimabe	Inibidor do ligante OX40	SC	Fase 3	-	-

Fonte: Cortellis™ da *Clarivate Analytics*; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em setembro de 2024.

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; **EMA:** *European Medicines Agency*; **FDA:** *U.S. Food and Drug Administration*; **IL:** interleucina; **JAK:** janus quinase; **SC:** subcutânea; **NICE:** *National Institute for Clinical Excellence*; **Cadht:** *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*.

Abrocitinibe é um inibidor de janus quinase (JAK) 1, na apresentação de comprimidos de uso oral, para tratamento de pessoas com DA. Foi registrado na EMA (ano de 2021) e Anvisa (2023) para maiores de 12 anos de idade com a doença moderada a grave, que não responderam à terapia tópica; e na FDA (2022), para maiores de 12 anos de idade com DA refratária, moderada a grave, não controlada adequadamente com outros medicamentos sistêmicos, incluindo produtos biológicos, ou quando o uso dessas terapias não é recomendado (46, 47, 48, 49, 50).


Upadacitinibe, inibidor de JAK 1 de uso oral (solução ou comprimidos), que obteve registro na EMA (2021), Anvisa (2022) e FDA (2024) para maiores de 12 anos de idade ou mais com DA refratária, moderada a grave, não controlada ou com contraindicação a outra terapia sistêmica (46, 47, 48, 49, 50).

Baricitinibe, outro inibidor de JAK 1 e 2, teve aprovação na Anvisa em 2021 e na EMA em 2020, para adultos com DA moderada a grave, com ampliação da indicação para maiores de dois anos de idade, na Europa, em 2023. Na FDA, não houve alinhamento entre a agência e o fabricante acerca da população indicada, logo não há registro da tecnologia para DA até o presente (46, 47, 48, 49, 50, 51).

Ivarmacitinibe, inibidor de JAK 1 de uso oral, em desenvolvimento para DA moderada a grave, foi avaliado em estudo de fase 3, concluído em maio de 2023, envolvendo participantes a partir de 12 anos de idade com resposta inadequada/intolerância a tratamentos tópicos ou com necessidade de tratamentos sistêmicos (46, 47).

Lebriquizumabe, é um inibidor do receptor interleucina (IL) 13, de uso subcutâneo, desenvolvido para o tratamento de DA moderada a grave. Possui aprovação na EMA (2023) e FDA (2024) para o tratamento de pacientes com DA de idade igual ou superior a 12 anos e peso corporal de ao menos 40 kg, para os quais o tratamento tópico não pode ser utilizado ou não é suficiente. Além disso, há estudo de fase 3 está em andamento, com previsão de conclusão em junho de 2025, envolvendo participantes entre 6 meses e 17 anos de idade (46, 47, 48).

Dupilumabe, é de uso subcutâneo e possui ação anti-interleucinas, 13 e 4. A aprovação sanitária na EMA/FDA



data de 2017 e na Anvisa de 2019. Apesar dos 5 anos de registro sanitário nas referidas agências, a tecnologia foi incluída no MHT porque houve ampliação de uso no ano de 2023, que passou a incluir crianças a partir de 6 meses de idade com a forma grave da doença (46, 47, 48, 49, 50, 51).

Tralocinumabe é antagonista de IL-13, de uso subcutâneo, desenvolvido para o tratamento de pessoas com DA. Na FDA/EMA (2021), a indicação de uso é para maiores de 12 anos de idade com a doença moderada a grave (46, 47, 48, 49, 50, 51).

Nemolizumabe é um modulador do receptor de IL 31 para uso subcutâneo. Estudos de fase 3 estão em andamento e envolveram adultos e adolescentes com DA moderada a grave não controlada adequadamente com tratamentos tópicos. A tecnologia está em pré-registro na EMA e FDA, com previsão de resultado no segundo semestre de 2024 (46, 47, 48, 49, 50, 51).

Amlitelimabe é um anticorpo monoclonal humanizado, inibidor do ligante OX40, de uso subcutâneo, em desenvolvimento para potencial tratamento de doenças inflamatórias causadas por células T, incluindo a DA moderada a grave. Ensaios clínicos de fase 3 estão em andamento, com previsão de conclusão a partir de 2025 e incluem participantes a partir de 12 anos de idade com resposta inadequada a tratamentos tópicos e/ou resposta inadequada a terapias sistêmicas (46, 47)

Rocatinlimabe, é outro imunomodulador inibidor do ligante OX40, de uso subcutâneo, em desenvolvimento para o potencial tratamento de DA. Estudos de fase 3, que incluem centros de pesquisa no Brasil, estão em andamento, e informam previsão de conclusão a partir de 2024 (46, 47, 50)

O NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) emitiu parecer favorável para uso de abrocitinibe, upadacitinibe, baricitinibe, dupilumabe, tralocinumabe e lebriquizumabe para população específica e condicionantes de monitoramento clínico (52). Está em elaboração relatório sobre uso de nemolizumabe para tratamento de pessoas com a doença.

A CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) emitiu parecer favorável de reembolso para tratamento da DA com abrocitinibe, upadacitinibe e dupilumabe; e desfavorável com tralocinumabe. Ademais, relatório sobre uso de lebriquizumabe na DA está em elaboração.

9. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS


Não foram encontrados documentos específicos sobre o metotrexato para o tratamento da dermatite atópica nas agências *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canada's Drugs Agency (CDA – antigo CADTH)*, *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*, *Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)* e *Pharmaceutical Benefits*

No entanto, o metotrexato é citado em outros relatórios de recomendação. No *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), o relatório de revisão clínica do dupilumabe para DA moderada a grave, refere o uso *off label* de metotrexato para pacientes que não responderam a outros tratamentos (53). Ainda, é comumente usado em dose mais baixa e pelo menor período possível devido aos eventos adversos.

Nos documentos, do comitê para avaliação do uso de múltiplas tecnologias upadacitinibe, abrocitinibe e tralocinumabe do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e relatório de avaliação de tecnologias em saúde abrocitinibe, tralocinumabe e upadacitinibe para tratamento de DA moderada a grave do *National Institute for Health and Care Research* (NIHR), referem-se o uso de imunossuppressores sistêmicos, como a ciclosporina e o metotrexato, caso o tratamento com tópicos, corticosteroides e fototerapia não forem eficazes (54, 55). O documento cita o metotrexato como uma terapia sistêmica adicional autorizada para o tratamento da DA. Além de mencionar que não há uma ordem de tratamento sistêmico, sendo assim, determinada caso a caso, influenciado pela preferência do médico, do paciente e pelas comorbidades do paciente. A ausência de resposta ao tratamento sistêmico pode sugerir um grau mais severo de DA, o que pode afetar o prognóstico e a eficácia de tratamentos subsequentes. A ciclosporina costuma ser a primeira opção para tratamento sistêmico, apesar de alguns profissionais começarem a optar pelo metotrexato como terapia de primeira linha, uma prática que pode variar entre os profissionais. Os imunossuppressores costumam ser eficientes no controle dos sintomas, contudo, devido aos seus efeitos colaterais, as recomendações sobre a duração do tratamento variam. Dessa forma, a incerteza quanto à eficácia clínica relativa das terapias sistêmicas tradicionais (como ciclosporina, azatioprina, metotrexato e micofenolato mofetil) em adolescentes e adultos tem gerado variações na prática clínica para o tratamento da DA.

Além disso, essa tecnologia é mencionada em outros documentos de consenso e diretrizes(2, 9, 10, 24, 36). No consenso publicado nos Anais Brasileiros de Dermatologia (9, 10), o metotrexato é destacado como uma das opções de tratamento sistêmico para casos de DA moderada a grave, especialmente em pacientes que não respondem adequadamente às terapias convencionais. O metotrexato é considerado uma opção viável tanto para adultos quanto para crianças, melhorando significativamente os sintomas e a qualidade de vida dos pacientes. Em diretrizes internacionais, esse imunossupressor é recomendado como uma forma de tratamento segura e eficaz. Contudo, é ressaltada a necessidade de acompanhamento rigoroso para monitorar potenciais efeitos colaterais, como hepatotoxicidade e alterações hematológicas, especialmente em uso prolongado. É uma opção viável para o tratamento da DA a longo prazo e pode ser usado como um complemento de outras abordagens terapêuticas mais recentes.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS



Em uma revisão sistemática abrangente sobre a eficácia e segurança do metotrexato no tratamento da DA foram localizados apenas três pequenos ECRs, todos comparando metotrexato oral a ciclosporina. A avaliação do corpo de evidências tornou-se desafiadora pela heterogeneidade com que os resultados foram relatados. Tendo em vista essa variedade de escalas, realizou-se o cálculo da diferença média entre os grupos para avaliar a magnitude de efeito. Todavia, os dados não foram sumarizados em meta-análises, uma vez que os três estudos avaliaram faixas etárias, esquemas posológicos, duração de intervenção e tempo de seguimento distintos.

Dos três ECR incluídos, um foi considerado com alto risco de viés decorrente de cegamento e indisponibilidade do protocolo de investigação, enquanto os outros dois estudos foram avaliados como apresentando algumas preocupações. A certeza geral de evidência foi baixa para o metotrexato em comparação com ciclosporina em todos os desfechos, principalmente devido aos resultados avaliados no domínio “imprecisão”. Diante das limitações das evidências disponíveis, estas sugerem que o metotrexato apresenta perfis de eficácia e segurança semelhantes à ciclosporina. As pequenas diferenças observadas indicam que a ciclosporina possa estar associada a uma resposta clínica mais rápida, enquanto o metotrexato consegue sustentar melhor o controle da doença ao longo do tempo. Nesse contexto, o metotrexato pode constituir uma alternativa terapêutica para controle a longo prazo da DA moderada a grave, uma vez que a utilização de ciclosporina não é recomendada para períodos superiores a 2 anos, preferencialmente não ultrapassando 12 meses de uso.

Em relação à avaliação econômica, o resultado da análise verificou RCU de -R\$ 385.369,90 por AVAQ. Vale destacar as limitações como: a probabilidade de resposta clínica está baseada em apenas um ensaio clínico para cada faixa etária da população e foi avaliado em um curto período após o tratamento. Ainda, trata-se de uma tecnologia *off label*, para qual existe variabilidade em relação a dose para o tratamento de pacientes com DA; os eventos adversos não foram considerados nesta avaliação, pois as estimativas não sugeriram significância estatística. Por fim, apesar de *guidelines* descreverem a utilização do metotrexato via subcutânea, especialmente para pacientes intolerantes a via oral, nesta avaliação foi considerado apenas o metotrexato via oral, uma vez que todos os ECRs identificados utilizaram essa via de administração.

Em relação à AIO, estima-se que o impacto orçamentário seja de R\$ 9,1 milhões economizados no primeiro ano, integralizando 5 anos após a incorporação da tecnologia, uma economia R\$ 53,4 milhões considerando apenas o metotrexato oral. Para um cenário alternativo em que 15% dos pacientes utilizassem a apresentação injetável de metotrexato, o impacto orçamentário em 5 anos consistiria em uma economia na ordem de R\$ 48,4 milhões. Cabe ressaltar que foi considerada uma difusão alta (70 a 90%), uma vez que o medicamento já está disponível para outros agravos, e a presença de limitações: em estimar a dose do metotrexato, já que sua utilização no tratamento de dermatite atópica é *off label* e pode haver variabilidade, além da proporção de utilização deste medicamento, no entanto, para minimizar essas limitações foram realizadas validações com especialistas.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 30/2024 esteve aberta durante o período de 16/05/2024 a 20/05/2024 e recebeu oito inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

A participante indicou que desde o início de seu diagnóstico de dermatite atópica utilizou diversos medicamentos, em diversas apresentações. Relatou que fez uso do metotrexato por aproximadamente um ano e meio e durante os primeiros oito meses de uso percebeu melhora nos sintomas. Contudo, após esse período, começou a observar que o tratamento a deixava com náuseas frequentes, causava vômitos e dores de cabeça.

Assim, houve uma tentativa de ajuste de dosagem para redução dos eventos adversos, sendo indicado o aumento da frequência do uso, em uma dosagem menor. Começou a fazer uso do metotrexato por três vezes na semana, em comprimidos de dois miligramas e meio. Mas observou que quando os eventos adversos melhoravam, os sintomas da dermatite atópica pioravam. Dessa forma, foi indicada a suspensão do metotrexato em junho de 2021 e a substituição por outro medicamento, o dupilumabe. Desde setembro de 2021, a participante faz uso do dupilumabe e contou que verifica uma diferença muito significativa em seus sintomas.

Quando questionada se utilizava mais algum medicamento em associação ao metotrexato, indicou que também usava medicamentos tópicos, mas não fazia uso de outros medicamentos orais.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, o Comitê de Medicamentos, na 134ª Reunião Ordinária da Conitec do dia 03 de outubro de 2024, deliberou, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada para Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do metotrexato para pacientes com dermatite atópica moderada a grave. Para essa recomendação, o Comitê considerou que o metotrexato apresenta perfil de eficácia e segurança semelhante a ciclosporina, e que, apesar de ser *off label*, é utilizado na prática clínica e constitui uma alternativa terapêutica para uso a longo prazo, reconheceu também a importância em fornecer uma variabilidade de recursos para o tratamento e a importância deste medicamento na composição do arsenal terapêutico.

13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 89 foi realizada entre os dias 22/11/2024 e 11/12/2024, recebendo o total de 37 contribuições. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições é estruturado em blocos: (1) Recomendação preliminar da Conitec; (2) Experiência com a tecnologia; (3) Experiência com outra tecnologia; (4) Evidências clínicas; (5) Estudos econômicos. 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/ptbr/assuntos/participacao-social/consultaspublicas/encerradas>).

13.1 Metodologia de análise qualitativa das contribuições

A análise qualitativa das contribuições foi realizada por meio da análise de conteúdo temática. Na primeira etapa da análise, realizou-se a leitura dos dados, enquanto, na segunda fase, ocorreu a identificação dos núcleos temáticos e sua codificação, utilizando planilha Excel®. Na terceira fase, procedeu-se à análise geral e interpretação dos dados, comparando os resultados dos vários segmentos participantes da pesquisa.

13.2 Resultados da Consulta Pública

13.2.1 Descrição de participantes

A maior parte das contribuições nesta consulta pública são de mulheres cisgênero (89,2%; n=33), pessoas identificadas como brancas (62,2%; n=23) e da região Sudeste (67,6%; n=25). No que se refere aos segmentos de participantes, os profissionais de saúde (48,6%; n=18) constituíram a maioria, seguido por pacientes (27,1%; n=10).

Quanto à experiência com o metotrexato no tratamento de dermatite atópica moderada a grave, 28 pessoas (75,7%) responderam terem tido experiência com esse medicamento e 32 pessoas (86,5%) afirmaram ter experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para a doença.

Tabela 6. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 89/2024 - Metotrexato para o tratamento de pacientes com dermatite atópica moderada a grave. N=37

Variáveis	N	%
Sexo		
Homem cisgênero	4	10,8
Homem transgênero	0	0
Mulher cisgênero	33	89,2
Mulher transgênero	0	0
Outros		
Cor ou Etnia		
Amarelo	3	8,1
Branco	23	62,2
Indígena	0	0
Pardo	10	27
Preto	1	2,7
Região		
Norte	2	5,4
Nordeste	3	8,1
Sul	6	16,2
Sudeste	25	67,6
Centro-oeste	1	2,7
Contribuição por segmento		
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	4	10,8
Interessado no tema	0	0
Paciente	10	27,1
Profissional de saúde	18	48,6
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0	0
Organização da sociedade civil	4	10,8
Empresa	1	2,7
Opinião sobre a recomendação preliminar		
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	35	94,6
Não acho que deve ser incorporado no SUS	1	2,7
Não tenho opinião formada	1	2,7
Experiência com a tecnologia		
Não	9	24,3
Sim, como profissional de saúde	18	48,6
Sim, como paciente	8	21,7
Sim, como cuidador ou responsável	2	5,4
Experiência com outra(s) tecnologia(s)		
Não	5	13,5
Sim, como cuidador ou responsável	3	8,1
Sim, como paciente	10	27
Sim, como profissional da saúde	19	51,4

Fonte: Consulta Pública nº 89/2024, Conitec.

13.2.2 Opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec

Os argumentos elencados pelos participantes para justificar a incorporação da tecnologia em avaliação foram organizados nas seguintes categorias temáticas: 1. Mais opções terapêuticas; 2. Efetividade; 3. Segurança; 4. Aumento na

qualidade de vida; 5. Baixo custo para o SUS; 6. Dificuldade de acesso.

- **Mais opções terapêuticas**

Em concordância com a recomendação da Conitec, diversos respondentes entendem que há necessidade de incorporar a tecnologia em avaliação para ampliar as opções terapêuticas no SUS.

O acesso ao MTX vem de encontro a aumentar o arsenal para o tratamento sistêmico da dermatite atópica, porque, se o paciente tiver evento adverso com a ciclosporina, temos uma outra medicação. (Profissional de saúde)

(...) Acreditamos que a incorporação do METOTREXATO seja necessária para pacientes com dermatite atópica (DA) moderada/grave. É uma opção terapêutica, quando a doença não responde ao tratamento tópico. O que hoje é oferecido pelo SUS, é limitado e nem todos os pacientes respondem às terapias disponibilizadas. (Organização da sociedade civil)

- **Efetividade e segurança**

Embora seja reconhecida a falta de evidências científicas sólidas, os participantes informaram, a partir de experiência clínica e de estudos, sobre a efetividade e a segurança da tecnologia em avaliação.

Estudos que avaliaram o emprego de MTX em adultos, crianças e adolescentes com DA grave demonstraram que, em geral, a droga é bem tolerada e apresenta bom perfil de segurança, além de eficácia clínica comparável à CsA e azatioprina. Quando comparado à CsA, o MTX apresenta um início de ação mais lento, no entanto apresenta boa eficácia em terapia prolongada. (Profissional de saúde)

(...) apesar de pouca evidência científica o metotrexato já é utilizado há muitos anos com bom perfil de eficácia e segurança a longo prazo. (Profissional de saúde)


- **Aumento na qualidade de vida**

Os participantes afirmam que a efetividade da tecnologia em avaliação tem um impacto significativo no aumento da qualidade de vida.

(...) Com o uso do metotrexato, apresentou 80% de melhoras, hoje consegue frequentar a escola. (Familiar, amigo ou cuidador)

Embora eu não tenha tido tantos resultados positivos com o Metotrexato, eu conheço vários pacientes de dermatite atópica que se dão bem com a medicação e estão tendo qualidade de vida com ela. (Paciente)

- **Baixo custo para o SUS**



O baixo custo para o sistema de saúde foi mencionado pelos participantes da CP como um argumento importante para a incorporação da tecnologia.

Trata-se de uma medicação de baixo custo, fácil manejo pelos dermatologistas, efeitos colaterais conhecidos de longa data. (Profissional de saúde)

É importante ter uma alternativa de baixo custo para dermatites atópicas moderadas a graves à ciclosporina, além de ser muito utilizado em crianças pelo perfil de segurança. (Profissional de saúde)

- **Dificuldade de acesso**

Também foi mencionada a dificuldade de acesso para segmentos da população que não teriam condições econômicas para comprar o medicamento.

Acredito que deve ter no SUS, pois têm muitas pessoas com essa doença, e não têm condições de comprar os medicamentos. Esse é o meu caso, sofro com essa doença e não consigo comprar os produtos e medicamentos necessários para melhorar minha pele. (Paciente)

Facilitar o acesso ao tratamento para aqueles que não têm condições de arcar com os custos da medicação. (Paciente)

13.3 Experiência com a tecnologia em avaliação

Efeitos positivos e facilidades

Os participantes que relataram experiência com a tecnologia, pacientes e profissionais de saúde, destacaram como principais efeitos positivos a efetividade, o aumento na qualidade de vida, a facilidade de uso e a adesão ao tratamento.

No meu caso, que tenho dermatite grave com 99% do corpo em lesão, ele foi eficaz. (Paciente)

Boa resposta em muitos pacientes com doença moderada a grave. (Profissional de saúde)

(...) Era fácil de usar. (Paciente)

Notei melhora do controle da doença dermatite atópica grave, redução do escore de sintomas significativamente. O uso semanal colabora para maior adesão e trouxe qualidade de vida. O custo acessível do medicamento facilita sua prescrição. (Profissional de saúde)

Melhora nas lesões e qualidade de vida. (Paciente)

Efeitos negativos e dificuldades

A falta de medicamentos genéricos, os eventos adversos, a demora em surtir efeito e os exames e o acompanhamento médico para monitoramento foram as principais dificuldades apontadas pelos participantes.

Na aquisição e falta de genérico. (Paciente)

Ter que fazer exames frequentes era exaustivo. (Paciente)

Os efeitos colaterais a médio e longo prazo, como anemia e alterações na função hepática e assim como risco de imunodepressão, fazem deste medicamento uma jornada mais difícil, e com prazos mais curtos para manutenção. A demora em surtir os efeitos desejados também são um entrave. (Profissional de saúde)

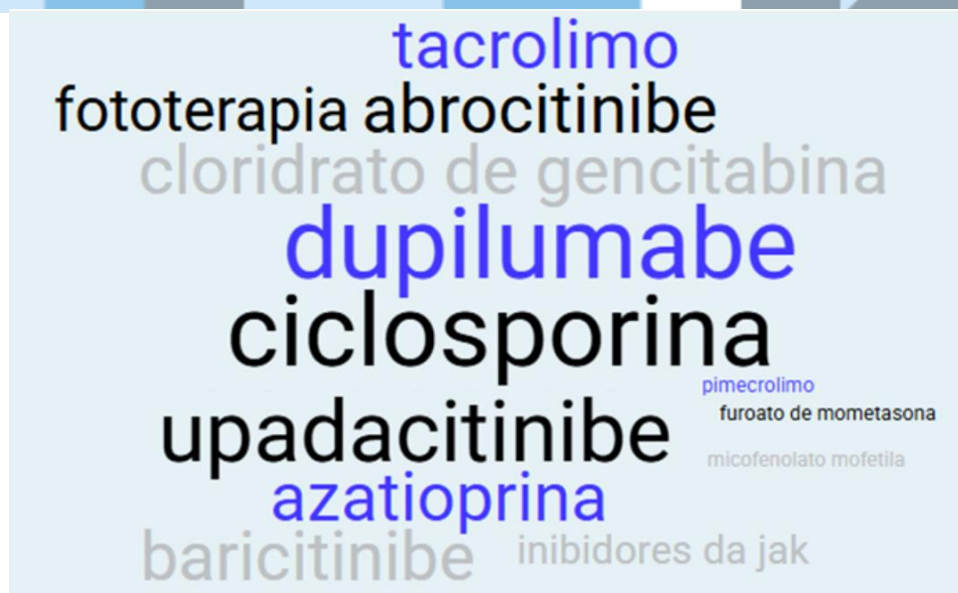
Muita dor de estômago e enjoo ao usar essa medicação. (Paciente)

Alteração de função hepática e necessidade de monitoramento clínico e laboratorial estreito de eventos adversos. (Profissional de saúde)

13.4 Experiência com outras tecnologias

Na **Figura 5**, estão destacadas as outras tecnologias mais mencionadas pelos participantes da CP nº 89/2024: dupilumabe, upadacitinibe, ciclosporina, azatioprina, abrocitinibe, baricitinibe, tacrolimo, pimecrolimo, fototerapia, furoato de mometasona, inibidores da JAK, micofenolato mofetila.

Figura 5. Tecnologias citadas na Consulta Pública nº 89/2024.



Fonte: Consulta Pública nº 89/2024, Conitec.


Dos segmentos de participantes que relataram experiência de uso de outras tecnologias, o mais recorrente foi o de pacientes (27%, n=10), seguido pelo de profissionais de saúde (51,4%, n=19). Alguns participantes relataram não ter experiência com outras tecnologias (13,5%, n=5). Os principais efeitos negativos citados pelos respondentes foram os eventos adversos, o alto custo, a dificuldade de acesso e a falha no controle da doença.

Vasculite com dupilumabe. Upacitinibe, herpes zoster. Ciclosporina aumenta a pressão arterial. (Profissional de saúde)

Anorexia, letargia, hirsutismo, tremores, parestesias, hipertrofia gengival e distúrbios gastrintestinais, sem efeito depressor da medula óssea associado, além do efeito rebote com a retirada da medicação. Corticosteroides sistêmicos- além dos efeitos adversos causados pelo uso prolongado dos corticosteroides sistêmicos, temos que considerar o fenômeno de rebote, ou seja, o agravamento acentuado da doença após a descontinuação da terapia, sendo assim, são recomendados para terapia de curto prazo como medicamento de resgate rápido, ou servem de medicação de transição para a introdução de outras terapias. Baricitinibe, Upadacitinibe e abrocitinibe - aumento da incidência de herpes oral, herpes-zóster e eczema herpético. Dupilumabe - conjuntivite (superior a 30%), na maioria dos casos de grau leve ou moderado, sem haver necessidade de suspensão do tratamento, e facilmente manejável com colírios anti-inflamatórios tópicos. (Profissional de saúde)

Inúmeros efeitos colaterais que me deixaram incapacitada de realizar atividades domésticas e profissionais. (Paciente)

Apenas o corticoide que contém na fuorato de mometasona que tem efeito colateral no futuro, mas ela contém menos. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)



Corticosteroides tópicos - estrias e infecção cutânea; inibidores da calcineurina - ardência local; ciclosporina - alteração da função renal; upadacitinibe - dislipidemia e alteração de função hepática, dupilumabe e abrocitinibe - nenhum evento adverso limitante da manutenção da terapia. (Profissional de saúde)

Foram citadas, também, dificuldades relacionadas a custo e ao acesso, além de falha no controle da doença.

Falha no controle da doença em alguns pacientes, com evolução muito grave. Os casos de maior gravidade e custo social e pessoal da doença são mais vistos em adultos jovens. Há uma interrelação com perfil psicológico alterado com necessidade de medicamentos psicotrópicos, fazendo um ciclo vicioso entre a Dermatite atópica e doença psiquiátrica. (Profissional de saúde)

Custo dos fármacos, dificuldade de acesso, alguns pacientes com eventos adversos sistêmicos com o uso da ciclosporina, eventos adversos da corticoterapia tópica e sistêmica por tempo prolongado. Falta de acesso aos hidratantes, que são a base do tratamento da dermatite atópica. (Profissional de saúde)

Taquifilaxia por corticoides, alto custo de tacrolimo, prejudicando adesão. (Profissional de saúde)

Os participantes relataram, como efeitos positivos em relação a outras tecnologias utilizadas, o controle da doença em diferentes perspectivas, seja no controle ou estabilização da doença, seja na redução da sintomatologia, aportando qualidade de vida aos pacientes. Houve referência a maior segurança e a maior efetividade de outros medicamentos em relação ao metotrexato.

Dupilumabe melhorou muito minha dermatite atópica. upadacitinibe melhorou a pele e diminuiu lesões. (Paciente)

Estabilização do quadro clínico e controle da doença em mais de 90% dos pacientes, principalmente crianças. (Profissional da saúde)

Os inibidores de JAK e o dupilumabe são mais seguros e apresentam melhor resultado que os imunossuppressores metotrexato e ciclosporina. Ciclosporina apresenta melhor controle da doença, porém com mais efeitos colaterais. (Profissional de saúde)

Controle da doença, diminuir lesões e coceira, trouxe a qualidade de vida para o paciente. (Cuidador ou responsável)

Todos os medicamentos são eficazes e têm seu lugar.... Mas, como eficiência, o dupilumabe tem uma melhor performance, seguido pelos inibidores da Jak e, por último, da ciclosporina. Mas esses todos são adjuvantes ao tratamento tópico (hidratação e medicamentos tópicos). (Profissional de saúde)

13.5 Contribuições para os tópicos evidências científicas e estudos econômicos

Algumas contribuições foram recebidas e estavam relacionadas a aspectos técnicos-científicos, em especial

àquelas realizadas nos campos de “evidências clínicas” e “estudos econômicos”. Entre os pontos discutidos por essas contribuições, estão:

- Medicação *off-label*, mas amplamente utilizada na prática clínica;
- Particularidades do medicamento, incluindo indicações, contraindicações e monitoramento;
- Alternativa de tratamento para melhorar o quadro clínico e qualidade de vida;


Foram enviados 11 anexos como contribuições nessa consulta pública. Dentre eles, foram enviadas cinco publicações, sendo que duas dessas publicações foram enviadas por dois participantes distintos. As publicações estão descritas no **Quadro 13**.


Quadro 13. Publicações enviadas, por anexo, na Consulta Pública

Publicações enviadas	Comentários
Peter A Lio, Mercedes E Gonzalez. Management of severe, refractory atopic dermatitis (eczema) in children.	Revisão sobre tratamento em crianças com dermatite atópica grave. Tipo de estudo não considerado na síntese de evidências. No entanto, apresenta informações alinhadas ao relatório preliminar, mencionando que o metotrexato é uma opção de tratamento para crianças com dermatite atópica grave em que o tratamento com ciclosporina é contraindicado ou não tolerado.
Flohr C, Rosala-Hallas A, Jones AP, Beattie P, Baron S, Browne F, et al. Efficacy and safety of ciclosporin versus methotrexate in the treatment of severe atopic dermatitis in children and young people (TREAT): a multicentre parallel group assessor-blinded clinical trial. Br J Dermatol. 2023;189(6):674-84.	Ensaio clínico randomizado considerado no relatório preliminar.
Orfali RL, Lorenzini D, Bressan A, Tanaka AA, Cerqueira AMM, Hirayama AS, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis -- - Brazilian Society of Dermatology: an update on phototherapy and systemic therapy using e-Delphi technique. An Bras Dermatol. 2023;98:815---37.	Documento de consenso sobre o manejo da dermatite atópica. Publicação consultada e referenciada no relatório preliminar.

Além das publicações, outros anexos foram enviados:


- Um representante da Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. enviou documento abordando aspectos da condição e da tecnologia. Além disso, alguns comentários foram realizados, entre eles:

- 
- a) As necessidades não atendidas - *“Recentemente a Conitec recomendou a incorporação do dupilumabe para crianças e o upadacitinibe para adolescentes com dermatite grave. Apesar dos significativos avanços, uma parcela importante dos pacientes com DA, sobretudo adultos com as formas mais graves da doença, dispõe apenas da ciclosporina como alternativa terapêutica, que é um medicamento bastante limitado para tratamento de manutenção, sobretudo pelo seu perfil de eventos adversos e pela necessidade de monitoramento laboratorial frequente.”*
- b) Sobre o metotrexato – *“embora o metotrexato (MTX) não tenha indicação em bula para o tratamento da dermatite atópica, é amplamente utilizado na prática clínica e mencionado em diretrizes nacionais e internacionais. Sua inclusão no arsenal terapêutico do SUS representa um benefício adicional, ampliando as opções disponíveis para médicos e pacientes, possibilitando o acesso a um segundo imunossupressor sistêmico, que é particularmente relevante diante das limitações do uso prolongado da ciclosporina”*
- c) Uso de imunossupressores (metotrexato e ciclosporina) – *“Salientamos também, que apesar do metotrexato usualmente ser mais bem tolerado do que a ciclosporina, trata-se de um medicamento imunossupressor, possuindo eventos adversos potencialmente graves, demandando acompanhamento clínico frequente. Em linha com essa afirmação, diretrizes de tratamento da DA ressaltam a necessidade de acompanhamento rigoroso para monitorar potenciais efeitos colaterais... Nesse contexto, reforçamos que o metotrexato (assim como a ciclosporina) deva ser utilizado no componente especializado na linha de cuidado da DA, sendo atendido preferencialmente em centros de referência, com acesso a monitoramento clínico-laboratorial adequado. Apesar desse aspecto ser relevante para todos os pacientes com DA, ele é crítico em extremos de idades, como crianças e idosos, que – além de consistirem em populações mais vulneráveis – são mais suscetíveis a complicações relacionadas ao uso desses medicamentos. Assim, sugerimos que sejam feitas considerações especiais para essas populações no relatório de recomendação – não de forma a limitar o seu uso – mas de garantir maior segurança com seu uso e rápida ação no caso de desenvolvimento de eventos adversos.”*
- d) Protocolo - *“Embora o MTX seja uma opção para o tratamento dos pacientes que necessitam de tratamento com imunossupressor sistêmico, em especial para adultos jovens – que consiste na grande maioria dos pacientes com necessidade de tratamento sistêmico para DA –, é fundamental que seu uso seja individualizado e acompanhado por uma equipe multidisciplinar, garantindo a segurança e a eficácia do tratamento. Além disso, é imprescindível que o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) estabeleça critérios bem definidos para o uso dos*



imunossupressores, assim como critérios de resposta e casos em que o tratamento com imunossupressores deve ser interrompido ou contraindicado, em especial em populações com maior risco de desenvolvimento de complicações, como crianças, idosos e indivíduos com comorbidades. Essas medidas são essenciais para preservar a segurança dos pacientes, possibilitando a individualização do tratamento.”


- Representante da associação Crônicos do Dia a Dia expressou acreditar que a adoção do metotrexato é essencial para ampliar as opções terapêuticas disponíveis.
 - a) Comentou que *“A recomendação da Conitec para a incorporação do metotrexato ao Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento de pacientes com dermatite atópica moderada a grave é um avanço significativo na oferta de opções terapêuticas para essa condição crônica.”*
 - b) Complementou *“Relatos de pacientes que utilizaram o metotrexato indicam que, apesar de alguns efeitos adversos, muitos experimentaram melhorias significativas em seus sintomas. A inclusão do metotrexato no arsenal terapêutico do SUS permitirá que médicos e pacientes tenham mais opções para o manejo da dermatite atópica, promovendo um tratamento mais personalizado e eficaz.”*
- Profissional de saúde enviou um documento contendo informações e considerações sobre tratamento com imunossupressores (metotrexato):
 - a) Destacou que imunossupressão sistêmica é um recurso utilizado no tratamento da dermatite atópica grave refratária à terapêutica habitual;
 - b) Ressaltou a necessidade de conhecer indicações, contraindicações, eventos adversos antes de iniciar a terapia com imunossupressores;
 - c) Considerou que a população elegível para o uso da medicação seria os indivíduos com a forma grave da condição e dessa forma acredita que o impacto orçamentário está superestimado. Também considerou os estudos utilizados para estimar a prevalência da condição inadequados. *“Além disso, os estudos utilizados como referência para a estimativa da prevalência de DA grave e moderada em adultos e que foram a base para o cálculo da população elegível são inadequados, pois não são estudos de prevalência. O estudo de Arruda et al teve por objetivo descrever as características clínicas, imunológicas e o perfil de terapia em uso de adultos acompanhados em um centro de referência. O estudo é útil para a estimativa do percentual de uso do MTX. O estudo de Onfali et al também foi conduzido em um centro de referência de hospital universitário e teve como objetivo descrever o curso clínico e características epidemiológicas, tendo incluído apenas*



80 pacientes. Infelizmente, existem limitações na estimativa da prevalência de DA grave em adultos no Brasil, mas considerando estudo de prevalência da DA em adultos realizado através de inquérito por entrevista telefônica, envolvendo 88 municípios brasileiros, abrangendo 6.610 residência (15.130 habitantes), foi estimada a prevalência de DA grave em 12% e DA moderada em 34%. (Miot et al, JEAVD 2023; 37:e999-e1001)”

A respeito da população elegível, foi considerado tanto pacientes com dermatite atópica moderada quanto grave, uma vez que alguns ensaios clínicos incluíram pacientes com as duas gravidades e diretrizes/documentos de consenso recomendam a tecnologia como opção de tratamento sistêmico para ambas. Em relação aos dados utilizados para estimar a população com dermatite atópica moderada a grave na população pediátrica, foi baseado em um estudo transversal internacional (Silverberg JI, et al., 2021). Enquanto para a população adulta, foi considerado um estudo realizado com especialistas brasileiros (Mesquita K., et al., 2019).

- d) Destacou que *“a incorporação do metotrexato irá ampliar o arsenal terapêutico da dermatite atópica, beneficiando adultos com dermatite atópica grave, com indicação para terapia sistêmica e contraindicação ou efeito adverso com o uso da ciclosporina. A população pediátrica tem como opções mais efetivas e seguras o dupilumabe (6 meses a 11 anos) e o upadacitinibe (12 a 17 anos), recentemente incorporados no SUS”*.
- Profissional de saúde contribuiu com informações sobre a condição; reforçou o impacto na qualidade de vida; mencionou documento de consenso da Sociedade Brasileiro, no qual há recomendação do uso do metotrexato como primeira linha nas formas graves da condição. Por fim manifestou concordância com a recomendação favorável à incorporação, tanto para uso via oral como parenteral.
 - Representante da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – Coordenadoria de Assistência Farmacêutica - Grupo de Farmacologia (GF)/Centro de Análise e Padronização de Medicamento (CAPM) mencionou o metotrexato como medicamento moderadamente eficaz, relativamente seguro e bem tolerado no tratamento da dermatite atópica moderada a grave. Ressaltou ainda que atualmente a única medicação sistêmica disponível no SUS é a ciclosporina, o que não supre a demanda terapêutica. Além de contribuições com informações sobre a medicação.
 - Representante da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) demonstrou sua concordância com a recomendação favorável à incorporação do metotrexato para o tratamento da dermatite atópica. Ressaltou aspectos da doença, o impacto da condição na qualidade de vida dos pacientes e que



apesar de limitações de evidências e uso *off label*, o metotrexato é amplamente utilizado na prática clínica, inclusive recomendado no documento de consenso brasileiro de dermatite atópica da SBD.

13.6 Considerações finais

Na consulta pública, os participantes destacaram, principalmente, a possibilidade de contar com mais opções terapêuticas, a efetividade e a segurança do metotrexato para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave. Quanto às dificuldades da tecnologia em avaliação, foram destacados os eventos adversos, a demora em produzir efeitos positivos e o aumento da necessidade de realizar exames e controles médicos.

Aqueles que usaram a tecnologia em questão destacaram, como principais argumentos para a incorporação da tecnologia, o baixo custo, a possibilidade de contar com mais opções terapêuticas, a efetividade e a segurança. Os eventos adversos foram mencionados como dificuldades.

Em relação a outras tecnologias, os efeitos negativos mais relatados foram: eventos adversos, alto custo dos medicamentos, dificuldade de acesso e pouco controle da doença. Os principais efeitos positivos citados foram controle da doença e redução dos sintomas, associados à melhora na qualidade de vida dos pacientes.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL


Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 137ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 12 de fevereiro de 2025, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do metotrexato para o tratamento de pacientes com dermatite atópica moderada a grave. Os membros do comitê consideraram que o metotrexato apresentou perfil de eficácia e segurança semelhante a ciclosporina, e que, apesar de *off label*, é amplamente utilizado na prática clínica e constitui uma alternativa terapêutica no tratamento da dermatite atópica, havendo potencial de economia para o Sistema Único de Saúde. Foi assinado o registro de deliberação nº 965/2025.

15. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 17, DE 12 DE MAIO DE 2025

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o metotrexato para pacientes com dermatite atópica moderada a grave, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.141703/2024-01.



A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICOINDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro 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, o metotrexato para pacientes com dermatite atópica moderada a grave, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, 21 de dezembro de 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.

FERNANDA DE NEGRI

REFERÊNCIAS

1. Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2023 Jun 7. (NICE Clinical Guidelines, No. 57.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571009/>.
2. Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyarom R, Chunharas A, Chantaphakul H, Aunhachoke K, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2021;39(3):145-55.
3. Li H, Zhang Z, Zhang H, Guo Y, Yao Z. Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(3):324-38.
4. Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyarom R, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2021.
5. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):590-8.
6. Bylund S, Lb K, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta dermato-venereologica*. 2020;100(12):adv00160-adv.
7. Laughter MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, Arents BWM, Karimkhani C, Langan SM, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990–2017. *British Journal of Dermatology*. 2021;184(2):304-9.
8. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, Simpson EL, Weidinger S, Mina-Osorio P, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2021;126(4):417-28.e2.
9. Arruda LK, Yang AC, Aoki V, Criado RF, 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.
10. 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 (1992)*. 2013;59(3):270-5.
11. Li H, Zhang Z, Zhang H, Guo Y, Yao Z. Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2021;61(3):324-38.
12. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR. Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018;120(1):10-22.e2.
13. National Institute for H, Care E. Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE. 2007.
14. Mallo J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. *Allergologia et Immunopathologia*. 2013;41(2):73-85.
15. Excellence N-TNifHaC. Clinical Guidance: Atopic eczema in children management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12years. 2007.
16. 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. *Arquivos de asma, alergia e imunologia*. 2017;1(2).
17. Silverberg JI. Atopic dermatitis treatment: Current state of the art and emerging therapies. *Allergy and asthma proceedings*. 2017;38(4):243-9.
18. Orfali RL, Lorenzini D, Bressan A, Tanaka AA, Cerqueira AMM, Hirayama ADS, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis – Brazilian Society of Dermatology: an update on phototherapy and systemic therapy using e-Delphi technique. *An Bras Dermatol*. 2023;98(6):814-36.
19. Saúde Md. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas Dermatite atópica. 2023.
20. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria conjunta SAES/SECTICS nº 34, de 20 de dezembro de 2023 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dermatite Atópica; 2023.
21. Samorano LP, Manfrere KCG, Pereira NV, Takaoka R, Valente NYS, Sotto MN, et al. Methotrexate for refractory adult atopic dermatitis leads to alterations in cutaneous IL-31 and IL-31RA expression. *An Bras Dermatol*. 2024;99:72–9.
22. Diniz AF, Bruscky DMV, Falcão ACAM, Melo ACCDB, Peixoto DM, Sarinho ESC. Metotrexato em crianças e

adolescentes com dermatite atópica: série de casos. Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(4):458-63.

23. Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A, Bercovitch L, Cohen DE, Darr JM, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with phototherapy and systemic therapies. J Am Acad Dermatol. 2024;90(2):e43-e56.
24. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36(9):1409-31.
25. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Metotrexato [Bula]. Acesso em: 1 de Julho de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=metotrexato>.
26. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Listas de preços de medicamentos - CMED. Acesso em: 02/08/2024. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
27. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Banco de Preços em Saúde (BPS). Acesso em: 02/08/2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos>.
28. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016;5(1):210.
29. 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.
30. Goujon C, Viguier M, Staumont-Salle 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):562-9 e3.
31. Flohr C, Rosala-Hallas A, Jones AP, Beattie P, Baron S, Browne F, et al. Efficacy and safety of ciclosporin versus methotrexate in the treatment of severe atopic dermatitis in children and young people (TREAT): a multicentre parallel group assessor-blinded clinical trial. Br J Dermatol. 2023;189(6):674-84.
32. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011;343:d5928.
33. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE Handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October; 2013. Disponível em: <https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html>.
34. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde – 2ª edição – Brasília: Ministério da Saúde, 2014; 132 p. .
35. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. Health Utility Scores of Atopic Dermatitis in US Adults. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(4):1246-52 e1.
36. Wollenberg A, Szepietowski J, Taieb A, Ring J. Corrigendum: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(7):1436.
37. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ciclosporina [Bula]. Acesso em: 9 de setembro de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=ciclosporina>.
38. Ali FM, Kay R, Finlay AY, Piguet V, Kupfer J, Dalgard F, et al. Mapping of the DLQI scores to EQ-5D utility values using ordinal logistic regression. Qual Life Res. 2017;26(11):3025-34.
39. Caron AGM, Bloem M, El Khattabi H, de Waal AC, van Huizen AM, Denswil NP, et al. The wide variety of methotrexate dosing regimens for the treatment of atopic dermatitis: a systematic review. J Dermatolog Treat. 2024;35(1):2292962.
40. Sistema IBGE de Recuperação Automática (SIDRA). Tabela 2645 - Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>.
41. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação: 2000-2070. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>.
42. 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/>. Acesso em: 26 de fevereiro de 2024.
43. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação: 2000-2070. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>. Acesso em: 26 de fevereiro de 2024.
44. Mesquita K, Colombini M, Duarte G, Ferreira SB, Yang A, Mallozi M, 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(2):153-60. DOI: 10.21115/JBES.v11.n2.p153-60.
45. 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. 2021;126(4):417-28 e2.
46. Página inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. [Available from: <https://clinicaltrials.gov/search?term=Parkinson%E2%80%99s%20Disease%20Dementia&aggFilters=phase:4%203,status:act%20com%20not%20rec>.
47. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
48. Página inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
49. Página inicial do FDA – Food & Drug Administration [Available from: www.fda.gov.
50. Página inicial da Anvisa - Anvisa [Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
51. Lilly. Updates on OLUMIANT® (baricitinib) Phase 3 lupus program and FDA review for atopic dermatitis 2022 [Available from: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/updates-olumiantr-baricitinib-phase-3-lupus-program-and-fda>.
52. Página inicial do NICE – National Institute for Health and Care Excellence [Available from: <https://www.nice.org.uk>.
53. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Clinical Review Report: Dupilumab (Dupixent): (Sanofi-Aventis Canada Inc.): Indication: Moderate-to-severe atopic dermatitis (AD) 2018 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539235/>.
54. National Institute for Health and Care Excellence - Multiple Technology Appraisal Upadacitinib, abrocitinib and tralokinumab for dermatitis [ID3960] - Committee papers. 2022.
55. Edwards SJ, Karner C, Jhita T, Barton S, Marceniuk G, Yiu ZZN, et al. Abrocitinib, tralokinumab and upadacitinib for treating moderate-to-severe atopic dermatitis. Health Technol Assess. 2024;28(4):1-113.



ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico Científico

Metotrexato para o tratamento de pacientes com dermatite atópica moderada a grave

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação das evidências de eficácia e segurança do medicamento metotrexato para o tratamento de pacientes com dermatite atópica (DA) moderada a grave. Este Parecer Técnico Científico (PTC) foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NUD), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. 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: o uso de metotrexato para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave é eficaz e seguro quando comparado a ciclosporina ou ao placebo?

Título/pergunta: metotrexato para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave

População-alvo: pacientes com DA moderada ou grave

Tecnologia: metotrexato

Comparador: placebo ou ciclosporina

Processo de busca e análise de evidências científicas: foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar todos os estudos que avaliassem a eficácia e segurança do metotrexato em comparação a placebo ou a ciclosporina no tratamento da DA moderada a grave. A busca foi realizada nas bases de dados Medline (via Pubmed), Embase, Cochrane Central e Lilacs (via BVS) no dia 09 de maio de 2023. A pesquisa foi atualizada utilizando a mesma chave no dia 07 de maio de 2024, sendo identificados inicialmente 1329 publicações. Após a exclusão das duplicatas e a elegibilidade por título e resumo, 10 publicações tiveram os textos completos analisados. Foram incluídos três ensaios clínicos randomizados (ECRs).

Síntese das evidências: na avaliação das evidências, não foi possível a condução de uma meta-análise que sintetizasse as informações apresentadas nos estudos, uma vez que avaliaram faixas etárias, esquemas posológicos, duração de intervenção e tempo de seguimento distintos, com os desfechos também sendo reportados em diferentes escalas. Todos resultados a seguir são apresentados considerando a comparação de metotrexato a ciclosporina e para todos os desfechos avaliados, a certeza de evidência foi classificada como baixa. Metotrexato 7,5 mg/semana comparado a ciclosporina 2,5 mg/kg/dia em crianças: El-Khalawany et al. (2013), incluíram 40 pacientes de 8 a 14 anos de idade e compararam o uso de metotrexato (n=20) a ciclosporina (n=20) por 12 semanas, com período de seguimento até a 24ª semana. A eficácia foi avaliada considerando apenas o desfecho SCORAD. A diferença média entre os grupos de tratamento calculada após 12 semanas de intervenção foi de -3,36 (IC 95%: -7,5 a 0,78) e na semana 24 de -5,51 (IC 95%: -12,23 a 1,21), ambos favorecendo metotrexato, mas sem diferenças significativas entre os grupos. Em relação aos eventos adversos (EAs) gerais, foram identificados, ao final das 24 semanas de ensaio clínico, 43 EAs no grupo que recebeu metotrexato e 52 EAs no grupo tratado com ciclosporina. Não ocorreram EAs graves e nenhum EA reportado levou à descontinuação de tratamento. Com os dados apresentados pelo autor, não foi possível calcular outras medidas de efeito. Metotrexato 15 mg/semana comparado a ciclosporina 2,5 mg/kg/dia em adultos: no estudo de Goujon et al. (2018), os 97 participantes foram randomizados para receber metotrexato (n=50) ou ciclosporina (n=47) por 24 semanas. A resposta clínica foi apresentada nas escalas EASI e SCORAD. A diferença média entre os grupos de tratamento em 24 semanas para o desfecho EASI foi de 0,30 (IC 95%: -4,82 a 5,42) e para o desfecho SCORAD foi de -7,30 (IC 95%: -0,28 a 14,88). A qualidade de vida dos participantes foi avaliada por meio do escore DLQI. Para essa variável, a diferença média em 24 semanas foi de 2,70 (IC 95%: -0,13 a 5,53). Quanto à segurança, o risco relativo (RR) para a ocorrência de EAs gerais foi de 1,04 (IC 95%: 0,86 a 1,27), para ocorrência de EAs graves RR = 0,31 (IC95%: 0,01 a 7,52) e para a descontinuação por EAs RR = 5,64 (IC 95%: 0,71 a 45,1). Metotrexato 0,4 mg/kg/semana comparado a ciclosporina 4 mg/kg/dia em crianças e adolescentes: no estudo de Flohr et al. (2023), 103 participantes de 2 a 16 anos de idade foram randomizados para receber metotrexato (n=51) ou ciclosporina (n=52) por 36 semanas, com o período de seguimento estendendo-se até a 60ª semana. Os desfechos de melhora clínica foram apresentados nas escalas EASI e o-SCORAD. A diferença média entre os grupos de tratamento na 36ª semana para o desfecho EASI foi de 0,23 (IC 95%: -4,0 a 4,46) e para o desfecho o-SCORAD foi de 1,64 (IC 95%: -2,16 a 5,44). A qualidade de vida foi avaliada considerando a escala CDLQI. Para essa variável, a diferença média entre os grupos em 60 semanas foi de -1,61 (IC 95%: -4,10 a 0,88). Ao final das 60 semanas, para o desfecho EAs gerais calculou-se RR = 0,98 (IC 95%: 0,88 a 1,09), para ocorrência EAs graves houve RR = 1,40 (IC95%: 0,47 a 4,20) e verificou-se que os pacientes que receberam com metotrexato tinham risco 50% maior de descontinuação decorrente de evento adverso que os tratados com ciclosporina: RR = 1,5 (IC 95%: 0,44 a 5,09). As pequenas diferenças observadas indicam que

o metotrexato pode constituir uma alternativa terapêutica para controle a longo prazo da DA moderada a grave.

Qualidade do conjunto de evidências (GRADE):

Metotrexato 7,5 mg/semana vs ciclosporina 2,5 mg/kg/dia em crianças

Sinais clínicos	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Qualidade de vida	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Eventos adversos gerais	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Eventos adversos graves	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Descontinuação por eventos adversos	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa

Metotrexato 15 mg/semana vs ciclosporina 2,5 mg/kg/dia em adultos

Sinais clínicos	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Qualidade de vida	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Eventos adversos gerais	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Eventos adversos graves	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Descontinuação por eventos adversos	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa

Metotrexato 0,4 mg/kg/semana vs ciclosporina 4 mg/kg/dia em crianças e adolescentes

Sinais clínicos	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Qualidade de vida	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Eventos adversos gerais	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Eventos adversos graves	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Descontinuação por eventos adversos	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> 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 e a segurança do medicamento metotrexato para o tratamento de DA moderada a grave, visando avaliar a possibilidade de sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

No SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) direcionado para o tratamento de DA foi publicado na portaria conjunta SAES/SECTICS nº 34, de 20 de dezembro de 2023 (1). Nesse documento, o tratamento farmacológico indicado para dermatite atópica inclui as seguintes opções terapêuticas: ciclosporina oral (cápsulas de 25 mg, 50 mg e 100 mg; solução oral de 100 mg/mL); dexametasona creme (1mg/g); acetato de hidrocortisona creme (10mg/g – 1%).

Os corticoides tópicos (acetato de hidrocortisona e dexametasona) são utilizados como primeira linha de tratamento da dermatite atópica leve. Podem, também, ser considerados como medicamento de resgate em casos graves (2). A ciclosporina é uma opção terapêutica sistêmica para o tratamento da dermatite atópica refratária ao tratamento tópico convencional ou como primeira linha de tratamento para pacientes com dermatite moderada a grave (3-5). A dose e duração do tratamento com ciclosporina deve considerar gravidade do paciente e outras morbidades (6) e, com o intuito de minimizar potenciais eventos adversos, a menor dose para controle efetivo da doença é recomendada (3).

Considerando a limitação na utilização prolongada de ciclosporina, que tem recomendação para períodos de até 2 anos contínuos, preferencialmente não ultrapassando 8 a 12 meses, a disponibilidade de alternativa terapêutica sistêmica a longo prazo possibilita melhor manejo clínico de uma condição crônica e recidivante, como DA. Nesse contexto, o presente PTC propõe a avaliação da eficácia e segurança do metotrexato para o tratamento de pacientes com DA moderada a grave (7, 8).

5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

5.1 Pergunta de pesquisa

Para nortear o desenvolvimento do PTC no âmbito do SUS, foi utilizada a seguinte pergunta estruturada no **Quadro 1**. Resumidamente, pode ser apresentada como: “O uso do metotrexato para o tratamento de dermatite atópica

moderada a grave é eficaz e seguro quando comparado a ciclosporina ou ao placebo?”.

Quadro 1. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparadores, *outcomes* [desfecho] e delineamento dos estudos

População	Pacientes com dermatite atópica moderada a grave
Intervenção (tecnologia)	Metotrexato
Comparador	Ciclosporina ou placebo
Delineamento de estudo	Ensaio clínico randomizado (ECRs)
Desfechos (outcomes)	<p><u>Desfechos primários:</u></p> <p>(i) Melhora clínica avaliada por escala validada</p> <ul style="list-style-type: none"> • EASI • SCORAD <p>(ii) Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos gerais <p><u>Desfechos secundários:</u></p> <p>(i) Qualidade de vida</p> <ul style="list-style-type: none"> • Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia - DLQI (adultos); CDLQI (crianças e adolescentes); <p>(ii) Prurido</p> <ul style="list-style-type: none"> • Escala de Avaliação Numérica de Pico de Prurido (PP-NRS) <p>(iii) Resultados de segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quaisquer eventos adversos graves • Descontinuação por evento adverso

CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; **DLQI:** Dermatology life Quality Index. **EASI:** Eczema Score and Severity Index. **IDQOL:** Infants' Dermatitis Quality of Life Index; **PP-NRS:** Peak Pruritus Numerical Rating Scale; **SCORAD:** Scoring of Atopic Dermatitis.

5.2 População

5.2.1 Definição

A dermatite atópica, também conhecida como eczema ou eczema atópico, é uma condição crônica e inflamatória da pele que se desenvolve, na maioria dos casos, durante a infância (9). Pode ser caracterizada como dermatite atópica intrínseca, quando não associada à imunoglobulina E (IgE), ou extrínseca, quando associada à IgE (3). Apresenta-se tipicamente como uma doença episódica e de remissão, com crises que podem ocorrer de 2 a 3 meses (9).

A fisiopatologia da dermatite atópica é multifatorial e pode envolver predisposição genética, disfunção da barreira epidérmica, desregulação imunobiológica e anormalidade dos microbiomas da pele e do sistema neuroimune (10). Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da dermatite atópica consistem em histórico familiar e mutação no gene da filagrina, localizado no cromossomo 1q21.3 (10). Essa mutação compromete a barreira epidérmica, que fica mais suscetível a agentes externos. Nesse contexto, fatores ambientais como temperaturas médias mais baixas, maior aquecimento interno, menor umidade relativa e menor índice de UV podem aumentar a prevalência da dermatite atópica (10, 11).

Em relação à sintomatologia, o fenótipo clínico da dermatite atópica costuma variar de acordo com a idade do paciente e a gravidade da doença. O sintoma mais comum é o prurido, normalmente associado a lesões eritematosas e escamosas que podem se manifestar de forma aguda, como vesículas exsudativas ou pápulas eritematosas, subagudas ou crônicas, como placas liquenificadas, escoriadas e levemente pigmentadas (3, 11).

A DA segue um curso crônico e recidivante ao longo de meses a anos. A doença pode ser classificada como leve, moderada ou grave de acordo com aspectos clínicos e psicossociais do paciente. Diversas escalas foram desenvolvidas para avaliação da gravidade da DA, incluindo o *Eczema Area and Severity Index* (EASI), o *Scoring of Atopic Dermatitis* (SCORAD), a *Investigator Global Assessment* (IGA), a *Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis* (vIGA-AD), o *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM) e o *Patient-Oriented SCORAD* (PO-SCORAD), as duas últimas respondidas pelo paciente (9, 12, 13). As principais escalas estão descritas no **Quadro 2**.


Quadro 2. Ferramentas utilizadas para mensuração dos desfechos em estudos que avaliam tratamentos para dermatite atópica

Escala	Descrição	Tipo
EASI	<i>Eczema Area and Severity Index</i> (Índice de Gravidade do Eczema por Área)	Escala utilizada em ensaios clínicos para avaliar a gravidade e extensão da dermatite atópica
SCORAD	<i>Scoring Atopic Dermatitis</i> (Índice de Pontuação da Dermatite Atópica)	Ferramenta usada em pesquisa clínica para padronizar a avaliação da extensão, gravidade e sintomas da dermatite atópica
IGA	<i>Investigator's Global Assessment</i> (Avaliação Global do Investigador)	Escala de 5 pontos que fornece uma avaliação clínica global da dermatite atópica pelo investigador
POEM	<i>Patient -Oriented Eczema Measure</i> (Medida de eczema orientada pelo paciente)	Questionário usado em ensaios clínicos para avaliar os sintomas da doença em crianças e adultos com eczema
Prurido – NRS	<i>Numerical rating score</i> (Escala de avaliação numérica)	Ferramenta utilizada pelo paciente para relato da intensidade da coceira
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i> (Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia)	Questionário usado para avaliar seis diferentes aspectos que podem afetar a qualidade de vida dos pacientes em dermatologia
CDLQI	<i>Children Dermatology Life Quality Index</i> (Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia Infantil)	Questionário autoexplicativo, preenchido pela criança sozinha e/ou com ajuda dos pais ou responsável para medir a qualidade de vida de crianças com doenças de pele
EQ-5D	EuroQol 5-Dimensions	Instrumento genérico de qualidade de vida que tem sido aplicado a uma ampla gama de condições de saúde e tratamentos
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> (Escala Hospitalar de Ansiedade e depressão)	Questionário relatado pelo paciente e desenvolvido para identificar transtornos de ansiedade e depressão em pacientes em instituições médicas não psiquiátricas

Fonte: consultado no relatório de recomendação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (7) de dermatite atópica e adaptado de Fishbein et al. (2020) (13) e Simpson et al. (2020) (12)

5.2.2 Aspectos epidemiológicos

Diferenças na definição da dermatite atópica tornam heterogêneos os resultados de estudos de incidência e

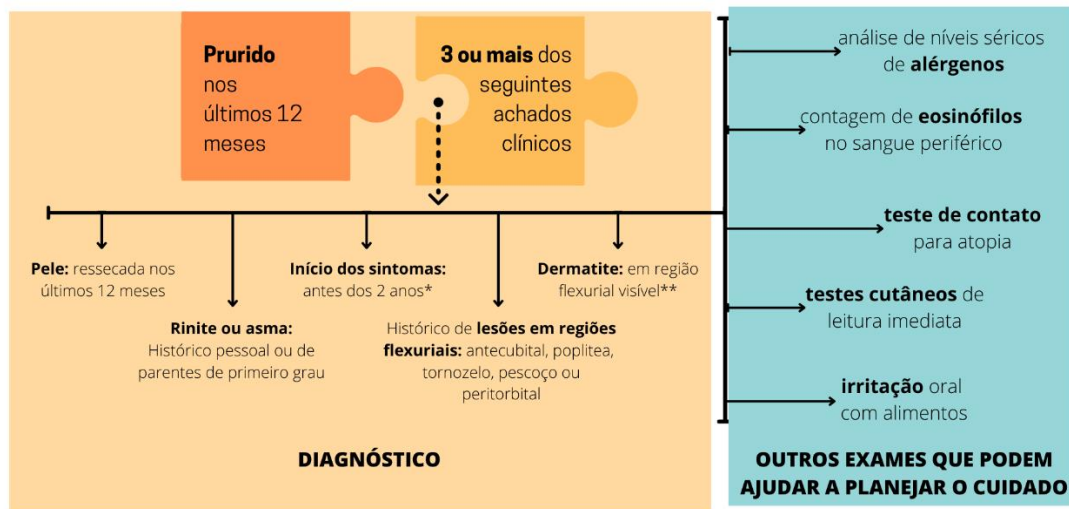


prevalência da doença. Uma revisão sistemática que incluiu estudos epidemiológicos sobre dermatite atópica na Europa, Ásia, América do Norte, América do Sul, África e Austrália, estimou que a prevalência pontual de sintomas de dermatite atópica em crianças e adultos variou de 1,7% a 32,8% e de 1,2% a 9,7%, respectivamente (14). Especificamente no Brasil, em um estudo sobre a carga da dermatite, foi relatada taxa de prevalência foi de 2.664,44 por 100.000 pessoas (Intervalo de Incerteza 95%: 2.563,06 – 2.778,40) (15). Na população pediátrica, o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) estimou prevalência global de dermatite atópica em 12 meses que variou entre 9,8% e 20,1%, em países da América do Norte, América Latina, Europa, Oriente Médio e Eurásia, Turquia, Emirados Árabes Unidos e Ásia Oriental, com a maior prevalência observada no Brasil (20,1%). 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 (16).

Em relação à gravidade, entre crianças e adolescentes, foram observadas proporções de DA 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 (16). Entre pacientes adultos, os dados na literatura são escassos. Estudos brasileiros relatam proporção que variou entre 31% e 48% dos pacientes adultos classificados como tendo DA grave (17, 18). Esses dados, no entanto, provêm de estudos pequenos ou baseados em população hospitalar.

5.2.3 Aspectos diagnósticos

De forma geral, o diagnóstico da dermatite atópica é realizado por meio do quadro clínico apresentado e avaliação de características históricas, morfológicas e da distribuição de lesões de pele (3, 19). A coexistência de outras doenças de pele com sintomas semelhantes aos da dermatite atópica, como psoríase, dermatite seborreica e a dermatite de contato, pode dificultar o correto diagnóstico da doença (20). A avaliação diagnóstica deve considerar o tempo de início e gravidade da doença, resposta a tratamentos anteriores, possíveis fatores desencadeantes, histórico familiar e histórico alimentar (3). Um dos critérios diagnósticos mais utilizados para avaliação da dermatite atópica é o de Hanifin-Rajka que, apesar de abrangente, é muito extenso, o que dificulta sua utilização na prática clínica. Podem ainda ser utilizados testes cutâneos para identificar fatores desencadeantes e potencialmente alergênicos (3, 19). A combinação do diagnóstico clínico com exames laboratoriais para orientar o cuidado do paciente é descrito na **Figura 1**.



*Também considerado antes dos 4 anos
 **Em menores de 4 anos, considerar região malar, fronte e superfície extensora de membros

Figura 1. Diagnóstico e outros exames que podem ajudar no planejamento do cuidado da dermatite atópica.
 Fonte: adaptado de Antunes et al., 2017 (21).

5.2.4 Aspectos prognósticos

O prognóstico para os pacientes com DA 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 (22, 23). 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 (15). 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 (24-28).

Os objetivos do tratamento são redução e alívio de sintomas, prevenção de exacerbações e otimização da prevenção dos riscos terapêuticos, uma vez que não há cura para a DA (3, 10, 11). As estratégias terapêuticas para a prevenção e o tratamento dos sintomas da dermatite atópica podem incluir o uso de produtos emolientes e hidratantes (com misturas de lipídios fisiológicos e contendo ceramida) para combater a alteração da composição lipídica da derme e problemas associados a barreira e, dessa forma, diminuir a entrada de microrganismos (3, 10, 11, 29).

Entre as medidas não farmacológicas para o controle da dermatite atópica estão o apoio psicossocial aos pacientes, assim como prática de banho e limpeza, com o intuito da remoção de escamas, crostas, alérgenos e irritantes, além de diminuir a desidratação epidérmica associada ao banho (3, 9). Em pacientes com prurido difuso e não controlado com terapia tópica, ou quando outras opções de tratamento falharam ou são inadequadas, a fototerapia pode ser uma alternativa terapêutica para pacientes que não estejam em uso de ciclosporina (contraindicado o uso concomitante) (30).

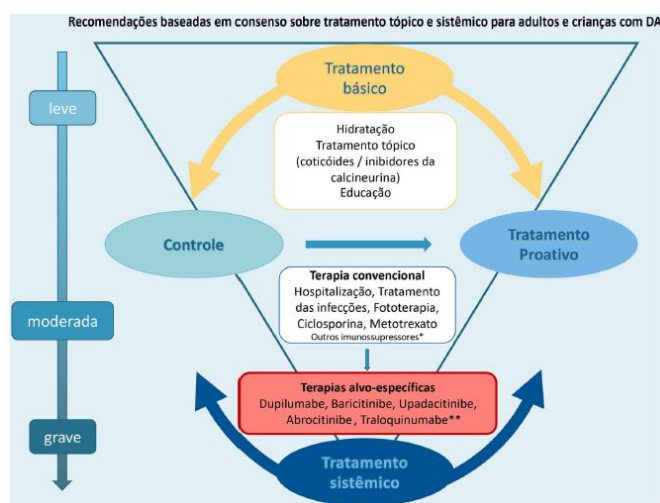
As alternativas farmacológicas variam entre tratamento tópicos e sistêmicos. Os medicamentos tópicos englobam corticoides tópicos, considerados a base do tratamento da dermatite atópica, e inibidores tópicos da calcineurina, como tacrolimo e pimecrolimo, geralmente utilizados como agentes de segunda linha para pacientes com resposta inadequada aos corticoides tópicos (3).

Os corticosteroides tópicos têm efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores, bem como outras ações relevantes para os seus efeitos na pele, incluindo a inibição da proliferação de fibroblastos e da síntese de colágeno e vasoconstrição local (31). Em geral, eles são divididos em categorias de acordo com a sua potência (leve, moderada, potente e muito potente), determinada por um ensaio vasoconstritor que mede o grau e a duração do branqueamento da pele produzido pela aplicação tópica. O efeito clínico de uma preparação tópica de corticosteroide depende da sua potência, da concentração e da formulação (veículo/base) (31).

Os inibidores da calcineurina são, geralmente, utilizados nos surtos para o controle da inflamação na DA, sem comprometer a função imunológica do organismo (8). No Brasil, estão disponíveis dois inibidores de calcineurina de uso tópico: o pimecrolimo e o tacrolimo. Como não apresentam os mesmos efeitos colaterais que a corticoterapia tópica, podem ser utilizados com maior segurança na face, nos genitais e nas áreas próximas a mucosas. Eles, no entanto, não são fármacos de primeira escolha (8).

As opções sistêmicas variam entre anti-histamínicos e imunossupressores – incluindo inibidores de leucotrienos, ciclosporina, azatioprina, micofenolato e metotrexato (19, 32). Quando um paciente com DA não estiver bem controlado com terapias tópicas e sistêmicas convencionais, é indicada a introdução de terapias com imunobiológicos (como dupilumabe) e inibidores da Janus-quinase (como upadacitinibe, baricitinibe ou abrocitinibe) (33). A decisão de mudança na terapia sistêmica deve ser feita com base no cumprimento de metas para o tratamento. As recomendações do consenso brasileiro da SBD em relação às terapias tópicas e sistêmicas para adultos e crianças com DA estão descritas na

Figura 2.






Figura 2. Terapêutica básica e sistêmica da dermatite atópica: panorama das recomendações com base em consenso dos especialistas da SBD para adultos e crianças.

Fonte: Extraído de Orfali et al., 2023 (33).

Notas: *Outros imunossuppressores: azatioprina e micofenolato de mofetila. ** Em análise para aprovação no Brasil

5.3 Intervenção

O metotrexato (ácido 4-amino-10-metil-fólico) é um antimetabólito e análogo do ácido fólico (1). Ele impede a divisão celular, síntese e reparo de DNA/RNA e a síntese de proteínas, suprimindo totalmente a atividade do sistema imunológico; seu mecanismo de ação na dermatite atópica não é totalmente compreendido, entretanto é proposto que ocorra a inibição da via janus quinase (JAK) (2). Trata-se de um imunossupressor tradicionalmente usado para doenças autoimunes e algumas condições neoplásicas, e tem mostrado eficácia em casos de dermatite atópica moderada a grave, que não respondem bem a outras terapias. O metotrexato age inibindo a proliferação celular e a resposta inflamatória, o que pode ajudar a controlar os sintomas da dermatite atópica (34).

O uso desse medicamento pode ser eficaz na redução da gravidade dos sintomas, como prurido e eritema, e na melhora da qualidade de vida dos pacientes. Assim, pode ser considerado um tratamento alternativo para pacientes que não responderam adequadamente a tratamentos tópicos ou sistêmicos. O uso do metotrexato deve ser cuidadosamente monitorado, a dosagem e o regime do tratamento devem ser ajustados individualmente para garantir a segurança e a eficácia do tratamento, minimizando efeitos colaterais, como hepatotoxicidade e mielossupressão. Além disso, é importante o paciente fazer o acompanhamento médico regular e conhecer os riscos e benefícios antes de iniciar o tratamento com metotrexato para dermatite atópica (34, 35). Embora na bula desse medicamento não conste a indicação para dermatite atópica, sua utilização está bem documentada na literatura e prevista em diretrizes da SBD (33), bem como nos *guidelines* das academias americana (36) e europeia (4) de dermatologia.

5.3.1 Aspectos regulatórios

O metotrexato possui aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA) (3, 4). O Miantrax CS[®], produzido pelo Laboratório Pfizer LTDA, é considerado o medicamento referência, entretanto seu registro encontra-se descontinuado e sem comercialização em território nacional desde 2019 (5). No momento estão disponíveis seus similares e genéricos. Esse medicamento é destinado à administração por via oral, intravenosa, intramuscular, intratecal ou infusão intravenosa (37). A bula prevê que seu uso é indicado para pacientes em tratamento oncológicos e em certas patologias não malignas como a psoríase grave (37). Outras informações sobre o metotrexato estão listadas no **Quadro 3**.

Quadro 3. Descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Metotrexato
Nomes comerciais	Fauldmetro®, Hytas®, Tevametho®, Tecnomet®, Metrexato®, Mtx® e Metotrexato.
Apresentação	Comprimido de 2,5mg, solução injetável de 25mg/mL e 100mg/mL
Fabricantes	Libbs Farmacêutica LTDA, Accord Farmacêutica LTDA, TEVA Farmacêutica LTDA, Adium S.A, e Blau Farmacêutica S.A.
Indicação aprovada na Anvisa	Uso adulto e pediátrico. Indicações oncológicas: indicado para o tratamento de tumores sólidos e neoplasias malignas hematológicas (neoplasia trofoblásticas gestacionais – carcinoma uterino, corioadenoma destruens e mola hidatiforme), leucemias linfocíticas agudas, câncer pulmonar de células pequenas, câncer de cabeça e pescoço (carcinoma de células escamosas), câncer de mama, osteossarcoma, tratamento e profilaxia de linfoma ou leucemia meníngea, terapia paliativa de tumores sólidos inoperáveis, linfomas não-Hodgkin e linfoma de Burkitt. Indicações não oncológicas: psoríase grave.
Indicação proposta	Tratamento da dermatite atópica moderada a grave.
Posologia e Forma de Administração	Indicações em oncologia: é habitualmente baseada na área de superfície corpórea (m ²) do paciente ou peso corpóreo (kg). Se o paciente for obeso ou tiver retenção hídrica grave, a dosagem deve ser baseada no peso corpóreo ideal estimado. A faixa de dose terapêutica para indicações oncológicas é muito ampla, sendo que a dose, as vias intravenosas (injeção em bolus ou infusão), intramuscular, intratecal e esquemas de administração variam de acordo com a neoplasia que está sendo tratada. De modo geral, as doses devem ser reduzidas em função de deficiências hematológicas e insuficiência renal ou hepática. Doses elevadas (superiores a 100mg) geralmente são administradas através de infusão intravenosa lenta, durante períodos que não devem exceder a 24 horas, sendo que parte da dose é injetada inicialmente por via IV rápida. As doses intravenosas variam de 30 a 120 mg/m ² /ciclo em pacientes com função renal normal. Doses tão elevadas quanto 12 – 15 g/m ² devem sempre ser administradas com ácido folínico (folinato de cálcio) com a finalidade de proteger contra a toxicidade excessiva. É necessário ter cuidado extra caso seja necessário a associação com outros fármacos nefrotóxicos. Indicações não oncológicas: é utilizado normalmente em doses baixas, administradas por injeção intramuscular. Psoríase grave: dose única de 10 a 25mg por semana, intramuscular ou intravenoso, até resposta adequada. Recomenda-se a avaliação das funções renal, hepática e hematopoiética antes da terapia. Pacientes do sexo feminino devem ser orientadas a evitar a concepção durante pelo menos oito semanas após o término de tratamento com o metotrexato. Uma vez obtida a resposta clínica desejável, recomenda-se a redução de dose ao mínimo possível e administrada em intervalos maiores. Populações especiais – uso pediátrico e geriátrico: necessário especial cuidado com o cálculo de dose a ser administrada para evitar superdosagens (especialmente em jovens), salientar o intervalo posológico correto (semanal ou diário), principalmente para pacientes idosos com psoríase, pois existem relatos de toxicidades fatais devido a doses incorretas.
Contraindicações	Esse medicamento é contraindicado em casos de: hipersensibilidade ao metotrexato ou quaisquer excipientes da formulação, aleitamento, insuficiência renal grave, insuficiência hepática grave, abuso de álcool, infecções graves, agudas ou crônicas (tuberculose, HIV e outras síndromes de imunodeficiência), úlceras da cavidade oral e doenças ulcerosa gastrointestinal ativa, discrasias sanguíneas pré-existentes (hipoplasia da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia ou anemia significativa, vacinação

	<p>concomitante com vacinas vivas. Formulações de metotrexato e diluentes com conservantes não devem ser usadas em terapias intratecal ou em altas doses.</p> <p>Aplicável apenas para pacientes com psoríases: alcoolismo, doença hepática alcoólica ou outra doença crônica do fígado, síndromes de imunodeficiência e discrasias sanguíneas pré-existentes são contraindicadas.</p> <p>O metotrexato é classificado na categoria X de risco de gravidez, portanto este medicamento não deve ser utilizado por mulher grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.</p>
<p>Cuidados e precauções</p>	<p>Devido à possibilidade de reações tóxicas sérias, que podem ser fatais, o metotrexato deve ser utilizado apenas no tratamento de doenças neoplásicas ou em pacientes com psoríase severa, recalcitrante e incapacitante. O paciente deve ser informado pelo médico sobre os riscos envolvidos e deve estar sob supervisão constante. Para pacientes em tratamento de psoríase, deve ser enfatizado que a dose recomendada é de uso semanal, pois o uso equivocado diário da dose pode conduzir a toxicidade fatal. Foi reportado que o metotrexato pode causar morte fetal e/ou anomalias congênitas, não sendo recomendado para o tratamento de doenças neoplásicas em mulheres em idade fértil. Pode induzir a “síndrome de lise tumoral” em pacientes com rápido crescimento de tumores, necessitando de medidas adequadas de suporte farmacológico para prevenir e evitar esta complicação.</p> <p>Infecção ou estados imunológicos: a terapia com metotrexato possui atividade imunossupressora, que potencialmente pode levar a infecções sérias ou mesmo fatais. Gastrointestinal: se vômito, diarreia ou estomatite resultarem em desidratação, deve-se considerar terapia de apoio e a descontinuação de metotrexato até que ocorra a recuperação. Hepático: pode causar hepatite aguda e hepatotoxicidade crônica (fibrose e cirrose). A toxicidade crônica é potencialmente fatal. Elevações agudas das enzimas hepáticas são vistas com frequência, sendo geralmente transitórias e assintomáticas. Nos pacientes com psoríase, a hepatotoxicidade pareceu ser uma função da dose cumulativa total, sendo aumentada pelo alcoolismo, obesidade, diabetes e idade avançada. Pulmonar: sinais e sintomas pulmonares (tosse seca não produtiva, febre, tosse, dor torácica, dispneia, hipoxemia com infiltrado na radiografia torácica ou pneumonite não especificada) podem ser indicadores de uma lesão que exija a interrupção do tratamento. Pneumonite induzida por metotrexato pode ocorrer em todas as doses; a hemorragia alveolar pulmonar foi relatada em indicações reumatológicas. Neurológicas: há relatos de leucoencefalopatia aguda e crônica após o uso do medicamento, entretanto sabe-se que a descontinuação não resulta sempre na recuperação completa. Dermatológicos: os pacientes devem ser orientados a evitar exposição sem proteção à luz solar devido a possíveis reações de fotossensibilidade. Reações severas na pele (Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) foram reportadas com o uso de doses simples e múltiplas de metotrexato, sendo relatados durante a administração oral, intramuscular, intravenoso e intratecal. As lesões de psoríase podem ser agravadas pela exposição concomitante à radiação ultravioleta. A dermatite por radiação ou queimaduras solares podem ser recorrentes no uso de metotrexato. Há relatos de morte relacionados ao uso de metotrexato no tratamento de psoríase. Por essa razão, esse tratamento deve ser reservado aos casos graves, agressivos e incapacitantes que não tenham respondido adequadamente às formas usuais de terapia e somente quando o diagnóstico for confirmado por biópsia e/ou consulta dermatológica. Renal: pode provocar lesão renal ou insuficiência renal aguda. É recomendada atenção especial à função renal, incluindo hidratação adequada, alcalinização da urina e dosagem sérica do metotrexato. O uso concomitante de inibidores da bomba de próton e a alta dose de metotrexato devem ser evitados em pacientes com comprometimento renal. Imunização: devido a sua característica imunossupressora, pode reduzir a resposta imunológica à vacinação, podendo levar a reações antigênicas graves se vacinas vivas forem administradas concomitantemente. Hematologia: pode suprimir a hematopoiese e provocar anemia, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia e/ou trombocitopenia. No tratamento de doenças neoplásicas, o uso do medicamento deve ser continuado apenas se o provável benefício se sobrepuser ao risco da mielossupressão grave. Na ocorrência de psoríase, deve-se interromper o tratamento imediatamente, se houver uma queda significativa nas contagens de células sanguíneas. Terapia com doses elevadas: a administração de ácido folínico (folinato de cálcio) é obrigatória na terapia de metotrexato em altas doses. Populações especiais – uso pediátrico: necessário</p>

	especial cuidado com o cálculo de dose a ser administrado para evitar superdosagens; nesses casos pode ocorrer neurotoxicidade grave, manifestada como convulsões generalizadas ou focais.
Eventos adversos	A incidência e a gravidade das reações adversas estão relacionadas à dose e à frequência da administração. As reações adversas mais frequentes são: estomatite ulcerativa, leucopenia, náusea, desconforto abdominal, indisposição, fadiga indevida, calafrios, febre, tonturas e resistência reduzida a infecções. As úlceras na mucosa oral são geralmente relatadas como os sinais precoces de intoxicação.
Patente	Esse medicamento não se encontra sob patente. Já existem genéricos e similares disponíveis.

Fonte: Bula do medicamento (37).

5.3.2 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. Preços disponíveis para a tecnologia na Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) e em compras públicas.

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%*	Preço praticado em compras públicas**
Metrexato 2,5mg comprimido – Blister com 24 comprimidos	R\$ 22,92	R\$ 16,49****
Metotrexato 25mg/mL solução injetável – Frasco-ampola com 2mL (50mg) ***	R\$ 10,36	R\$18,82
Metotrexato 25mg/mL solução injetável – Frasco-ampola com 20mL (500mg) ***	R\$103,49	R\$42,00
Metotrexato 100mg/mL solução injetável – Frasco-ampola com 10mL (1g) ***	R\$192,82	-

Fontes: *Tabela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) - acesso em 02/08/2024 (38). **Banco de Preços em Saúde – acesso em 02/08/2024 (39). *** Considerado valor do medicamento genérico disponível - Blau Farmacêutica S.A. **** Considerado o preço médio ponderado das compras públicas registradas no Banco de Preços em Saúde dos últimos 18 meses (valor unitário R\$0,6870) para um blister de 24 comprimidos.

5.3.3 Disponibilidade no SUS

O metotrexato está disponível nas apresentações comprimidos de 2,5mg e solução injetável 25mg/ml no SUS para as seguintes condições: artrite psoriásica, psoríase, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, esclerose sistêmica, espondilite anquilosante, doença de Crohn, dermatomiosite e polimiosite (37).

5.3.4 Disponibilidade na Saúde Suplementar

O único medicamento disponível na Saúde Suplementar é o dupilumabe, destinado ao tratamento sistêmico de pacientes a partir de 6 meses de idade com DA grave, sem resposta adequada a tratamento tópico com corticosteroide



e/ou inibidores de calcineurina por pelo menos 6 meses (37).

5.4 Comparador

Os comparadores definidos para esta síntese foram: placebo ou ciclosporina, alternativa terapêutica sistêmica disponível no SUS.

5.5 Desfechos

Foi realizada consulta à iniciativa *Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials* (COMET), em 01 de junho de 2023. Foram identificados três estudos publicados que avaliaram desfechos para dermatite atópica (33, 40, 41), incluindo o consenso brasileiro da SBD. Os desfechos e principais instrumentos utilizados incluíram: melhora clínica, com base em sinais relatados pelo médico (EASI e SCORAD) ou sintomas relatados pelo paciente (POEM e NRS-11 nas últimas 24h); qualidade de vida - DLQI (adultos), CDLQI (crianças), IDQoL (lactentes) e; eventos adversos.

Com base em uma discussão cuidadosa com especialistas clínicos e metodologistas, foi pré-especificada uma hierarquia dos instrumentos/escalas/ferramentas. Em outras palavras, quando um estudo relata duas ou mais medidas de eficácia (por exemplo, duas ou mais escalas), selecionou-se aquele mais alto na hierarquia. Essa hierarquização das escalas foi validada por especialistas e considerou o EASI - *Eczema Area and Severity Index* como o principal instrumento e o SCORAD - *Scoring Atopic Dermatitis Index* como segundo para avaliação de sinais clínicos. No caso de não haver estudos utilizando especificamente essas escalas, foram considerados os desfechos avaliados por qualquer escala.

5.6 Tipos de estudos

Foram considerados elegíveis para esta síntese apenas ensaios clínicos randomizados (ECRs), devido ao maior rigor metodológico que estabelecem comparações diretas entre as intervenções e os comparadores.

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

Foi realizada uma busca sistemática da literatura sobre o uso do metotrexato no tratamento da DA moderada ou grave.

6.1 Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO definida, foi realizada uma busca no dia 09 de maio de 2023 nas bases de dados: MEDLINE (via Pubmed), Embase (via Elsevier), Lilacs (via BVS) e Cochrane Central. A busca foi atualizada no dia 07 de maio de 2024 utilizando as mesmas chaves de pesquisa, e foram incluídas as referências publicadas desde a busca anterior. O **Quadro 5** detalha as estratégias de buscas utilizadas em cada base de dados e a quantidade de referências resgatadas nas buscas realizadas em 2023 e 2024.

Quadro 5. Estratégia de busca em cada base de dados e quantidade de referências resgatadas

Base de dados	Termos de busca	Quantidade de referências resgatadas em 2023	Quantidade de referências adicionais resgatadas em 2024
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 ("Methotrexate"[Mesh] OR (Amethopterin) OR (Methotrexate, (D)-Isomer) OR (Methotrexate, (DL)-Isomer) OR (Mexate) OR (Methotrexate Sodium) OR (Sodium, Methotrexate) OR (Methotrexate, Sodium Salt) OR (Methotrexate, Disodium Salt) OR (Methotrexate Hydrate) OR (Hydrate, Methotrexate) OR (Methotrexate, Dicesium Salt) OR (Dicesium Salt Methotrexate))	280	41
Embase	('methotrexate'/exp OR '2 [4 [[(2, 4 diamino 6 pteridinyl) methyl] (methyl) amino] benzamido] pentanedioic acid' OR '2 [4 [[(2, 4 diaminopteridin 6 yl) methyl] (methyl) amino] benzamido] pentanedioic acid' OR '2 [[4 [[(2, 4 diamino 6 pteridinyl) methyl] (methyl) amino] benzoyl] amino] pentanedioic acid' OR '2 [[4 [[(2, 4 diamino 6 pteridinyl) methyl] (methyl) amino] phenyl] formamido] pentanedioic acid' OR '2 [[4 [[(2, 4 diaminopteridin 6 yl) methyl] (methyl) amino] benzoyl] amino] pentanedioic acid' OR '2 [[4 [[(2, 4 diaminopteridin 6 yl) methyl] (methyl) amino] phenyl] formamido] pentanedioic acid' OR '4 amino 10 methylfolic acid' OR '4 amino 10 methylpteroylglutamic acid' OR '4 amino n10 methylpteroylglutamic acid' OR 'a methopterin' OR 'abitextrate' OR 'abitrexate' OR 'adx 2191' OR 'adx2191' OR 'amethopterin' OR 'amethopterin' OR 'amethopterin' OR 'antifolan' OR 'biotrexate' OR 'brimexate' OR 'canceren' OR 'cl 14377' OR 'cl14377' OR 'emt 25299' OR 'emt25299' OR 'emtexate' OR 'emthexat' OR 'emthexate' OR 'emtrexate' OR 'enthexate' OR 'farmitrexat' OR 'farmitrexate' OR 'farmotrex' OR 'folex' OR 'folex pfs' OR 'ifamet' OR 'imeth' OR 'intradose mtx' OR 'jylamvo' OR 'lantarel' OR 'ledertrexate' OR 'lumexon' OR 'maxtrex' OR 'metatrexan' OR 'metex' OR 'methoblastin' OR 'methohexate' OR 'methotrate' OR 'methotrexat' OR 'methotrexat ebewe' OR 'methotrexate lpf' OR 'methotrexate preservative free' OR 'methotrexate sodium' OR 'methotrexate sodium preservative free' OR 'methotrexate-ldc' OR 'methotrexato' OR 'methotrexate' OR 'methotrexate' OR 'methylaminopterin' OR 'methylaminopterin' OR 'metecil' OR 'metoject' OR 'metoject pen' OR 'methotrexate' OR 'methotrexate sodium' OR 'metotrexat' OR 'metotrexate' OR 'metotrexin' OR 'metrex' OR 'metrotex' OR 'mexate' OR 'mexate-aq' OR 'mexate-aq preserved' OR 'mpi 2505' OR 'mpi 5004' OR 'mpi2505' OR 'mpi5004' OR 'mtx' OR 'n [4 [(2, 4 diamino 6 pteridylmethyl) methylamino] benzoyl] glutamic acid' OR 'neotrexate' OR 'nordimet' OR 'novatrex' OR 'nsc 740' OR 'nsc740' OR 'otrexup' OR 'otrexup pfs' OR 'r 9985' OR 'r9985' OR 'rasuvo' OR 'reditrex' OR 'reumatrex' OR 'rheumatrex' OR 'rheumatrex dose pack' OR 'sodium methotrexate' OR 'texate' OR 'texate-t' OR 'texorate' OR 'tremetex' OR 'trexall' OR 'trexeron' OR 'wr 19039' OR 'wr19039' OR 'xaken' OR 'xatmep' OR 'zexate' OR 'zlatal' OR 'methotrexate') AND ('atopic dermatitis'/exp OR atopic) AND	817	122

	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 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)		
Lilacs	((("dermatite" or "dermatitis" or "dermatite atópica" or "eczema atópico" or "eczema infantil" or "neurodermite atópica" or "neurodermite disseminada" or "dermatitis, atopic" or "dermatitis atópica" or "eczema" or "dermatite eczematosa" or "eccema")) and (("metotrexato" or "methotrexate" or "metotrexato" or "amethopterin")))	31	2
Cochrane CENTRAL	#1 MeSH descriptor: [Dermatitis] explode all trees #2 Dermatitis #3 MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees #4 Methotrexate Sodium #5 Methotrexate, Sodium Salt #6 Sodium, Methotrexate #7 Methotrexate, Disodium Salt #8 Dicesium Salt Methotrexate #9 Methotrexate, Dicesium Salt #10 Hydrate, Methotrexate #11 Methotrexate Hydrate #12 Amethopterin #13 Mexate #14 - #1 OR #2 #15 - #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 #16 - #14 AND #15	32	4

6.2 Seleção de estudos

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira consistiu na avaliação de título e resumo de cada registro, utilizando o aplicativo da web Rayyan QCRI® (42), enquanto, na segunda, realizou-se a leitura de texto completo. As divergências durante o processo foram discutidas até consenso entre os pesquisadores ou, se necessário, resolvidas com a participação de um terceiro. Os critérios para a seleção estão indicados a seguir:

- **Crítérios de inclusão**

- (a) Tipos de participante: pacientes com dermatite atópica moderada ou grave;
- (b) Intervenção: metotrexato oral ou injetável;
- (c) Comparador: placebo ou ciclosporina;
- (d) Tipos de estudos: ensaios clínicos randomizados;
- (e) Desfechos: Melhora clínica (EASI; SCORAD); Qualidade de vida (DLQI; CDQLI; IDQoL); Prurido (PP-NRS); Segurança (Eventos adversos gerais; Eventos adversos graves, Descontinuação por evento adverso);
- (f) Idioma: foram mantidos apenas estudos publicados em inglês, português ou espanhol.

○ Critérios de exclusão

Foram pré-estabelecidos os seguintes critérios de exclusão para esta síntese:

- (a) Revisões da literatura, diretrizes, protocolos, editoriais, cartas ao editor, opiniões, comentários;
- (b) Estudos redigidos em idiomas diferentes do português, espanhol e inglês;
- (c) Publicações que não estão de acordo com a pergunta de pesquisa (intervenção, comparador e desfecho).

Seguindo o processo de elegibilidade e os critérios de inclusão pré-estabelecidos foram identificados inicialmente 1329 registros. Após a exclusão das duplicatas (n = 69) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 10 registros foram selecionados para leitura do texto completo. Após a etapa de leitura do texto completo, foram incluídos três estudos.

A **Figura 3**, adaptada do modelo de fluxograma disponibilizado pela plataforma PRISMA (43), esquematiza o processo de seleção das evidências científicas deste PTC e o **Quadro 6** apresenta as razões para exclusão dos registros avaliados na segunda etapa da elegibilidade.

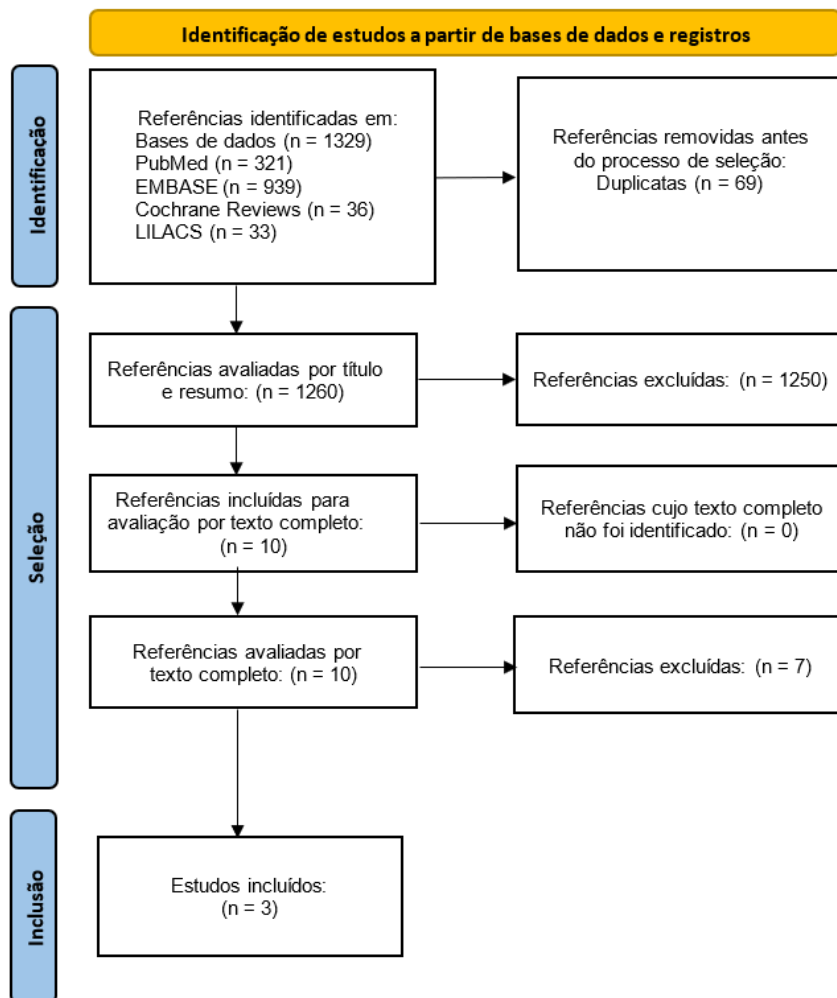


Figura 3. Fluxograma da seleção de estudos

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

Comparador
Gerbens et al. Methotrexate versus azathioprine in severe atopic dermatitis: A 5-year follow up study of a randomised controlled trial. 2017
Patel et al. Response to a randomized trial of methotrexate vs. azathioprine for severe atopic eczema: A critical appraisal. 2012
Roekevisch et al. Methotrexate and azathioprine in severe atopic dermatitis: A randomized controlled trial and open-label extension study. 2018
Schram et al. Methotrexate versus azathioprine in severe atopic dermatitis. 2012
Schram et al. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. 2011
Desfechos
Ghosh et al. Efficacy and safety of low dose Methotrexate in the treatment of chronic hand eczema. 2020
Tipo de publicação
Irvine et al. A randomized controlled trial protocol assessing the effectiveness, safety and cost-effectiveness of methotrexate vs. ciclosporin in the treatment of severe atopic eczema in children: the TREATment of severe Atopic eczema Trial (TREAT). 2018

6.3 Caracterização dos estudos selecionados

Foram incluídos três ECRs que avaliaram a eficácia e a segurança do metotrexato a partir dos desfechos de interesse analisados. Todos os estudos realizaram a comparação entre metotrexato e ciclosporina. Não foram encontrados estudos que o comparassem a placebo. Embora não tenha sido feita restrição em relação a apresentação do metotrexato (injetável ou oral), todos os estudos identificados utilizaram a forma oral da tecnologia. As principais características desses estudos estão apresentadas no **Quadro 7**.

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

Estudo	População	Gravidade da DA	Intervenção	Comparador	Tempo de seguimento (semanas)	Desfechos
El Khalawany, 2013	Crianças (8-14 anos) n=40	Grave	Metotrexato oral 7,5mg/semana	Ciclosporina 2,5mg/kg/ dia	Tratamento: 12 semanas Acompanhamento: 12 semanas	Sinais clínicos (SCORAD); Eventos adversos
Goujon, 2018	Adulto n=97	Moderada a grave	Metotrexato oral 15mg/semana	Ciclosporina 2,5mg/kg/ dia	Tratamento: 8 semanas + 16 semanas	Sinais clínicos (SCORAD, EASI); Qualidade de vida (DLQI); Eventos adversos
Flohr, 2023	Crianças e jovens (2-16 anos) n=103	Grave	Metotrexato oral 0,4mg kg ⁻¹ semana	Ciclosporina 4mg kg ⁻¹ dia	Tratamento: 36 semanas Acompanhamento: 24 semanas	Sinais clínicos (SCORAD, EASI); Qualidade de vida (CDLQI); Eventos adversos

Fonte: autoria própria. **DA:** dermatite atópica; **DLQI:** *Dermatology life Quality Index*; **EASI:** *Eczema Score and Severity Index*; **ECR:** ensaio clínico randomizado; **SCORAD:** *SCORing Atopic Dermatitis*.

6.4 Análise de dados

Para possibilitar a análise dados, uma planilha de Excel® foi elaborada para padronizar a extração de dados por dois pesquisadores independentes. No caso de divergências, um terceiro pesquisador foi consultado. Foram extraídas informações referentes às características dos estudos, dos pacientes incluídos e os resultados fornecidos para os desfechos de interesse.

Ainda sobre desfecho de eficácia, nos casos de desfechos contínuos, foi calculada a diferença de média entre os dois pontos (da linha de base e do resultado ao final do acompanhamento) para cada grupo de tratamento, bem como o desvio padrão, calculado quando fornecido o intervalo de confiança de 95%. Além disso, foi calculada a diferença média entre os dois grupos de tratamento, por meio do software R Studio®.

7. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores independentes, através da ferramenta de risco de viés para ECRs da Cochrane, *Risk of Bias 2 (RoB 2)* (44). Um terceiro revisor foi consultado em casos de discrepâncias. Na **Figura 4** estão os resultados da avaliação e no **Quadro 8** são apresentados os detalhes. De forma geral, apenas o estudo de El-Khalawany et al. (2013) (45) foi considerado como alto risco de viés, decorrente da ausência de cegamento e indisponibilidade do protocolo de investigação. Os estudos de Goujon et al. (2018) (46) e Flohr et al. (2023) (47) foram avaliados como apresentando algumas preocupações, principalmente por fragilidades quanto ao cegamento.

Autor et al., (ano)	Desfecho	Intervenção	Comparador	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	Domínios:
El Khalawany, 2013	Sinais clínicos	Mtx 7,5 mg/sem	CyA 2,5 mg/kg/dia	+	-	+	!	!	-	D1: Viés do processo de randomização
El Khalawany, 2013	Eventos adversos	Mtx 7,5 mg/sem	CyA 2,5 mg/kg/dia	+	-	+	!	!	-	D2: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas
Goujon, 2017	Sinais clínicos	Mtx 15 mg/sem	CyA 2,5 mg/kg/dia	+	!	+	+	!	!	D3: Viés devido a dados faltantes dos desfechos
Goujon, 2017	Qualidade de vida	Mtx 15 mg/sem	CyA 2,5 mg/kg/dia	+	!	+	!	+	!	D4: Viés na mensuração dos desfechos
Goujon, 2017	Eventos adversos	Mtx 15 mg/sem	CyA 2,5 mg/kg/dia	+	!	+	+	+	!	D5: Viés na seleção dos resultados relatados
Flohr, 2023	Sinais clínicos	Mtx 0,4 mg/kg/sem	CyA 4 mg/kg/dia	+	!	+	+	+	!	Julgamentos
Flohr, 2023	Qualidade de vida	Mtx 0,4 mg/kg/sem	CyA 4 mg/kg/dia	+	!	+	!	+	!	+
Flohr, 2023	Eventos adversos	Mtx 0,4 mg/kg/sem	CyA 4 mg/kg/dia	+	!	+	+	+	!	!
										-

Figura 4. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Quadro 8. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos neste Parecer Técnico-Científico

Estudo	Processo de randomização	Desvios nas intervenções pretendidas	Dados faltantes de desfecho			Mensuração dos desfechos			Relato seletivo dos desfechos			Avaliação geral
			Sinais clínicos	Qualidade de vida	Eventos adversos	Sinais clínicos	Qualidade de vida	Eventos adversos	Sinais clínicos	Qualidade de vida	Eventos adversos	
El-Khalawany, 2013	Baixo risco Os pacientes foram divididos aleatoriamente com método de randomização simples gerado por computador em dois grupos iguais. Em relação as características basais dos grupos, pareciam equilibrados.	Alto risco Não há informação a respeito do cegamento dos pacientes (crianças) e/ou dos pais. Regimes de tratamentos dos dois grupos totalmente diferentes. A análise foi realizada em todos os pacientes randomizados, por um software estatístico.	Baixo risco <u>SCORAD:</u> O estudo relata que não houve nenhuma desistência/perda, além disso, forneceu os dados para todos os participantes.	O estudo não avalia este desfecho.	Baixo risco O estudo relata que em ambos os grupos, não houve efeitos colaterais graves ou complicações que exigissem a interrupção do tratamento. Forneceu os dados para todos os participantes.	Algumas preocupações <u>SCORAD:</u> Utilizou uma escala numérica para realizar a avaliação (pontuações variam de 0 a 108 pontos), e foi semelhante entre os grupos. Porém sem informações sobre o cegamento dos avaliadores.	O estudo não avalia este desfecho.	Algumas preocupações Os eventos adversos foram avaliados através dos relatos dos pacientes, da avaliação clínica e investigações laboratoriais realizadas em cada visita. Sem informações sobre o cegamento dos avaliadores.	Algumas preocupações <u>SCORAD:</u> Não foi localizado o protocolo do estudo, que impossibilitou a avaliação do relato seletivo dos desfechos.	O estudo não avalia este desfecho.	Algumas preocupações Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo dos desfechos.	Alto risco
Goujon, 2018	Baixo risco A randomização foi realizada centralmente, usando números aleatórios gerados por computador usando blocos aleatórios fixos permutados com estratificação no centro e na gravidade da doença. As características demográficas foram bem equilibradas	Algumas preocupações Apenas os avaliadores desconheciam a alocação do tratamento. A análise primária por ITT foi realizada em todos os indivíduos randomizados e foram avaliados utilizando o limite de confiança inferior unilateral de 95%.	Baixo risco <u>EASI 50 e SCORAD 50:</u> O estudo relata a quantidade e motivos para saídas antecipadas e/ou desistências. E fornece os dados para quase todos os participantes. A principal limitação deste estudo foi o elevado número de	Baixo risco <u>DLQI:</u> O estudo relata a quantidade e motivos para saídas antecipadas e/ou desistências. Fornece os dados para quase todos os participantes. **Os pacientes que interromperam o estudo na semana 8 por falta de resposta, EA	Baixo risco O estudo relata a quantidade e motivos para saídas antecipadas e/ou desistência. E fornece os dados para quase todos os participantes. Ocorreu apenas um evento adverso grave em um paciente recebendo ciclosporina. **Os pacientes que interromperam o estudo na semana 8 por	Baixo risco <u>EASI 50 e SCORAD 50:</u> Utilizou uma escala numérica para realizar a avaliação, sendo EASI (0 a 72) e SCORAD (0 a 103). A avaliação foi semelhante entre os grupos, e os avaliadores desconheciam a alocação do tratamento.	Algumas preocupações <u>DLQI:</u> Utilizou uma escala numérica para a avaliação (0 a 30), obtendo resultado semelhante entre os grupos. Os avaliadores desconheciam a alocação do tratamento.	Baixo risco A segurança foi monitorada por meio de exame físico, vigilância de eventos adversos e exames laboratoriais. A mensuração dos EA foi semelhante entre os grupos, mas o número de EA relacionados ao tratamento foi significativamente maior no braço da ciclosporina. Os avaliadores	Algumas preocupações Registro do protocolo NCT00809172 (Clinical Trials). <u>DLQI:</u> Consta no protocolo como desfecho secundário. <u>SCORAD 50:</u> Consta no protocolo como desfecho primário e secundário. <u>EASI 50:</u> Não consta no protocolo, desfecho incluído no estudo após o protocolo.	Baixo risco Registro do protocolo NCT00809172 (Clinical Trials). <u>DLQI:</u> Consta no protocolo como desfecho secundário.	Baixo risco Registro do protocolo NCT00809172 (Clinical Trials). Consta no protocolo como desfecho secundário.	Algumas preocupações

	entre os dois braços.		interrupções precoces do tratamento. **Os pacientes que interromperam o estudo na semana 8 por falta de resposta, EA ou outros motivos não foram avaliados posteriormente e no protocolo do estudo (estudo de não inferioridade).	ou outros motivos não foram avaliados posteriormente e no protocolo do estudo (estudo de não inferioridade).	falta de resposta, EA ou outros motivos não foram avaliados posteriormente no protocolo do estudo (estudo de não inferioridade).			desconheciam a alocação do tratamento.				
Flohr, 2023	Baixo risco Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente usando um programa de randomização online, que ocultou a alocação e foi controlado pelo Centro de Ensaios Clínicos de Liverpool. Os dados demográficos e as características clínicas iniciais dos participantes foram bem equilibradas em ambos os	Algumas preocupações Os participantes randomizados foram incluídos na análise ITT. Não foi possível cegar o investigador local, a enfermeira pesquisadora e os participantes. Apenas o avaliador que pesquisador que fez as avaliações de gravidade, desconhecia o grupo de tratamento.	Baixo risco <u>EASI, SCORAD:</u> Os dados faltantes foram monitorados ao longo do ensaio, com os motivos das retiradas do estudo registrados no formulário de relato de caso. O estudo forneceu os dados de todos os participantes.	Baixo risco <u>CDLQI:</u> Os dados faltantes foram monitorados ao longo do ensaio, com os motivos das retiradas do estudo registrados no formulário de relato de caso. O estudo forneceu os dados para todos os participantes.	Baixo risco Os dados faltantes foram monitorados ao longo do ensaio, com os motivos das retiradas do estudo registrados no formulário de relato de caso. O estudo forneceu os dados de todos os participantes. O número de participantes que interromperam o tratamento devido a EAs relacionados ao tratamento foi baixo em ambos os grupos do estudo.	Baixo risco <u>EASI, SCORAD e IGA:</u> Utilizou escalas numéricas para realizar as avaliações, e não houve grande diferença entre os grupos de tratamento. Os avaliadores desconheciam o grupo de tratamento.	Algumas preocupações <u>CDLQI:</u> Utilizou método apropriado e escala numérica para realizar a avaliação. Não houve grande diferença entre os grupos de tratamento. Os avaliadores desconheciam o grupo de tratamento.	Baixo risco Cada visita de triagem incluiu uma avaliação completa (clínica e laboratorial). Não houve grande diferença entre os grupos de tratamento. Os avaliadores desconheciam o grupo de tratamento.	Baixo risco Registro do protocolo TREAT (ISRCTN15837754) e SOFTER (NCT03270566). <u>SCORAD:</u> Consta no protocolo como desfecho primário e secundário. <u>EASI e IGA:</u> Constam no protocolo como desfechos secundários.	Baixo risco Registro do protocolo TREAT (ISRCTN15837754) e SOFTER (NCT03270566). <u>CDLQI e DFI:</u> Constam no protocolo como desfechos secundários.	Baixo risco Registro do protocolo TREAT (ISRCTN15837754) e SOFTER (NCT03270566). Aparece no protocolo como desfecho secundário.	Algumas preocupações



	grupos.											
--	---------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

No presente relatório foram definidos como desfechos de interesse: melhora clínica (avaliada pelas escalas EASI, SCORAD e o-SCORAD), qualidade de vida (avaliada pelas escalas DLQI ou CDLQI) e segurança (eventos adversos gerais, graves e descontinuação por eventos adversos).

Apesar de se assemelharem quanto à comparação entre metotrexato e ciclosporina no tratamento de dermatite atópica grave, os estudos de El-Khalawany et al. (2013) (45), Goujon et al. (2018) (46) e Flohr et al. (2023) (47) avaliaram faixas etárias, esquemas posológicos, duração de intervenção e tempo de seguimento distintos, com os desfechos sendo reportados em diferentes escalas. Essa heterogeneidade dos relatos não viabilizou a comparação direta entre os resultados dos estudos. Por esse motivo, os dados desses trabalhos não foram sumarizados em meta-análise e estão descritos separadamente.

Os dados consolidados dos três ensaios clínicos demonstram que metotrexato e ciclosporina apresentam resultados próximos na melhora clínica e da qualidade de vida no tratamento de pacientes com dermatite atópica grave (**Quadro 9**). Melhores desfechos observados nas semanas iniciais no grupo tratado ciclosporina (menor *effect size*) indicam que esse medicamento possa estar associado a uma resposta clínica mais rápida, enquanto o aumento da diferença média padronizada a favor do braço metotrexato (maior *effect size*) na fase de seguimento dos ensaios clínicos sugere que o metotrexato consiga sustentar melhor o controle da doença após descontinuação do tratamento.

Quadro 9. Magnitude de efeito calculada a partir dos dados de ensaios clínicos randomizados que compararam metotrexato à ciclosporina para tratamento de dermatite atópica grave

Autor (ano)	Cenário avaliado	Desfecho	Tempo	Diferença média entre grupos
El-Khalawany et al. (2013)	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes de 8 a 14 anos; 12 semanas de tratamento; Metotrexato 7,5 mg/semana ou ciclosporina 2,5 mg/kg/dia 	SCORAD	12 semanas	-3,36 [IC 95% -7,5 a 0,78]
			24 semanas	-5,51 [IC 95% -12,23 a 1,21]
Goujon et al. (2018)	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes adultos; 24 semanas de tratamento; Metotrexato 15 mg/semana ou ciclosporina 2,5 mg/kg/dia 	EASI	8 semanas	5,50 [IC 95% 1,27 a 9,73]
			12 semanas	3,50 [IC 95% -0,73 a 7,73]
			24 semanas	0,30 [IC 95% -4,82 a 5,42]
		SCORAD	8 semanas	17,40 [IC 95% 11,10 a 23,70]
			12 semanas	12,30 [IC 95% 5,68 a 18,92]
			24 semanas	7,30 [IC 95% -0,28 a 14,88]
DLQI	8 semanas	5,20 [IC 95% 2,32 a 8,08]		
	12 semanas	2,70 [IC 95% -0,13 a 5,53]		
	24 semanas	2,60 [IC 95% -0,66 a 5,86]		
Flohr et al. (2023)	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes de 2 a 16 anos; 36 semanas de tratamento; Metotrexato 0,4 mg/kg/semana ou ciclosporina 4 mg/kg/dia 	EASI	12 semanas	4,98 [IC 95% 0,94 a 9,02]
			36 semanas	0,23 [IC 95% -4,00 a 4,46]
			60 semanas	-4,51 [IC 95% -8,87 a -0,15]
		o-SCORAD	12 semanas	7,88 [IC 95% 4,18 a 11,58]
			36 semanas	1,64 [IC 95% -2,16 a 5,44]
			60 semanas	-4,59 [IC 95% -8,72 a -0,46]
		CDLQI	12 semanas	0,77 [IC 95% -1,75 a 3,29]
			36 semanas	-0,42 [IC 95% -2,85 a 2,01]
			60 semanas	-1,61 [IC 95% -4,10 a 0,88]

8.1 Sinais clínicos

8.1.1 Melhora clínica para crianças e adolescentes até 16 anos

Dois ECRs foram incluídos na análise do desfecho melhora clínica em crianças e adolescentes. El-Khalawany et al. (2013) (45) incluíram pacientes de 8 a 14 anos de idade e compararam o uso de metotrexato 7,5 mg/semana a ciclosporina 2,5 mg/kg/dia por 12 semanas. Os participantes apresentavam idade média \pm desvio-padrão de $7,2 \pm 2,4$ anos no grupo metotrexato ($n = 20$) e $6,8 \pm 1,83$ anos no grupo ciclosporina ($n = 20$). No estudo de Flohr et al. (2023) (47), os participantes foram randomizados para receber metotrexato 0,4 mg/kg/semana ou ciclosporina 4 mg/kg/dia por 36 semanas. Foram incluídos pacientes de 2 a 16 anos de idade com idade média de $9,82 \pm 4,01$ anos no grupo metotrexato ($n = 51$) e $10,34 \pm 4,21$ anos no grupo ciclosporina ($n = 52$).

Considerando os resultados apresentados por El-Khalawany et al. (2013), que avaliou o desfecho de melhora clínica com a escala SCORAD, na qual a pontuação varia entre 0 e 103, sendo que quanto maior a pontuação mais grave a condição e os sintomas. Após 12 semanas os pacientes tratados com metotrexato apresentaram redução média \pm desvio-padrão na escala SCORAD de $28,55 \pm 5,47$, enquanto os pacientes nos pacientes do grupo ciclosporina observou-se redução média de $25,19 \pm 7,71$ pontos em relação ao *baseline*. A diferença média verificada entre os grupos em 12 semanas foi de $-3,36$ (IC 95% $-7,5$ a $0,78$). Nesse estudo, as intervenções duraram 12 semanas, e após esse período foi realizado apenas seguimento. Ao final da 24ª semana de estudo, essa diferença média foi de $-5,51$ (IC 95% $-12,23$ a $1,21$), a favor do uso de metotrexato, mas sem diferenças significativas entre os grupos.

No estudo de Flohr et al. (2023), a duração da intervenção foi de 36 semanas com o período de seguimento estendendo-se até a 60ª semana. Os desfechos foram apresentados nas escalas EASI (0-72) e o-SCORAD (0-83). Após 12 semanas, os participantes submetidos ao tratamento com metotrexato apresentaram uma redução média de $11,63 \pm 10,07$ pontos na escala EASI, enquanto nos pacientes tratados com ciclosporina a redução média foi de $16,61 \pm 10,85$ pontos. Para esse desfecho, a diferença média verificada entre os grupos na 12ª semana foi de $4,98$ pontos (IC 95% $0,94$ a $9,02$), resultado que favorece a ciclosporina, enquanto na semana 36 calculou-se a diferença média entre os grupos de tratamento de $0,23$ pontos (IC 95% $-4,0$ a $4,46$), resultado que favorece a ciclosporina, mas sem significância estatística; e ao final do período de seguimento, na semana 60 a diferença entre os grupos foi de $-4,51$ pontos (IC 95% $-8,87$ a $-0,15$), favorecendo o metotrexato.

Quanto à escala o-SCORAD, os pacientes do grupo metotrexato apresentaram em 12 semanas uma redução média de $13,93 \pm 8,99$ pontos, enquanto aqueles que receberam ciclosporina tiveram uma redução de $21,81 \pm 10,14$ pontos. A diferença média entre os grupos mensurada por meio do instrumento o-SCORAD na 12ª semana foi de $7,88$ pontos (IC 95% $4,18$ a $11,58$), favorecendo a ciclosporina. Na semana 36 essa diferença foi de $1,64$ pontos (IC 95% $-2,16$ a $5,44$), favorecendo a ciclosporina, mas sem diferença estatisticamente significativa e ao final da semana 60 foi de $-4,59$ pontos

(IC 95% -8,72 a -0,46), favorecendo o metotrexato.

Independentemente da escala considerada (EASI ou o-SCORAD), as diferenças médias entre os grupos intervenção e controle observados em 12 favorecem a ciclosporina, em 36 semanas apresentam-se próximos da nulidade, e em 60 semanas favorecem a intervenção com metotrexato.

8.1.2 Melhora clínica para adultos

No estudo de Goujon et al. (2018) (46), os participantes foram randomizados para receber metotrexato 15 mg/semana ou ciclosporina 2,5 mg/kg/dia por 24 semanas. Os participantes apresentavam idade média \pm desvio-padrão de 32 ± 9 anos no grupo metotrexato ($n = 50$) e 33 ± 10 anos no grupo ciclosporina ($n = 47$). A resposta clínica foi apresentada nas escalas EASI e SCORAD.

Após 12 semanas, os pacientes tratados com metotrexato apresentaram uma redução média em relação ao baseline de $8,80 \pm 8,76$ pontos na escala EASI, enquanto os pacientes que utilizaram ciclosporina apresentaram uma redução de $12,30 \pm 10,31$ pontos. A diferença média entre os grupos na escala EASI após 12 semanas foi de 3,50 pontos (IC 95% -0,73 a 7,73), favorável ao uso de ciclosporina, mas sem diferença estatística. Após 24 semanas a diferença foi de 0,30 pontos (IC 95% -4,82 a 5,42), demonstrando a similaridade entre as intervenções testadas.

Considerando a escala SCORAD, os pacientes que receberam metotrexato apresentaram uma redução média de $16,00 \pm 14,04$ pontos após 12 semanas, enquanto naqueles tratados com ciclosporina observou-se uma redução média de $28,30 \pm 15,69$ pontos no mesmo período. A diferença média entre os grupos na escala SCORAD após 12 semanas foi de 12,30 pontos (IC 95% 5,68 a 18,92) e após 24 semanas foi de 7,30 pontos (IC 95% -0,28 a 14,88), ambas favorecendo tratamento com ciclosporina, mas sem diferença significativa na semana 24.

8.2 Prurido

Esse desfecho não foi avaliado por nenhum dos estudos identificados.

8.3 Qualidade de vida

8.3.1 Qualidade de vida para crianças e adolescentes até 16 anos

Para esta população, apenas o estudo de Flohr et al. (2023) avaliou esse desfecho. Para a avaliação foi utilizada a CDLQI, cuja pontuação varia de 0 a 30, sendo que quanto maior a pontuação, mais a qualidade de vida está prejudicada. No início do estudo, os participantes apresentaram escore CDLQI médio \pm desvio-padrão de $15,26 \pm 6,57$ pontos no grupo metotrexato ($n = 51$) e $14,67 \pm 6,96$ pontos no grupo ciclosporina ($n = 52$). Após 12 semanas observou-se uma redução média de $6,81 \pm 6,45$ pontos no grupo metotrexato e $7,58 \pm 6,30$ pontos no grupo ciclosporina. A diferença média

verificada entre os grupos na 12ª semana foi de 0,77 pontos (IC 95% -1,75 a 3,29) e na semana 36 foi de -0,42 pontos (IC 95% -2,85 a 2,01), demonstrando o impacto similar da intervenção e controle na qualidade de vida. Ao final do período de seguimento do estudo na semana 60, a diferença entre os grupos foi de -1,61 ponto (IC 95% -4,10 a 0,88), ligeiramente favorável a metotrexato, mas sem diferença significativa.

8.3.2 Qualidade de vida para adultos

O estudo Goujon et al. (2018) forneceu resultados para esse desfecho na população adulta. Para a avaliação foi utilizada a DLQI, cuja pontuação varia de 0 a 30, sendo que quanto maior a pontuação, mais a qualidade de vida está prejudicada. Após 12 semanas, o grupo metotrexato apresentava redução média de $5,10 \pm 5,94$ pontos na escala DLQI, enquanto o grupo ciclosporina apresentava redução de $7,80 \pm 6,75$ pontos. Nesse período, a diferença observada entre os grupos foi 2,70 pontos (IC 95% -0,13 a 5,53) a favor de ciclosporina, mas sem diferença significativa. Essa diferença se manteve ao final da 24ª semana do estudo, sendo de 2,60 pontos (IC 95% -0,66 a 5,86).

8.4 Eventos adversos gerais

8.4.1 Eventos adversos gerais em crianças e adolescentes até 16 anos

Em relação aos eventos adversos (EAs) gerais, El-Khalawany et al. (2013) (45) identificaram, ao final das 24 semanas de ensaio clínico, 43 EAs no grupo que recebeu metotrexato 7,5 mg/semana ($n = 20$) e 52 EAs no grupo tratado com ciclosporina 2,5 mg/kg/dia ($n = 20$). Os eventos mais comuns aos participantes que utilizaram metotrexato incluíram anemia (30%), fadiga (30%), alteração de funções hepáticas (25%), enquanto no grupo tratado com ciclosporina as complicações mais frequentes foram fadiga (45%), leucopenia (35%), cefaleia (25%). Nenhum EA reportado nesse estudo levou à descontinuação ou redução da dose do medicamento e todos os eventos tinham se resolvido ao final do período de acompanhamento. Com os dados apresentados pelo autor, não foi possível calcular outras medidas de efeito.

O estudo de Flohr et al. (2023) (47) verificou, ao final das 60 semanas do ensaio clínico, 407 EAs gerais entre os pacientes tratados com metotrexato 0,4 mg/kg/semana ($n = 51$) e 369 EAs no grupo que recebeu ciclosporina 4 mg/kg/dia ($n = 51$). Os eventos mais comuns no grupo metotrexato foram náusea (43%), eczema (29%) e fadiga (23%), enquanto no grupo ciclosporina foram eczema (43%), cefaleia (27%) e alterações de função renal (27%). Para esse estudo, o risco relativo (RR) da ocorrência de qualquer evento adverso foi de 0,98 (IC 95%: 0,88 a 1,09) na comparação entre metotrexato 0,4 mg/kg/semana e ciclosporina 2,5 mg/kg/dia.

8.4.2 Eventos adversos gerais em adultos

Na população adulta, Goujon et al. (2018) (46) verificaram 117 EAs no grupo tratado com metotrexato 15 mg/semana (n = 50) e 123 EAs no grupo que usou ciclosporina 2,5 mg/kg/dia (n = 47) ao final das 24 semanas do estudo. Os eventos mais comuns no grupo metotrexato foram infecções (24%), distúrbios gastrointestinais (18%) e fadiga (12%), enquanto no grupo ciclosporina foram infecções (32%), distúrbios gastrointestinais (23%) e cefaleia (11%). Dentre todos os participantes do estudo, 41 no grupo metotrexato e 37 no grupo ciclosporina tiveram pelo menos um EA, que corresponde ao RR = 1,04 (IC 95%: 0,86 a 1,27).

8.5 Eventos adversos graves

8.5.1 Eventos adversos graves em crianças e adolescentes até 16 anos

Para o desfecho EAs graves foi calculado o RR = 1,40 (IC95%: 0,47 a 4,20) na comparação entre metotrexato 0,4 mg/kg/semana e ciclosporina 2,5 mg/kg/dia. Flohr et al. (2023) (47) verificaram que no grupo metotrexato ocorreram 7 EAs graves, que consistiam em infecções (n = 4), complicações de trato respiratório, tórax ou mediastino (n = 2) e distúrbios de ouvido e labirinto (n = 1). No grupo ciclosporina foram reportados 5 EAs graves, que consistiam em infecções (n = 3), distúrbios de ouvido e labirinto (n = 1) e de pele e tecido subcutâneo (n = 1). Considerou-se que no estudo de El-Khalawany et al. (2013) (45) não ocorreram EAs graves, visto que o autor afirmou que todos os EAs tinham se resolvido ao final do período de acompanhamento.

8.5.2 Eventos adversos graves em adultos

Para o desfecho EAs graves na população adulta, Goujon et al. (2018) (46) relatou um evento (hospitalização devido a exacerbação de eczema) no grupo tratado com ciclosporina. Não houve EAs graves relatados no grupo metotrexato e para esse desfecho e foi calculado o RR = 0,31 (IC95%: 0,01 a 7,52).

8.6 Descontinuação por eventos adversos

8.6.1 Descontinuação do tratamento por eventos adversos em crianças e adolescentes até 16 anos

Para o desfecho descontinuação por EAs, El-Khalawany et al. (2013) (45) afirmaram que nenhum EA reportado nesse estudo levou à descontinuação ou redução da dose do medicamento. No ECR de Flohr et al. (2023) (47), 6 participantes no grupo metotrexato e 4 no grupo ciclosporina foram retirados do estudo após ocorrência de EAs. Dessa forma, verificou-se que os pacientes que receberam com metotrexato tinham risco 50% maior de descontinuação decorrente de evento adverso que os tratados com ciclosporina: RR = 1,5 (IC 95%: 0,44 a 5,09).

8.6.2 Descontinuação do tratamento por eventos adversos em adultos

Para o desfecho descontinuação por EAs, também foram utilizados os dados reportados por Goujon et al. (2018) (46). Ao final da 24ª semana do estudo, 6 participantes no grupo metotrexato e 1 participante no grupo ciclosporina descontinuaram o estudo em decorrência de EA. Calculou-se o RR = 5,64 (IC 95%: 0,71 a 45,1) de descontinuação por evento adverso no grupo tratado com metotrexato quando comparado à ciclosporina.

9. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a certeza do conjunto de evidências, foi aplicado a abordagem do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (48). A certeza geral de evidência foi baixa para o metotrexato em comparação a ciclosporina em todos os desfechos. As avaliações estão apresentadas nos **Quadros 10, 11 e 12**.

Quadro 10. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – metotrexato 7,5 mg/semana comparado a ciclosporina 2,5 mg/kg/dia para dermatite atópica - crianças

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados	
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Impacto	
Melhora Clínica (seguimento: 12 semanas; avaliado com: SCORAD)								
40 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	A diferença média calculada entre os grupos de tratamento foi de -3,36 (IC 95% -7,5 a 0,78). Resultado que favorece o metotrexato, porém sem diferença estatisticamente significativa.	
Melhora Clínica (seguimento: 24 semanas; avaliado com: SCORAD)								
40 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	A diferença média calculada foi de -5,51 (IC 95%: -12,23 a 1,21). Resultado que favorece o metotrexato, porém sem diferença estatisticamente significativa.	
Eventos adversos graves (seguimento: 24 semanas)								
40 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	Considerou-se que no estudo de El-Khalawany et al. (2013) não ocorreram EAs graves, visto que o autor afirmou que todos os EAs tinham se resolvido ao final do período de acompanhamento.	
Eventos adversos gerais (seguimento: 24 semanas)								
40 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	El-Khalawany identificou ao final de 24 semanas 43 EAs no grupo metotrexato (n=20) e 52 EAs no grupo ciclosporina (n=20). Apesar de apresentar frequência dos eventos, o autor não indicou a proporção de participantes que sofreram EA. Não foi possível calcular risco relativo para esse estudo.	

IC: Intervalo de Confiança; **SCORAD**: *Scoring of Atopic Dermatitis*

a. Não há informação a respeito do cegamento dos pacientes e regimes de tratamentos dos dois grupos, que tinham esquema posológico totalmente diferentes; b. Domínio inconsistência não foi avaliado por avaliar um ECR; c. IC amplo em decorrência do pequeno tamanho amostral (apenas um ECR comparou metotrexato 7,5 mg/semana a ciclosporina 2,5 mg/kg/dia).

Quadro 11. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – metotrexato 15 mg/semana comparado a ciclosporina 2,5 mg/kg/dia para dermatite atópica - adultos

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados		
Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)	Efeito relativo (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais

Quadro 11. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – metotrexato 15 mg/semana comparado a ciclosporina 2,5 mg/kg/dia para dermatite atópica - adultos

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Seguimento							Com ciclosporina 2,5 mg/kg/dia	Com metotrexato 15 mg/semana		Risco com ciclosporina 2,5 mg/kg/dia	Diferença de risco com metotrexato 15 mg/semana
Melhora Clínica (seguimento: 8, 12 e 24 semanas; avaliado com: SCORAD)											
97 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	Diferença média calculada que compara o metotrexato à ciclosporina: - Para o tratamento de dermatite atópica em 8 semanas 17,40 (IC 95%: 11,10 a 23,70); - Para o tratamento de dermatite atópica em 12 semanas 12,30 (IC 95%: 5,68 a 18,92); - Para o tratamento de dermatite atópica em 24 semanas 7,30 (IC 95%: -0,28 a 14,88). Para as semanas 8 e 12, os resultados favorecem a ciclosporina. Na semana 24 o resultado favorece a ciclosporina, mas sem diferença significativa.				
Melhora Clínica (seguimento: 8, 12 e 24 semanas; avaliado com: EASI)											
97 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	Diferença média calculada que comprara o metotrexato à ciclosporina: - Para o tratamento de dermatite atópica em 8 semanas 5,50 (IC 95%: 1,27 a 9,73); - Para o tratamento de dermatite atópica em 12 semanas 3,50 (IC 95%: -0,73 a 7,73); - Para o tratamento de dermatite atópica em 24 semanas 0,30 (IC 95%: -4,82 a 5,42). Na semana 8, o resultado favorece a ciclosporina. Para as semanas 12 e 24, embora continuem favorecendo a ciclosporina, não apresentam diferença significativa.				
Qualidade de vida (seguimento: 8, 12 e 24 semanas; avaliado com: DLQI)											
97 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	Diferença média calculada que compara o metotrexato à ciclosporina: - Para o tratamento de dermatite atópica em 8 semanas 5,2 (IC 95%: 2,32 a 8,08); - Para o tratamento de dermatite atópica em 12 semanas 2,7 (IC 95%: -0,13 a 5,53); - Para o tratamento de dermatite atópica em 24 semanas 2,60 (IC 95%: -0,66 a 5,86). Na semana 8, o resultado favorece a ciclosporina. Nas semanas 12 e 24, embora continuem favorecendo a ciclosporina, não apresentam diferença significativa.				
Eventos adversos graves (seguimento: 24 semanas)											
97 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	1/47 (2,1%)	0/50 (0,0%)	RR 0,31 (0,01 a 7,52)	21 por 1.000	15 menos por 1.000 (de 21 menos para 139 mais)
Eventos adversos gerais (seguimento: 24 semanas)											

Quadro 11. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – metotrexato 15 mg/semana comparado a ciclosporina 2,5 mg/kg/dia para dermatite atópica - adultos

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
97 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	37/47 (78.7%)	41/50 (82.0%)	RR 1.04 (0,86 a 1,27)	787 por 1.000	31 mais por 1.000 (de 110 menos para 213 mais) ^d

Descontinuação por eventos adversos (seguimento: 24 semanas)

97 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	1/47 (2,1%)	6/50 (12.0%)	RR 5,64 (0,71 a 45,10)	21 por 1,000	99 mais por 1.000 (de 6 menos para 938 mais)
----------	--------------------	---------------------------	-----------	--------------------	--------	---------------	-------------	--------------	----------------------------------	--------------	--

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo; SCORAD: Scoring of Atopic Dermatitis; EASI: Eczema Area and Severity Index; DLQI: Dermatology life Quality Index.

a. Apenas os avaliadores desconheciam a alocação do tratamento; b. Domínio inconsistência não foi avaliado por avaliar um ECR; c. IC amplo em decorrência do pequeno tamanho amostral (apenas um ECR comparou metotrexato 15 mg/semana a ciclosporina 2,5 mg/kg/dia); d. o número absoluto de EAs foi de 68 no grupo da ciclosporina e 35 no grupo do metotrexato.

Quadro 12. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – metotrexato 0,4 mg/kg/semana comparado a ciclosporina 4 mg/kg/dia para dermatite atópica - adolescentes e crianças

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com ciclosporina 4 mg/kg/dia	Com metotrexato 0,4 mg/kg/semana		Risco com ciclosporina 4 mg/kg/dia	Diferença de risco com metotrexato 0,4 mg/kg/semana

Melhora Clínica (seguimento: 12, 36 e 60 semanas; avaliado com: o-SCORAD)

103 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	Diferença média calculada que compara o metotrexato à ciclosporina: - Para o tratamento de dermatite atópica em 12 semanas 7,88 (IC 95%: 4,18 a 11,58); - Para o tratamento de dermatite atópica em 36 semanas 1,64 (IC 95%: -2,16 a 5,44); - Para o tratamento de dermatite atópica em 60 semanas -4,59 (IC 95%: -8,72 a -0,46). Na semana 12, o resultado favorece a ciclosporina; na semana 36, embora continue favorecendo a ciclosporina, não apresenta diferença estatisticamente significativa; na semana 60 o resultado favorece o metotrexato.				
-----------	--------------------	---------------------------	-----------	--------------------	--------	---------------	---	--	--	--	--

Melhora Clínica (seguimento: 12, 36 e 60 semanas; avaliado com: EASI)

Quadro 12. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – metotrexato 0,4 mg/kg/semana comparado a ciclosporina 4 mg/kg/dia para dermatite atópica - adolescentes e crianças

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados
103 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	Diferença média calculada que compara o metotrexato à ciclosporina: - Para o tratamento de dermatite atópica em 12 semanas 4,98 (IC 95%: 0,94 a 9,02); - Para o tratamento de dermatite atópica em 36 semanas 0,23 (IC 95%: -4,0 a 4,46); - Para o tratamento de dermatite atópica em 60 semanas -4,51 (IC 95%: -8,87 a -0,15). Na semana 12, o resultado favorece a ciclosporina; na semana 36, embora continue favorecendo a ciclosporina, não apresenta diferença estatisticamente significativa; na semana 60 o resultado favorece o metotrexato.

Qualidade de vida (seguimento: 12, 36 e 60 semanas; avaliado com: CDLQI)

103 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	Diferença média calculada que compara o metotrexato à ciclosporina: - Para o tratamento de dermatite atópica em 12 semanas 0,77 (IC 95%: -1,75 a 3,29); - Para o tratamento de dermatite atópica em 36 semanas -0,42 (IC 95%: -2,85 a 2,01); - Para o tratamento de dermatite atópica em 60 semanas -1,61 (IC 95%: -4,10 a 0,88). Na semana 12 o resultado favorece a ciclosporina, mas sem diferença estatisticamente significativa; nas demais semanas avaliadas (36 e 60), o resultado obtido favorece o metotrexato, porém sem diferença estatisticamente significativa.
-----------	--------------------	---------------------------	-----------	--------------------	--------	---------------	--

Eventos adversos graves (seguimento: 60 semanas)

102 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	5/51 (9,8%)	7/51 (13,7%)	RR 1,40 (0,26 a 4,12)	98 por 1.000	39 mais por 1.000 (de 73 menos para 306 mais)
-----------	--------------------	---------------------------	-----------	--------------------	--------	---------------	-------------	--------------	---------------------------------	--------------	---

Eventos adversos gerais (seguimento: 60 semanas)

102 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	48/51 (94,1%)	47/51 (92%)	RR 0,98 (0,88 para 1,09)	941 por 1.000	19 menos por 1.000 (de 113 menos para 85 mais)
-----------	--------------------	---------------------------	-----------	--------------------	--------	---------------	---------------	-------------	------------------------------------	---------------	--

Descontinuação por eventos adversos (seguimento: 60 semanas)

102 (ECR)	grave ^a	não avaliado ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	4/51 (7,8%)	6/51 (11,8%)	RR 1,50 (0,44 para 5,09)	78 por 1.000	39 mais por 1.000 (de 43 menos para 314 mais)
-----------	--------------------	---------------------------	-----------	--------------------	--------	---------------	-------------	--------------	------------------------------------	--------------	---

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo; SCORAD: *Scoring of Atopic Dermatitis*; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; CDLQI: *Children's Dermatology Life Quality Index*.

a. Não foi possível cegar o investigador local, a enfermeira pesquisadora e os participantes. Apenas o avaliador que realizou as avaliações de gravidade, desconhecia o grupo de tratamento; b. Domínio inconsistência não foi avaliado por avaliar um ECR; c. IC amplo em decorrência do pequeno tamanho amostral (apenas um ECR comparou metotrexato 0,4 mg/kg/semana a ciclosporina 4 mg/kg/dia).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em uma revisão sistemática abrangente sobre a eficácia e segurança do metotrexato no tratamento da DA foram localizados apenas três pequenos ECRs, todos comparando metotrexato oral a ciclosporina. A avaliação do corpo de evidências tornou-se desafiadora pela heterogeneidade com que os resultados foram relatados. Tendo em vista essa variedade de escalas, realizou-se o cálculo da diferença média entre os grupos para avaliar a magnitude de efeito. Todavia, os dados não foram sumarizados em meta-análises, uma vez que os três estudos avaliaram faixas etárias, esquemas posológicos, duração de intervenção e tempo de seguimento distintos.

Dos três ECR incluídos, um foi considerado com alto risco de viés decorrente de cegamento e indisponibilidade do protocolo de investigação, enquanto os outros dois estudos foram avaliados como apresentando algumas preocupações. A certeza geral de evidência foi baixa para o metotrexato em comparação com ciclosporina em todos os desfechos, principalmente devido aos resultados avaliados no domínio “imprecisão”. Diante das limitações das evidências disponíveis, estas sugerem que o metotrexato apresenta perfis de eficácia e segurança semelhantes à ciclosporina. As pequenas diferenças observadas indicam que a ciclosporina possa estar associada a uma resposta clínica mais rápida, enquanto o metotrexato consegue sustentar melhor o controle da doença ao longo do tempo. Nesse contexto, o metotrexato pode constituir uma alternativa terapêutica para controle a longo prazo da DA moderada a grave, uma vez que a utilização de ciclosporina não é recomendada para períodos superiores a 2 anos, preferencialmente não ultrapassando 12 meses de uso.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria conjunta SAES/SECTICS nº 34, de 20 de dezembro de 2023 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dermatite Atópica; 2023.
2. Silverberg NB. Atopic dermatitis prevention and treatment. *Cutis*. 2017;100(3):173;7;92.
3. Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyarom R, Chunharas A, Chantaphakul H, Aunhachoke K, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2021;39(3):145-55.
4. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(9):1409-31.
5. 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 I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657-82.
6. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):327-49.
7. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dermatite Atópica. Relatório de Recomendação - Versão preliminar. Brasília, DF; Março de 2023.
8. 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 Imunol*. 2017;1(2):157-182.
9. Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2023 Jun 7. (NICE Clinical Guidelines, No. 57.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571009/>.
10. Li H, Zhang Z, Zhang H, Guo Y, Yao Z. Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(3):324-38.
11. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):590-8.
12. Simpson E, Bissonnette R, Eichenfield LF, Guttman-Yassky E, King B, Silverberg JI, 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(3):839-46.
13. Fishbein AB, Silverberg JI, Wilson EJ, Ong PY. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):91-101.
14. Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson A. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00160.
15. Laughter MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, Arents BWM, Karimkhani C, Langan SM, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990-2017. *Br J Dermatol*. 2021;184(2):304-9.
16. 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*. 2021;126(4):417-28 e2.
17. Arruda LK, Yang AC, Aoki V, Criado RF, 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.
18. 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 (1992)*. 2013;59(3):270-5.
19. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116-32.
20. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care*. 2017;23(8 Suppl):S115-S23.
21. Antunes AA, Solé D, Carvalho VO, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017;1(2):131-156.

22. Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, Simpson EL, Eichenfield LF. Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients. *Semin Cutan Med Surg.* 2012;31(3 Suppl):S18-22.
23. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 1:8-16.
24. Ali Z, Ulrik CS, Egeberg A, Thyssen JP, Francis Thomsen S. Increased all-cause mortality in concomitant atopic dermatitis and asthma: A nationwide registry-based study. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(9):1207-17.
25. Silverwood RJ, Mansfield KE, Mulick A, Wong AYS, Schmidt SAJ, Roberts A, et al. Atopic eczema in adulthood and mortality: UK population-based cohort study, 1998-2016. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(5):1753-63.
26. Thyssen JP, Skov L, Egeberg A. Cause-specific mortality in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3):506-10.
27. Egeberg A, Skov L, Andersen YMF, Mallbris L, Gislason GH, Silverberg JI, et al. Ten-year mortality is increased after hospitalization for atopic dermatitis compared with the general population, but reduced compared with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(1):98-105.
28. 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.
29. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR. Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(1):10-22 e2.
30. Mallo J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013;41(2):73-85.
31. Lewis-Jones S, Muggleston MA, Guideline Development G. Management of atopic eczema in children aged up to 12 years: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2007;335(7632):1263-4.
32. Silverberg JI. Atopic dermatitis treatment: Current state of the art and emerging therapies. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(4):243-9.
33. Orfali RL, Lorenzini D, Bressan A, Tanaka AA, Cerqueira AMM, Hirayama ADS, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis – Brazilian Society of Dermatology: an update on phototherapy and systemic therapy using e-Delphi technique. *An Bras Dermatol.* 2023;98(6):814-36.
34. Samorano LP, Manfrere KCG, Pereira NV, Takaoka R, Valente NYS, Sotto MN, et al. Methotrexate for refractory adult atopic dermatitis leads to alterations in cutaneous IL-31 and IL-31RA expression. *An Bras Dermatol.* 2024;99:72–9.
35. Diniz AF, Bruscky DMV, Falcão ACAM, Melo ACCDB, Peixoto DM, Sarinho ESC. Metotrexato em crianças e adolescentes com dermatite atópica: série de casos. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2020;4(4):458-63.
36. Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A, Bercovitch L, Cohen DE, Darr JM, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with phototherapy and systemic therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2024;90(2):e43-e56.
37. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Metotrexato [Bula]. Acesso em: 1 de Julho de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=metotrexato>.
38. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Listas de preços de medicamentos - CMED. Acesso em: 02/08/2024. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
39. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Banco de Preços em Saúde (BPS). Acesso em: 02/08/2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos>.
40. Schmitt J, Williams H, Group HD. Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME). Report from the First International Consensus Meeting (HOME 1), 24 July 2010, Munich, Germany. *Br J Dermatol.* 2010;163(6):1166-8.
41. Schmitt J, Langan S, Williams HC, European Dermato-Epidemiology N. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1389-98.
42. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210.
43. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
44. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
45. 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.

46. Goujon C, Viguier M, Staumont-Salle 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):562-9 e3.
47. Flohr C, Rosala-Hallas A, Jones AP, Beattie P, Baron S, Browne F, et al. Efficacy and safety of ciclosporin versus methotrexate in the treatment of severe atopic dermatitis in children and young people (TREAT): a multicentre parallel group assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol.* 2023;189(6):674-84.
48. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE Handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October; 2013. Disponível em: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.

ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-Efetividade

Metotrexato para o tratamento de pacientes com dermatite atópica moderada a grave

Setembro de 2024

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação da custo-efetividade do metotrexato 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 - Diadema (NUD), 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) foi realizada análise de custo-utilidade do metotrexato, em comparação a ciclosporina no tratamento da dermatite atópica. O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (1).

Atualmente, há publicado Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) sobre DA (2). De acordo com esse documento, entre os tratamentos farmacológicos disponíveis no SUS estão: ciclosporina oral (cápsulas de 25 mg, 50 mg e 100 mg; solução oral de 100 mg/mL); dexametasona creme (1mg/g); acetato de hidrocortisona creme (10mg/g – 1%).

Os corticoides tópicos (acetato de hidrocortisona e dexametasona) são utilizados como primeira linha de tratamento da dermatite atópica leve. Podem, também, ser considerados como medicamento de resgate em casos graves (3). A ciclosporina é uma opção terapêutica sistêmica para o tratamento da dermatite atópica refratária ao tratamento tópico convencional ou como primeira linha de tratamento para pacientes com dermatite moderada a grave (4-6).

Considerando a limitação na utilização prolongada de ciclosporina, que tem recomendação para até dois anos contínuos, preferencialmente não ultrapassando 8 a 12 meses, a disponibilidade de alternativa terapêutica sistêmica a longo prazo possibilita melhor manejo clínico de uma condição crônica e recidivante, como a DA (7, 8). Por esse motivo, foram avaliadas a efetividade e a segurança do metotrexato no tratamento de pacientes com DA. Esse medicamento é classificado como sendo um imunossupressor, tradicionalmente utilizado no tratamento de doenças autoimunes e algumas condições neoplásicas. Ele tem mostrado eficácia em casos de DA moderada a grave, que não respondem a outras terapias, sendo uma opção terapêutica para pacientes com DA no Brasil. Em uma avaliação da eficiência do sistema, foi construído modelo de custo-utilidade com as características descritas no **Quadro 1**.

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-utilidade do metotrexato para o tratamento da dermatite atópica

Objetivos	Avaliar se o metotrexato para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave, em comparação a ciclosporina, é custo-efetivo sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Metotrexato
População-alvo	Pacientes com dermatite atópica moderada a grave sem restrição de idade
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Ciclosporina
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não se aplica
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Análise	Custo-utilidade
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e probabilística

4. MÉTODOS

4.1 População-alvo

Pacientes com dermatite atópica moderada a grave, sem restrição em relação à idade. Como a indicação para tratamento de dermatite atópica não consta na bula do metotrexato, a definição da população se deu baseada em diretrizes clínicas e documentos de consenso (9-12).

4.2 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.3 Estrutura do modelo econômico

Realizou-se análise de custo-utilidade do tratamento da dermatite atópica com metotrexato em comparação a ciclosporina. Foi construída uma árvore de decisão considerando a probabilidade de melhora clínica (EASI-50) (**Figura 1**). Na semana 24, foi realizada a avaliação de melhora clínica. Para aqueles pacientes que apresentaram melhora clínica com o tratamento, considerou-se a continuidade do paciente no modelo com terapia até 52 semanas. Para aqueles pacientes que não apresentaram melhora clínica na semana 24, considerou-se tratamento subsequente de “não respondedores”.

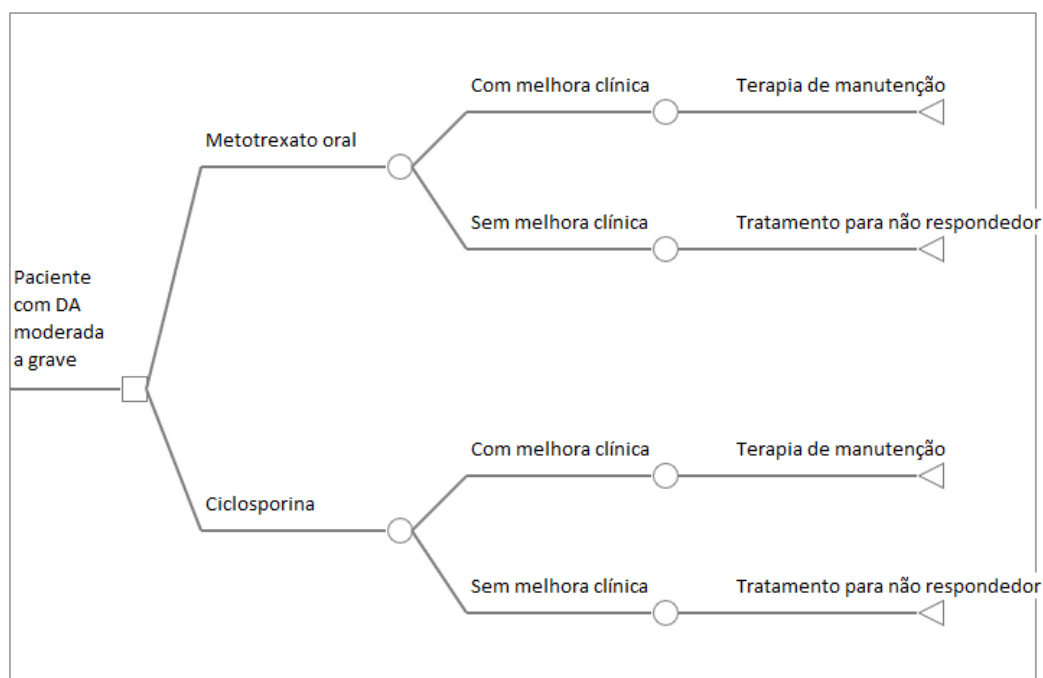


Figura 1. Árvore de decisão

4.4 Horizonte temporal

Para o modelo, utilizou-se um horizonte temporal de um ano. Essa premissa foi baseada em algumas características dos ensaios clínicos identificados na revisão sistemática: (i) os estudos avaliam a tecnologia no curto prazo (de 8 a 36 de tratamento e no máximo totalizando 60 semanas de acompanhamento) (13-15); (ii) o uso da ciclosporina não é recomendado por longos períodos (2, 7); (iii) em geral, a ciclosporina é utilizada de forma reativa nas crises. Dessa forma, o horizonte temporal de um ano foi suficiente para simular o tratamento dos pacientes no quadro agudo e o tratamento de manutenção para aqueles que apresentam melhora clínica (16). Como os medicamentos não são curativos, essa premissa considera que não há diferença no tratamento dos pacientes após um ano.

4.5 Intervenção e comparador

A intervenção avaliada foi o metotrexato oral comprimido de 2,5 mg com dose semanal entre 15 e 25 mg para a população adulta e entre 10 e 15 mg/m²/semana (o equivalente a 0,4 e 0,6 mg/kg/semana) para crianças e adolescentes (14, 15). Para o braço da intervenção foi considerada a suplementação com 5 mg/semana de ácido fólico. O comparador foi a ciclosporina cápsula com dose entre 2,5 e 5 mg/kg/dia para o controle da condição. Na fase de manutenção, foi considerada a dose entre 2,5 e 3 mg/kg/dia para a ciclosporina. A ciclosporina possui diversas apresentações: cápsulas de 25 mg, 50 mg e 100 mg, solução oral de 100 mg/ml, nesta avaliação considerou-se a apresentação de 50 mg (2, 7). A forma de administração seguiu o preconizado em bula e/ou diretrizes clínicas e o adotado nos estudos clínicos.

4.6 Desfechos

- **Probabilidade de melhora clínica**

O desfecho utilizado para a construção da avaliação econômica foi a probabilidade de melhora clínica dos pacientes com os dois tratamentos. A resposta clínica foi definida como melhora relativa no índice *Eczema Area Severity Intensity index* de pelo menos 50% em relação à linha de base (EASI 50) sob tratamento ativo. Para a população de adultos, foi considerado o estudo publicado por Goujon (2018), único estudo identificado para essa população, no qual em avaliação na semana 24 foi relatado que 87% dos pacientes sob tratamento ativo com metotrexato e 81% de pacientes sob tratamento ativo com ciclosporina tiveram melhora clínica (14). Para crianças e adolescentes foi considerado o único estudo, Flohr (2023), que forneceu resultado utilizando a EASI-50, como o estudo não fornece dados para semana 24, assumiu-se os resultados reportados para a semana 36, na qual foram de 87% para os pacientes tratados com metotrexato e 71% para pacientes que receberam ciclosporina tiveram melhora clínica (15). Foi utilizado o resultado da semana 36 para a população de crianças e adolescentes, uma vez que o estudo não forneceu dados para a semana 24, e se

considerássemos resultado de semanas anteriores estaríamos superestimando a ciclosporina.

- **Qualidade de vida**

Para a população de adultos foram utilizados resultados da avaliação com o *Dermatology life Quality Index* (DLQI) do ECR de Goujon (2018) (14), que posteriormente foram convertidos em dados de utilidade (17). Para pacientes com dermatite atópica não respondentes foi considerada uma utilidade de 0,64 e para os respondedores de 0,83. Para crianças e adolescentes foram considerados os resultados avaliados com o *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) do ECR Flohr (2023) (15), que foram também convertidos em dados de utilidade, resultando em 0,76 e 0,57 para respondedores e não respondedores, respectivamente.

- **Mortalidade**

Não foram consideradas diferenças em mortalidade dos grupos intervenções e do grupo comparador. Por se tratar de um modelo de horizonte temporal de um ano, os dados de mortalidade foram desconsiderados.

4.7 Estimativas de recursos e custos associados

Foram considerados apenas custos diretos relacionados tratamento com as terapias selecionadas, tratamento de manutenção e tratamento dos não respondedores. 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).

- **Custo de tratamento:**

Para o cálculo do custo do tratamento, foi estimada a quantidade em comprimidos de 2,5 mg de metotrexato e cápsulas de 50 mg de ciclosporina por semana.

Para pacientes adultos que foram tratados com metotrexato, a terapia consistiu na administração oral de 15 a 25 mg por semana (conforme ensaio clínico e *guidelines*) (14, 18). Para crianças e adolescentes foi considerada a dose de metotrexato entre 0,4 a 0,6 mg/kg/semana (15). Para esse grupo de tratamento, considerou-se a administração de ácido fólico 5 mg/semana, conforme ECR, recomendação em *guidelines* e validação com especialista (18).

Para o grupo tratado como ciclosporina, tanto para adultos quanto crianças e adolescentes, o tratamento inicial envolveu a administração oral de 2,5 a 5 mg/kg/dia por seis semanas e de 2 a 3 mg/kg/dia durante terapia de manutenção (2, 7). Para estimar a dose final foi utilizado o peso médio da população de acordo com Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), sendo 26,24 kg para crianças, 53,19 kg para adolescentes e 65,78 kg para a população adulta (19).

Para o cálculo do custo médio da população total, foi considerada a proporção de crianças (2 a 12 anos), adolescentes (até 18 anos) e adultos (acima de 18 anos de idade) com base na prevalência da doença e na projeção da população brasileira, divulgada pelo IBGE (20). A estimativa resultante foi de 29,94%, 15,74% e 54,32%, respectivamente.

As informações sobre preço dos medicamentos foram retiradas no Banco de Preços em Saúde (BPS) (16). Na **tabela 1**, são apresentados os preços dos dois tratamentos por comprimido/cápsula, considerando a média ponderada dos preços de compras dos últimos 18 meses e o custo do tratamento anual.

Tabela 1. Custos dos tratamentos

	Preço médio por comprimido/cápsula	Quantidade média utilizada semana	Custo médio por semana	Fonte
ADULTOS				
Intervenção				
Metotrexato (comprimidos de 2,5 mg)	R\$ 0,69	8	R\$ 5,50	Dose: 15 a 25mg/semana; Goujon, 2018 (30); Preço: BPS;
Ácido fólico (suplementação – comprimidos de 5 mg)	R\$ 0,04	1	R\$ 0,04	Dose: 5 mg/semana; Preço: BPS;
TOTAL			R\$ 5,54	
Comparador				
Ciclosporina (cápsulas de 50 mg) – controle	R\$ 1,86	35	R\$ 64,23	Dose: 2,5 a 5 mg/kg/dia -PCDT de dermatite atópica (20); Peso médio da população: IBGE; Preço: BPS;
Ciclosporina (cápsulas de 50 mg) – manutenção	R\$ 1,86	25	R\$ 47,11	Dose: 2,5 a 3 mg/kg/dia -PCDT de dermatite atópica (20); Peso médio da população: IBGE; Preço: BPS;
ADOLESCENTES				
Metotrexato (comprimidos de 2,5 mg)	R\$ 0,69	11	R\$ 7,31	Dose: 15 a 25mg/semana; Flohr, 2023 (31); Preço: BPS;
Ácido fólico (suplementação – comprimidos de 5 mg)	R\$ 0,04	1	R\$ 0,04	Dose: 5 mg/semana; Preço: BPS;
TOTAL			R\$ 7,35	
Comparador				
Ciclosporina (cápsulas de 50 mg) – controle	R\$ 1,86	28	R\$ 51,94	Dose: 2,5 a 5 mg/kg/dia -PCDT de dermatite atópica (20); Peso médio da população: IBGE; Preço: BPS;
Ciclosporina (cápsulas de 50 mg) – manutenção	R\$ 1,86	20	R\$ 38,09	Dose: 2,5 a 3 mg/kg/dia -PCDT de dermatite atópica (20); Peso médio da população: IBGE; Preço: BPS;
CRIANÇAS				
Metotrexato (comprimidos de 2,5 mg)	R\$ 0,69	5	R\$ 3,61	Dose: 15 a 25mg/semana; Flohr, 2023 (31); Preço: BPS;
Ácido fólico (suplementação – comprimidos de 5 mg)	R\$ 0,04	1	R\$ 0,04	Dose: 5 mg/semana; Preço: BPS;
TOTAL			R\$ 3,65	
Comparador				
Ciclosporina (cápsulas de 50 mg)	R\$ 1,86	14	R\$ 25,62	Dose: 2,5 a 5 mg/kg/dia -PCDT de

mg) – controle				dermatite atópica (20); Peso médio da população: IBGE; Preço: BPS;
Ciclosporina (cápsulas de 50 mg) – manutenção	R\$ 1,86	10	R\$ 18,79	Dose: 2,5 a 3 mg/kg/dia -PCDT de dermatite atópica (20); Peso médio da população: IBGE; Preço: BPS;

○ **Custo de pacientes sem melhora clínica**

Para o cálculo do custo de pacientes não respondedores, foram buscados estudos que reportassem a proporção de utilização de cada tratamento utilizado na dermatite atópica, assim como hospitalização, visitas à emergência e consulta com especialista. Os dados obtidos foram provenientes de literatura de outros países, podendo não refletir a realidade do Brasil. Para minimizar essa fragilidade, eles foram validados por especialista. Na **tabela 2 e 3** são apresentados os tratamentos considerados e o custo anual.

Tabela 2. Custos de pacientes sem melhora clínica -adultos

	Proporção de utilização	Custo unitário da tecnologia	Utilização por ano	Custo anual	Fonte
Hospitalização	50%	R\$ 224,91	3	R\$ 337,37	Jiménez, 2023 (21)/ SIGTAP 03.03.08.005-1.
Visita à emergência	100%	R\$ 11,00	3	R\$ 33,00	Jiménez, 2023 (21)/ SIGTAP 03.01.06.009-6.
Consulta com especialista	100%	R\$ 10,00	21,2	R\$ 212,00	Jiménez, 2023 (21)/ SIGTAP 03.01.01.007-2.
Fototerapia (sessões)	4%	R\$ 4,00	50	R\$8,60	Arruda, 2021 (22); SIGTAP
Anti-histamínicos orais (comprimido)	40%	R\$ 0,22	30	R\$ 2,62	Arruda, 2021 (22); hidroxizina 25mg – Bula (23). BPS
Antibióticos (comprimido)	30%	R\$ 0,21	28	R\$ 1,76	Arruda, 2021 (22); Cefalexina 500mg-bula (24). BPS
Acetato de hidrocortisona 1% (bisnaga 20g)	47%	R\$ 7,65	6	R\$ 21,57	Blauvelt, 2017 (25) Pressuposto: 1 tubo por mês. BPS
Dexametasona: creme (0,1%) – (bisnaga 10,00 g)	47%	R\$ 1,28	6	R\$ 3,61	Blauvelt, 2017 (25) Pressuposto: 1 tubo por mês. BPS
Total (anual)					R\$ 620,53
Total (semanal)					R\$ 11,93

Tabela 3. Custos de pacientes sem melhora clínica – crianças e adolescentes

	Proporção de utilização	Custo unitário da tecnologia	Utilização por ano	Custo anual	Fonte
Hospitalização	50%	R\$ 224,91	1,55	R\$ 174,31	Andersen, 2019 (26). SIGTAP 03.03.08.005-1. Preço máximo: +20%. Preço mínimo: -20%. Validação com especialista.
Visita à emergência	65%	R\$ 11,00	6	R\$ 42,92	Chovatiya, 2023 (27). SIGTAP 03.01.06.009-6.

					Preço máximo: +20%. Preço mínimo: -20%. Validação com especialista.
Consulta com especialista	100%	R\$ 10,00	13,55	R\$ 135,50	Andersen, 2019 (26). SIGTAP 03.01.01.007-2. Preço máximo: +20%. Preço mínimo: -20%. Validação com especialista.
Anti-histamínicos orais (comprimido)	35%	R\$ 0,28	74,34	R\$ 7,29	Andersen, 2019 (26). Hidroxizina 25mg - Bula (0,7 mg/Kg de peso, 3 vezes ao dia) por, no máximo, 10 dias (23). BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Valor máximo e mínimo referente às compras com maior e maior preço para o mesmo período. Data: 29/02/2024. Peso mediano população entre 2 e 15 anos = 29.5kg. Dose 10 dias = 619.5 mg. Dose anual = 1858.5 (considerando utilização de 3x ao ano)
Antibióticos (comprimido)	68%	R\$ 0,54	70	R\$ 25,70	Andersen, 2019 (26). Cefalexina 500mg. (1000 mg/dia) por 14 dias: 2 a 3 vezes ao ano (24). BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Valor máximo e mínimo referente às compras com maior e maior preço para o mesmo período. Data: 29/02/2024. Dose 14 dias = 14000mg. Uso 2.5x ao ano = 35000mg
Acetato de hidrocortisona 1% (bisnaga 20g)	50%	R\$ 8,22	6	R\$ 24,66	Andersen, 2019 (26). Pressuposto: 1 tubo por mês. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Valor máximo e mínimo referente às compras com maior e maior preço para o mesmo período. Data: 29/02/2024.
Dexametasona: creme (0,1%) – (bisnaga 10,00 g)	50%	R\$ 1,34	6	R\$ 4,02	Andersen, 2019 (26). Pressuposto: 1 tubo por mês. Preço: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Valor máximo e mínimo referente às compras com maior e maior preço para o mesmo período. Data: 29/02/2024.
Total (anual)					R\$ 414,37
Total (semanal)					R\$ 7,97

Em recente reunião da Conitec (20ª Reunião Extraordinária – 23/08/2024) foi recomendada a incorporação do dupilumabe para o tratamento de crianças com dermatite atópica grave e a incorporação do upadacitinibe para o tratamento de adolescentes com dermatite atópica grave. Para pacientes adultos não foi recomendada nenhuma das tecnologias avaliadas na ocasião. Dessa forma, estimou-se o custo do não respondedor considerando essas tecnologias que receberam recomendação favorável à incorporação, resultando em um custo semanal de R\$ 1.128,95 para crianças não respondedoras e de R\$ 274,77 para adolescentes.

4.8 Desconto

Por se tratar de um modelo com horizonte temporal de um ano, nenhuma taxa de desconto foi aplicada no modelo.

4.9 Parâmetros utilizados no modelo

Os parâmetros utilizados no modelo estão descritos no **Quadro 2**.

Quadro 2. Resumo dos parâmetros utilizados no modelo do metotrexato para dermatite atópica

Parâmetro	Utilizado no modelo	Fonte
Análise econômica	Custo-utilidade	-
Perspectiva	Sistema Único de Saúde	-
Modelo econômico	Árvore de decisão	-
Horizonte temporal	Um ano	-
Metotrexato		
Probabilidade de melhora clínica metotrexato - adultos	0,58	Goujon, 2018 (14)
Probabilidade de melhora clínica - metotrexato - crianças e adolescentes	0,58	Flohr, 2023 (15)
Dose metotrexato semanal (comprimido) – adultos	8	Média da dose semanal (15 a 25mg/semana - Goujon, 2018) (14). Considerando comprimidos de 2,5mg.
Dose metotrexato semanal (comprimido) – adolescentes	11	Média da dose semanal (0,4 a 0,6 mg/kg/semana). Peso médio IBGE: 53,19 kg. Considerando comprimidos de 2,5mg.
Dose metotrexato semanal (comprimido) – crianças	5	Média da dose semanal (0,4 a 0,6 mg/kg/semana). Peso médio IBGE: 26,24 kg. Considerando comprimidos de 2,5mg.
Dose suplementação com ácido fólico semanal (comprimidos)	1	Estudos e validação com especialista. 5mg/semana
Ciclosporina		
Probabilidade de melhora clínica ciclosporina - adultos	0,56	Goujon, 2018 (14)
Probabilidade de melhora clínica ciclosporina – crianças e adolescentes	0,51	Flohr, 2023 (15)
Dose de ciclosporina semanal – controle (cápsula de 50mg) – adultos	35	Média da dose de controle por semana: 2,5 a 5 mg/kg/dia (PCDT de dermatite atópica) (2). Média do peso da população com 18 anos ou mais: 65,78 kg (IBGE).
Dose de ciclosporina semanal – manutenção (cápsula de 50mg) - adultos	25	Média da dose de manutenção por semana: 2,5 a 3 mg/kg/semana (PCDT de dermatite atópica) (2). Média do peso da população com 18 anos ou mais: 65,78 kg (IBGE).
Dose de ciclosporina semanal – controle (cápsula de 50mg) – adolescentes	28	Média da dose de controle por semana: 2,5 a 5 mg/kg/dia (PCDT de dermatite atópica) (2). Média do peso da população com 12 a 18 anos: 53,19 kg (IBGE).
Dose de ciclosporina semanal – manutenção (cápsula de 50mg) – adolescentes	20	Média da dose de manutenção por semana: 2,5 a 3 mg/kg/semana (PCDT de dermatite atópica) (2). Média do peso da população com 12 a 18 anos: 53,19 kg (IBGE).
Dose de ciclosporina semanal – controle (cápsula de 50mg) – crianças	14	Média da dose de controle por semana: 2,5 a 5 mg/kg/dia (PCDT de dermatite atópica) (2). Média do peso da população com 2 a 12 anos: 26,24 kg (IBGE).
Dose de ciclosporina semanal – manutenção (cápsula de 50mg) – crianças	10	Média da dose de manutenção por semana: 2,5 a 3 mg/kg/semana (PCDT de dermatite atópica) (2). Média do peso da população com 2 a 12 anos: 26,24 kg (IBGE).
Parâmetros de utilidade		
Utilidade de pacientes com dermatite	0,64	Goujon, 2018 (14)

atópica – não respondentes – adultos		
Utilidade de pacientes com dermatite atópica – respondentes – adultos	0,83	Goujon, 2018 (14)
Utilidade de pacientes com dermatite atópica – não respondentes – crianças e adolescentes	0,57	Flohr, 2023 (15)
Utilidade de pacientes com dermatite atópica – respondentes – crianças e adolescentes	0,76	Flohr, 2023 (15)
Custos		
Custo não respondedor (R\$/semana) - adulto	11,93	Tabela 2
Custo não respondedor (R\$/semana) – crianças e adolescentes	7,97	Tabela 3
Custo metotrexato (R\$/semana) - adulto	5,54	Tabela 1
Custo ciclosporina controle (R\$/semana) - adultos	64,23	Tabela 1
Custo ciclosporina manutenção (R\$/semana) - adultos	47,11	Tabela 1
Custo metotrexato (R\$/semana) – adolescentes	7,35	Tabela 1
Custo ciclosporina controle (R\$/semana) - adolescentes	51,94	Tabela 1
Custo ciclosporina manutenção (R\$/semana) - adolescentes	38,09	Tabela 1
Custo metotrexato (R\$/semana) – crianças	3,65	Tabela 1
Custo ciclosporina controle (R\$/semana) - crianças	25,62	Tabela 1
Custo ciclosporina manutenção (R\$/semana) - crianças	18,79	Tabela 1

4.10 Análise de sensibilidade

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

Tabela 4. Resumo dos parâmetros utilizados na análise de sensibilidade

Parâmetro	Mínimo	Máximo	Fonte
Probabilidade de melhora clínica – metotrexato -adultos	0,522	0,638	Goujon, 2018 (14) – Mín/Máx: +/-10%
Probabilidade de melhora clínica – ciclosporina – adultos	0,504	0,616	Goujon, 2018 (14) – Mín/Máx: +/-10%
Probabilidade de melhora clínica - metotrexato - crianças e adolescentes	0,522	0,638	Flohr, 2023 (15) – Mín/Máx: +/-10%
Probabilidade de melhora clínica - ciclosporina - crianças e adolescentes	0,459	0,561	Flohr, 2023 (15) – Mín/Máx: +/-10%
Utilidade de pacientes respondedores –	0,80	0,87	Goujon, 2018 (14); DLQI após o tratamento

adultos			
Utilidade de pacientes não respondedores - adultos	0,62	0,66	Goujon, 2018 (14); DLQI no baseline
Utilidade de pacientes respondedores - crianças e adolescentes	0,75	0,77	Flohr, 2023 (15); DLQI após o tratamento
Utilidade de pacientes não respondedores - crianças e adolescentes	0,56	0,59	Flohr, 2023 (15); DLQI no baseline
Custo semanal metotrexato - adultos	4,16	6,91	Custo: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Dose semanal mínima: 15 mg/semana; máxima: 25 mg/semana.
Custo semanal ciclosporina controle - adultos	42,82	85,65	Custo: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Dose mínima: 2,5 mg/kg/dia; máxima: 5 mg/kg/dia
Custo semanal ciclosporina manutenção - adultos	47,11	51,39	Custo: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Dose mínima: 2,5 mg/kg/dia; máxima: 3 mg/kg/dia
Custo semanal metotrexato - adolescentes	5,89	8,81	Custo: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Dose semanal mínima: 0,4 mg/kg/semana; máxima: 0,6 mg/kg/semana.
Custo semanal ciclosporina controle - adolescentes	34,63	69,25	Custo: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Dose mínima: 2,5 mg/kg/dia; máxima: 5 mg/kg/dia
Custo semanal ciclosporina manutenção - adolescentes	34,63	41,55	Custo: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Dose mínima: 2,5 mg/kg/dia; máxima: 3 mg/kg/dia
Custo semanal metotrexato - crianças	2,92	4,37	Custo: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Dose semanal mínima: 0,4 mg/kg/semana; máxima: 0,6 mg/kg/semana.
Custo semanal ciclosporina controle - crianças	17,08	34,16	Custo: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Dose mínima: 2,5 mg/kg/dia; máxima: 5 mg/kg/dia
Custo semanal ciclosporina manutenção - crianças	17,08	20,50	Custo: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Dose mínima: 2,5 mg/kg/dia; máxima: 3 mg/kg/dia
Custo não respondedor (R\$/semana) - adultos	9,55	14,32	Custo: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Jiménez, 2023; Arruda, 2021; Blauvelt, 2017.
Custo não respondedor (R\$/semana) – crianças e adolescentes	6,61	9,91	Custo: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses. Chovatiya, 2022; Andersen, 2019.

4.11 Pressupostos

Foram assumidos alguns pressupostos para a condução desta análise de custo-utilidade, sendo eles:

- Os níveis de resposta obtidos durante a avaliação de 24 semanas são mantidos até um ano de tratamento. Embora esse dado reflita as evidências disponíveis na literatura, é uma limitação que pode se afastar da prática clínica. Não foram encontrados estudos para ambas as populações que fizessem a avaliação dos pacientes a longo prazo;
- Não serão considerados dados de mortalidade, assumindo a equivalência entre as estratégias.

5. RESULTADOS

Considerando o horizonte temporal de um ano e os potenciais benefícios clínicos das terapias, a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) do tratamento da dermatite atópica com metotrexato em comparação a ciclosporina foi de

- R\$ 385.369,90 por AVAQ (Tabela 5).

Tabela 5. Resultado da avaliação de custo-utilidade para o caso base

Análise	Estratégia	Custos	Efetividade	Efetividade Incremental	Custo incremental	RCUI
Custo-utilidade	Metotrexato	R\$ 330,53	0,71823	-		-
	Ciclosporina	R\$ 3.467,23	0,71009	0,00814	- R\$ 3.136,69	- R\$ 385.369,90 /AVAQ

AVAQ: anos de vida ajustados para qualidade; RCUI: razão de custo-utilidade incremental;

Ao considerar dupilumabe e upadacitinibe no custo de crianças e adolescentes não respondedores, respectivamente. A RCUI resultante é de - R\$ 3.469.867,36 por AVAQ, uma vez que as tecnologias aumentam os custos dos ramos sem melhora clínica.

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais impactaram o resultado foram: probabilidade de melhora clínica (Tabela 6 e Figura 2).

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

Descrição do parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Probabilidade de melhora clínica - metotrexato- adultos	-R\$ 1.459.747,01	-R\$ 223.132,71
Probabilidade de melhora clínica - ciclosporina - adultos	-R\$ 218.531,40	-R\$ 1.378.708,20
Probabilidade de melhora clínica - metotrexato - crianças e adolescentes	-R\$ 1.012.265,89	-R\$ 239.213,64
Probabilidade de melhora clínica - ciclosporina - crianças e adolescentes	-R\$ 244.042,37	-R\$ 869.445,83
Utilidade de pacientes respondedores - adultos	-R\$ 422.976,22	-R\$ 347.012,14
Utilidade de pacientes não respondedores - adultos	-R\$ 365.781,34	-R\$ 410.149,72
Utilidade de pacientes respondedores - crianças e adolescentes	-R\$ 396.222,68	-R\$ 377.618,63
Utilidade de pacientes não respondedores - crianças e adolescentes	-R\$ 377.618,63	-R\$ 406.229,48
Custo semanal metotrexato - adultos	-R\$ 390.387,46	-R\$ 383.006,59
Custo semanal ciclosporina controle - adultos	-R\$ 378.123,17	-R\$ 395.270,88
Custo semanal ciclosporina manutenção - adultos	-R\$ 386.697,02	-R\$ 399.697,01
Custo semanal metotrexato - adolescentes	-R\$ 387.834,51	-R\$ 385.559,54
Custo semanal ciclosporina controle - adolescentes	-R\$ 384.688,29	-R\$ 388.705,75
Custo semanal ciclosporina manutenção - adolescentes	-R\$ 376.185,17	-R\$ 397.208,87
Custo semanal metotrexato - crianças	-R\$ 387.764,44	-R\$ 385.629,60
Custo semanal ciclosporina controle- crianças	-R\$ 384.812,03	-R\$ 388.582,01
Custo semanal ciclosporina manutenção - crianças	-R\$ 381.511,26	-R\$ 391.882,79
Custo não respondedor (R\$/semana) - adultos	-R\$ 382.327,35	-R\$ 391.066,69
Custo não respondedor (R\$/semana) - adolescentes	-R\$ 382.751,95	-R\$ 390.642,09
Custo não respondedor (R\$/semana) - crianças	-R\$ 383.090,84	-R\$ 390.303,20

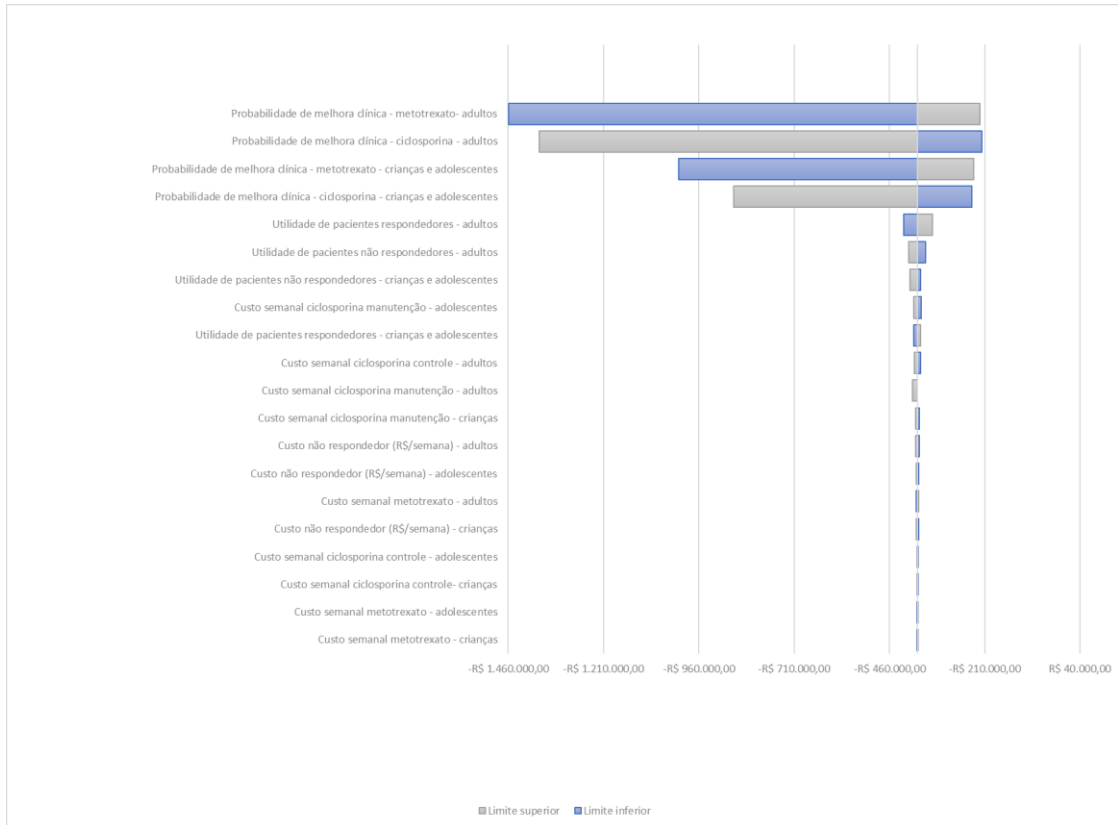


Figura 2. Resultado da análise de sensibilidade determinística – custo-utilidade

Na análise de sensibilidade probabilística, a maioria das simulações apresentou maior efetividade e menor custo de tratamento (**Figura 3**).

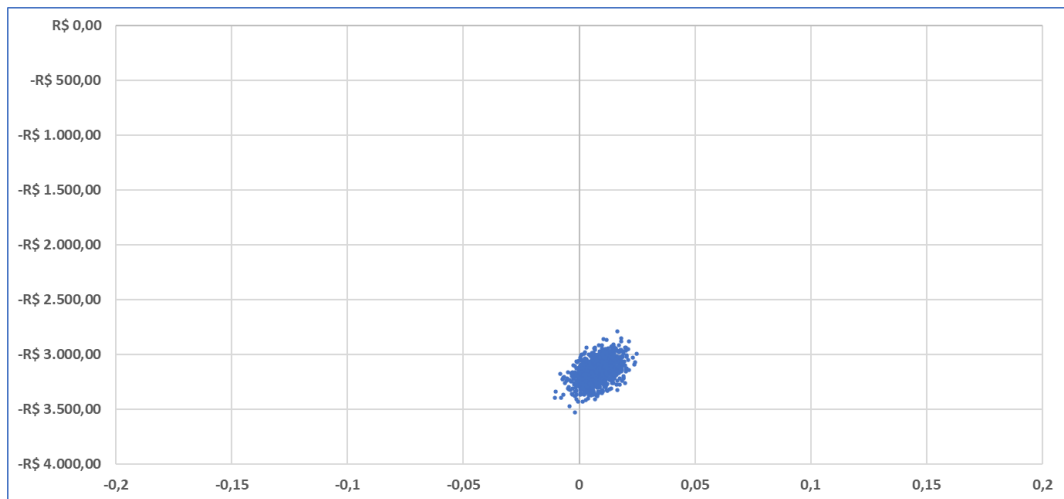


Figura 3. Resultado da análise de sensibilidade probabilística – custo-utilidade

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A razão de custo-utilidade incremental (RCEI) do tratamento da dermatite atópica com metotrexato em comparação a ciclosporina foi de - R\$ 385.369,90 por AVAQ.

Cabe ressaltar que o custo semanal do tratamento utilizando metotrexato varia de R\$ 3,65 a R\$ 7,35 dependendo da faixa etária, enquanto o custo semanal da ciclosporina varia de R\$ 18,79 a R\$ 64,23 a depender da dose e população, sendo cerca de sete vezes maior. Os estudos sugerem que o metotrexato apresenta perfis de eficácia e segurança semelhantes à ciclosporina. As pequenas diferenças observadas indicam que a ciclosporina possa estar associada a uma resposta clínica mais rápida, enquanto o metotrexato consegue sustentar melhor o controle da doença ao longo do tempo.

Há clara limitação das evidências científicas utilizadas no modelo, uma vez que a probabilidade de resposta clínica está baseada em apenas um ensaio clínico para cada faixa etária da população. Ainda, trata-se de uma tecnologia *off-label*, para qual existe variabilidade em relação a dose para o tratamento de pacientes com dermatite atópica. A análise realizada foi consideravelmente limitada pelos dados disponíveis na literatura. Outra limitação é avaliação em um tempo de horizonte de curto prazo, uma vez que não foram identificados ensaios clínicos de longo prazo avaliando essa tecnologia em questão. Destaca-se ainda que os eventos adversos não foram considerados nesta avaliação, pois as estimativas não sugeriram significância estatística. Por fim, apesar de *guidelines* descreverem a utilização do metotrexato via subcutânea, especialmente para pacientes intolerantes a via oral, nesta avaliação foi considerado apenas o metotrexato via oral, uma vez que todos os ECRs identificados utilizaram essa via de administração.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde – 2ª edição – Brasília: Ministério da Saúde, 2014; 132 p. .
2. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria conjunta SAES/SECTICS nº 34, de 20 de dezembro de 2023 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dermatite Atópica; 2023.
3. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. Health Utility Scores of Atopic Dermatitis in US Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(4):1246-52 e1.
4. Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyarom R, Chunharas A, Chantaphakul H, Aunhachoke K, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2021;39(3):145-55.
5. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(9):1409-31.
6. Wollenberg A, Szepietowski J, Taieb A, Ring J. Corrigendum: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(7):1436.
7. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ciclosporina [Bula]. Acesso em: 9 de setembro de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=ciclosporina>.
8. Orfali RL, Lorenzini D, Bressan A, Tanaka AA, Cerqueira AMM, Hirayama ADS, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis – Brazilian Society of Dermatology: an update on phototherapy and systemic therapy using e-Delphi technique. *An Bras Dermatol*. 2023;98(6):814-36.
9. Aoki V, Lorenzini D, Orfali RL, Zaniboni MC, Oliveira ZNP, Rivitti-Machado MC, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019;94(2 Suppl 1):67-75.
10. Wollenberg A, Christen-Zach S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2717-44.
11. Chu DK, Schneider L, Asiniwasis RN, Boguniewicz M, De Benedetto A, Ellison K, et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;132(3):274-312.
12. 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 Dermatol Venereol*. 2018;32(6):850-78.
13. 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.
14. Goujon C, Viguier M, Staumont-Salle 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):562-9 e3.
15. Flohr C, Rosala-Hallas A, Jones AP, Beattie P, Baron S, Browne F, et al. Efficacy and safety of ciclosporin versus methotrexate in the treatment of severe atopic dermatitis in children and young people (TREAT): a multicentre parallel group assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol*. 2023;189(6):674-84.
16. 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 Imunol*. 2017;1(2):157-182.
17. Ali FM, Kay R, Finlay AY, Piguet V, Kupfer J, Dalgard F, et al. Mapping of the DLQI scores to EQ-5D utility values using ordinal logistic regression. *Qual Life Res*. 2017;26(11):3025-34.
18. Caron AGM, Bloem M, El Khattabi H, de Waal AC, van Huizen AM, Denswil NP, et al. The wide variety of methotrexate dosing regimens for the treatment of atopic dermatitis: a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2024;35(1):2292962.
19. Sistema IBGE de Recuperação Automática (SIDRA). Tabela 2645 - Estimativas populacionais das medianas de

altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>.

20. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação: 2000-2070. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>.

21. Sanchez J, Cherrez-Ojeda I, Alvarez L, Ensina LF, Munoz N, Munoz D, et al. Physician practices and attitudes towards atopic dermatitis in Latin America: A cross-sectional study. *World Allergy Organ J.* 2023;16(11):100832.

22. Arruda LK, Yang AC, Aoki V, Criado RF, 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.

23. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Hidroxizina 25mg [Bula]. Acesso em: 1 de Agosto de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/2024>.

24. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Cefalexina 500mg [Bula]. Acesso em: 1 de Agosto de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=CEFALEXINA>.

25. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10086):2287-303.

26. Andersen YMF, Egeberg A, Skov L, Thyssen JP. Demographics, healthcare utilization and drug use in children and adults with atopic dermatitis in Denmark: a population-based cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(6):1133-42.

27. Chovatiya R, Begolka WS, Thibau IJ, Silverberg JI. The financial burden of out-of-pocket healthcare expenses on caregivers of children with atopic dermatitis in the United States. *Skin Health Dis.* 2023;3(1):e191.

ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise de Impacto Orçamentário

Metotrexato para o tratamento de pacientes com dermatite atópica moderada a grave

Setembro de 2024

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação de impacto orçamentário (AIO) da incorporação do metotrexato para o tratamento da dermatite atópica (DA) moderada a grave no Sistema Único de Saúde (SUS). Este estudo foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo - Diadema (NUD), 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 conduzida uma análise para simular o impacto orçamentário da incorporação do antimetabólito e análogo do ácido fólico, metotrexato, em relação ao medicamento sistêmico incorporado e recomendado para o tratamento da dermatite atópica (DA) no Sistema Único de Saúde (SUS), ciclosporina (1). As características desta análise são apresentadas no **Quadro 1**.

Quadro 1. Características da análise de impacto orçamentário

Antecedentes e objetivos	Avaliar o impacto orçamentário da incorporação do metotrexato para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Metotrexato
População-alvo	Pacientes com dermatite atópica moderada a grave
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Ciclosporina
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 de impacto orçamentário adotou a perspectiva do SUS, por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (2).

4.2 Horizonte temporal

Foi considerado um horizonte temporal de 5 anos (2025-2029).

4.3 População elegível

Não foi possível realizar a estimativa da população elegível por demanda aferida, uma vez que até 2023 não havia tecnologias recomendadas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento de DA no SUS. Portanto, adotou-se uma perspectiva epidemiológica para a determinação da população elegível ao tratamento com o

metotrexato. A população elegível foi definida pelo método epidemiológico partindo-se da estimativa da população nacional, fornecida pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (3), em um horizonte temporal de 5 anos (2025-2029). Para mensurar a população brasileira com DA, independentemente da gravidade da doença, foram aplicados os dados disseminados de prevalência por faixa etária e sexo do agravo no Brasil, publicados pelo *The Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME), um centro independente de pesquisa em saúde global da Universidade de Washington (4). Os dados utilizados estão na **Tabela 1**.

Tabela 1. Dados utilizados para a estimativa da população elegível, entre 2025 e 2029

Faixa etária	Prevalência ¹	Projeção da população brasileira ²				
		2025	2026	2027	2028	2029
Masc_28/364d	0,019	1.440.908	1.426.287	1.411.630	1.396.875	1.382.460
Fem_28/364d	0,025	1.374.314	1.360.316	1.346.290	1.332.175	1.318.392
Masc_1/4	0,054	5.890.456	5.836.719	5.780.503	5.723.157	5.665.068
Fem_1/4	0,069	5.620.556	5.568.934	5.515.003	5.460.019	5.404.352
Masc_5/9	0,049	7.522.618	7.509.351	7.495.730	7.441.882	7.382.807
Fem_5/9	0,063	7.183.323	7.169.960	7.156.303	7.104.326	7.047.419
Masc_10/14	0,030	7.481.411	7.502.112	7.506.047	7.540.921	7.547.162
Fem_10/14	0,039	7.152.115	7.170.599	7.173.253	7.205.511	7.210.562
Masc_15/19	0,02	7.531.320	7.453.057	7.418.949	7.392.651	7.396.587
Fem_15/19	0,024	7.231.549	7.152.834	7.117.070	7.089.291	7.090.699
Masc_20/24	0,015	7.971.317	7.843.582	7.741.213	7.653.070	7.570.037
Fem_20/24	0,018	7.732.483	7.601.342	7.495.658	7.404.243	7.318.466
Masc_25/29	0,013	8.621.118	8.544.666	8.387.530	8.204.388	8.031.009
Fem_25/29	0,015	8.498.854	8.401.581	8.230.970	8.039.027	7.858.757
Masc_30/34	0,012	8.393.527	8.417.664	8.473.141	8.534.872	8.563.312
Fem_30/34	0,014	8.474.016	8.475.221	8.501.254	8.530.339	8.527.750
Masc_35/39	0,011	8.430.688	8.404.634	8.365.378	8.324.589	8.299.702
Fem_35/39	0,013	8.632.896	8.591.073	8.541.313	8.492.081	8.455.572
Masc_40/44	0,011	8.222.214	8.283.430	8.318.165	8.330.545	8.327.522
Fem_40/44	0,013	8.620.632	8.657.882	8.663.516	8.644.914	8.613.835
Masc_45/49	0,011	7.419.108	7.580.798	7.731.316	7.865.760	7.978.594
Fem_45/49	0,013	7.944.063	8.102.291	8.246.251	8.370.379	8.468.309
Masc_50/54	0,011	6.383.077	6.516.900	6.680.739	6.863.310	7.046.315
Fem_50/54	0,013	6.963.705	7.106.337	7.278.291	7.467.575	7.654.669
Masc_55/59	0,012	5.785.731	5.851.268	5.903.677	5.956.190	6.028.485
Fem_55/59	0,014	6.423.020	6.492.695	6.552.788	6.615.246	6.697.988
Masc_60/64	0,012	4.988.027	5.097.383	5.201.061	5.297.302	5.383.487
Fem_60/64	0,015	5.746.464	5.859.310	5.961.715	6.054.307	6.138.173
Masc_65/69	0,013	3.978.090	4.106.032	4.232.502	4.355.732	4.473.440
Fem_65/69	0,015	4.770.537	4.919.734	5.067.255	5.209.895	5.343.114
Masc_70/74	0,013	2.915.566	3.028.989	3.145.702	3.264.515	3.383.680
Fem_70/74	0,016	3.685.934	3.828.611	3.972.652	4.117.387	4.261.854

Masc_75/79	0,014	1.949.716	2.036.732	2.123.408	2.210.961	2.301.516
Fem_75/79	0,016	2.628.645	2.749.655	2.870.706	2.992.562	3.117.106
Masc_80/84	0,014	1.126.100	1.180.178	1.242.110	1.309.326	1.378.193
Fem_80/84	0,017	1.664.180	1.743.331	1.834.577	1.934.437	2.037.456
Masc_85/89	0,014	595.279	617.114	637.836	659.812	686.235
Fem_85/89	0,017	992.126	1.028.467	1.062.520	1.098.244	1.141.243
Masc_90+	0,014	335.033	352.599	372.193	392.729	412.903
Fem_90+	0,016	708.377	746.862	789.019	833.124	877.075

Notas: IHME: *Institute for Health Metrics and Evaluation*. Prevalência da dermatite atópica no Brasil por faixa etária e sexo; IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060. Masc: masculino; Fem: feminino

De acordo com o PCDT de DA vigente, os corticoides tópicos são utilizados como primeira linha de tratamento em adultos e crianças, e a ciclosporina é uma opção sistêmica indicada a pacientes com DA moderada a grave (1).

Como não há indicação em bula para o uso de metotrexato para o tratamento da DA, foram consultadas diretrizes clínicas e documentos de consenso, nos quais consta a informação de que o metotrexato é uma opção de tratamento sistêmico *off label* para pacientes com DA moderada a grave, condizente com as gravidades da condição avaliadas nos ensaios clínicos randomizados (ECRs) (5, 6). Não foram encontradas restrições em relação a idade.

Por esse motivo, foi estimada a população de pacientes com DA moderada a grave. Em adultos, a proporção de pacientes com DA moderada a grave utilizada foi de 65%, obtida de um estudo realizado com especialistas brasileiros (7). Para crianças e adolescentes, o cálculo foi baseado em dados identificados em um estudo transversal internacional com pacientes pediátricos. No Brasil, a proporção de pacientes com DA moderada a grave entre 6 meses a 11 anos e 12 anos a 17 anos foi de 48,5% e 49,4%, respectivamente (8).

Além disso, foi estimada a população com DA moderada a grave elegível ao uso de metotrexato. Para isso, em 30/08/2024 foi feita uma busca de estudos de utilização de medicamentos. A probabilidade média de utilizar o metotrexato em um ano foi de 0,6% para crianças e adolescentes e de 5,2% para adultos. Os dados sobre o uso da tecnologia foram validados com especialista no dia 02/09/2024.

4.4 Estimativa de recursos e custos

Considerou-se apenas o custo do tratamento com as tecnologias para a condução da análise de impacto orçamentário. Como o metotrexato é uma opção de tratamento *off label*, foram consideradas posologias utilizadas nos ECRs e *guidelines*. Para adultos, a dose de metotrexato varia de 15 a 25 mg/semana, e recomenda-se a suplementação com 5mg/semana de ácido fólico para esses pacientes. Para crianças, a dose preconizada foi de 10 a 15mg/m²/semana, o que equivale a 0,4 a 0,6 mg/kg/semana, também foi considerada a suplementação com ácido fólico (9, 10). Esses dados foram validados com especialista no dia 02/09/2024.

No cenário atual foram considerados os custos de utilização de ciclosporina, tecnologia atualmente

disponibilizada no SUS para o tratamento de DA moderada a grave (1). Em adultos, o custo do tratamento foi baseado nas proporções de utilização de ciclosporina em um estudo brasileiro, publicado por Arruda (2021) (11), que avaliou o manejo da doença em pacientes adultos com DA atendidos em hospitais de referência no Brasil. Também foi utilizada a proporção de pacientes que fizeram o uso de CT como terapia de resgate, descrita por Blauvelt (2017) (12).

Não foram encontrados dados substanciais em relação a utilização dessas tecnologias em crianças e adolescentes no Brasil, portanto, a estimativa foi baseada em estudos internacionais e validada com especialista (13, 14).

As informações sobre os preços dos medicamentos foram coletadas 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 (15). Também foram consideradas, para cada faixa etária, as medianas de peso de crianças, adolescentes e adultos publicadas pelo IBGE (16).

Uma vez que os recursos foram estimados com base em diferentes estudos da literatura, os quais incluíam estudos não brasileiros e dados frágeis, a estimativa dos recursos e as quantidades utilizadas foram validadas por um dermatologista especialista no dia 21/02/2024 e 20/03/2024.

4.5 Dados de custos

As informações sobre preços dos medicamentos foram retiradas no Banco de Preços em Saúde (BPS) (11). A média ponderada dos preços de compras dos últimos 18 meses da apresentação de metotrexato (comprimido de 2,5 mg) é de R\$ 0,69 por comprimido.

4.6 Difusão da tecnologia

Como o metotrexato já está incorporado para outros agravos dentro do SUS, acredita-se que a expansão da sua difusão para a DA será facilitada, assim estimou-se uma proporção de 70 a 90% ao longo dos anos.

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 2** estão descritos os dados para a análise de sensibilidade.

Tabela 2. Resumo dos parâmetros utilizados no caso base, limite inferior e limite superior para a análise de sensibilidade

Parâmetro	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Masc_28/364d	0,019	0,018	0,021	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Fem_28/364d	0,025	0,023	0,026	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Masc_1/4	0,054	0,050	0,059	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Fem_1/4	0,069	0,063	0,075	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Masc_5/9	0,049	0,045	0,053	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Fem_5/9	0,063	0,058	0,069	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Masc_10/14	0,030	0,027	0,033	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Fem_10/14	0,039	0,035	0,042	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Masc_15/19	0,019	0,017	0,021	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Fem_15/19	0,024	0,022	0,027	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Masc_20/24	0,015	0,013	0,016	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Fem_20/24	0,018	0,017	0,020	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Masc_25/29	0,013	0,011	0,014	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Fem_25/29	0,015	0,014	0,017	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Masc_30/34	0,012	0,011	0,013	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Fem_30/34	0,014	0,013	0,016	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Masc_35/39	0,011	0,010	0,012	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Fem_35/39	0,013	0,012	0,015	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Masc_40/44	0,011	0,010	0,012	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Fem_40/44	0,013	0,012	0,014	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Masc_45/49	0,011	0,010	0,012	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Fem_45/49	0,013	0,011	0,014	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Masc_50/54	0,011	0,010	0,012	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Fem_50/54	0,013	0,012	0,014	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Masc_55/59	0,012	0,011	0,013	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Fem_55/59	0,014	0,013	0,015	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%

Prevalência da DA (Brasil-2019) - Masc_60/64	0,012	0,011	0,013	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Fem_60/64	0,015	0,013	0,016	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Masc_65/69	0,013	0,012	0,014	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Fem_65/69	0,015	0,014	0,017	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Masc_70/74	0,013	0,012	0,015	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Fem_70/74	0,016	0,014	0,017	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Masc_75/79	0,014	0,012	0,015	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Fem_75/79	0,016	0,015	0,018	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Masc_80/84	0,014	0,013	0,015	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Fem_80/84	0,017	0,015	0,018	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Masc_85/89	0,014	0,013	0,016	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Fem_85/89	0,017	0,015	0,019	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Masc_90/94	0,014	0,013	0,015	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Prevalência da DA (Brasil-2019) - Fem_90/94	0,016	0,015	0,018	Base: HealthData; Inferior e superior: IC95%
Proporção de adultos (>18 anos) com DA grave - SCORAD (>50)	65%	55%	75,0%	Base: Mesquita, 2019 (7); Inferior/Superior: suposição (-+10%)
Proporção de adolescentes (12 a <18 anos) com DA grave (POEM)	49,4%	39,4%	59,4%	Base: Silverberg, 2021 (8); Inferior/Superior: suposição (-+10%)
Proporção de crianças (6 meses a <6 anos) com DA grave (POEM)	48,5%	38,5%	58,5%	Base: Silverberg, 2021 (8); Inferior/Superior: suposição (-+10%)
Proporção de crianças (6 a <12 anos) com DA grave (POEM)	48,5%	38,5%	58,5%	Base: Silverberg, 2021 (8); Inferior/Superior: suposição (-+10%)
Proporção de utilização de metotrexato em pacientes pediátricos <18 anos	0,6%	0,2%	1,1%	Base: Andersen, 2019 (13); Inferior/Superior: suposição (-0,4%; +0,5%)
Proporção de utilização de metotrexato em pacientes adultos	5,2%	1,2%	10,2%	Base: Andersen, 2019 (13); Arruda, 2021 (11); Inferior/Superior: suposição (-4%; +5%)
Proporção de pacientes que utilizam metotrexato injetável	15,0%	5,0%	25,0%	Base: Especialista; Inferior/Superior: suposição (-+10%)
Proporção de pacientes que utilizam metotrexato oral	85,0%	75,0%	95,0%	Base: Especialista; Inferior/Superior: suposição (-+10%)
Custo unitário (MTX 2,5mg/cp)	R\$ 0,69	R\$ 0,58	R\$ 0,96	Base: preço mediano BPS; Pmín: menor preço BPS; Pmáx: PMVG (18%) - Acesso: 05/09/2024
Custo unitário (MTX 50mg/famp)	R\$ 18,82	R\$ 13,89	R\$ 21,26	Base: preço mediano BPS; Pmín: menor preço BPS; Pmáx: maior preço BPS - Acesso: 05/09/2024

Custo anual de ciclosporina para população adulta (>18 anos)	R\$ 465,30	R\$ 394,12	R\$ 515,21	Base: BPS; Inferior: menor preço no BPS; Superior: maior preço no BPS
Custo anual de ciclosporina para população adolescente (12 a <18 anos)	R\$ 482,81	R\$ 409,32	R\$ 534,73	Base: BPS; Inferior: menor preço no BPS; Superior: maior preço no BPS
Custo anual de ciclosporina para população pediátrica (6m a <2 anos)	R\$ 40,42	R\$ 48,43	R\$ 49,66	Base: BPS; Inferior: menor preço no BPS; Superior: maior preço no BPS
Custo anual de ciclosporina para população pediátrica (2 a <6 anos)	R\$ 111,80	R\$ 106,66	R\$ 127,92	Base: BPS; Inferior: menor preço no BPS; Superior: maior preço no BPS
Custo anual de ciclosporina para população pediátrica (6 a <12 anos)	R\$ 175,38	R\$ 158,52	R\$ 197,63	Base: BPS; Inferior: menor preço no BPS; Superior: maior preço no BPS
Custo anual de ácido fólico	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	Base: BPS; Inferior: menor preço no BPS; Superior: maior preço no BPS
Difusão metotrexato 2025	70%	60%	80%	Base: Suposição, levando em consideração que o mtx já está no SUS; Inferior/Superior: suposição (-/+10%)
Difusão metotrexato 2026	75%	65%	85%	Base: Suposição, levando em consideração que o mtx já está no SUS; Inferior/Superior: suposição (-/+10%)
Difusão metotrexato 2027	80%	70%	90%	Base: Suposição, levando em consideração que o mtx já está no SUS; Inferior/Superior: suposição (-/+10%)
Difusão metotrexato 2028	85%	75%	95%	Base: Suposição, levando em consideração que o mtx já está no SUS; Inferior/Superior: suposição (-/+10%)
Difusão metotrexato 2029	90%	80%	100%	Base: Suposição, levando em consideração que o mtx já está no SUS; Inferior/Superior: suposição (-/+10%)

Notas: **DA**: dermatite atópica; **BPS**: Banco de Preços em Saúde; **MTX**: Metotrexato.

4.8 Cenários

Foram calculados dois cenários com diferentes situações de incorporação. O primeiro cenário descreve o impacto orçamentário referente a incorporação de metotrexato na apresentação oral acompanhado pela suplementação de ácido fólico em comprimido somatizados a proporção de pacientes que ainda foram uso de ciclosporina devido a incorporação gradual ao longo dos anos. E o segundo cenário representa o impacto orçamentário da incorporação do metotrexato nas apresentações oral e injetável, também acompanhados pela suplementação de ácido fólico em comprimido somatizados a proporção de pacientes que ainda foram uso de ciclosporina.

5. RESULTADOS

5.1 População

Estima-se que mais de 4 milhões de pessoas possuam dermatite atópica no Brasil (**Tabela 2**), cerca de 2,5 milhões possuem a forma moderada a grave (**Tabela 3**), e que mais de 79 mil possam fazer uso do metotrexato entre os anos de 2025 e 2029, conforme apresentado na **Tabela 4**.

Tabela 2. Estimativa da população brasileira com dermatite atópica, entre 2025 e 2029

Faixa etária	2025	2026	2027	2028	2029
Masc_28/364d	27.377	27.099	26.821	26.541	26.267
Fem_28/364d	34.358	34.008	33.657	33.304	32.960
Masc_1/4	318.085	315.183	312.147	309.050	305.914
Fem_1/4	387.818	384.256	380.535	376.741	372.900
Masc_5/9	368.608	367.958	367.291	364.652	361.758
Fem_5/9	452.549	451.707	450.847	447.573	443.987
Masc_10/14	224.442	225.063	225.181	226.228	226.415
Fem_10/14	278.932	279.653	279.757	281.015	281.212
Masc_15/19	143.095	141.608	140.960	140.460	140.535
Fem_15/19	173.557	171.668	170.810	170.143	170.177
Masc_20/24	119.570	117.654	116.118	114.796	113.551
Fem_20/24	139.185	136.824	134.922	133.276	131.732
Masc_25/29	112.075	111.081	109.038	106.657	104.403
Fem_25/29	127.483	126.024	123.465	120.585	117.881
Masc_30/34	100.722	101.012	101.678	102.418	102.760
Fem_30/34	118.636	118.653	119.018	119.425	119.389
Masc_35/39	92.738	92.451	92.019	91.570	91.297
Fem_35/39	112.228	111.684	111.037	110.397	109.922
Masc_40/44	90.444	91.118	91.500	91.636	91.603
Fem_40/44	112.068	112.552	112.626	112.384	111.980
Masc_45/49	81.610	83.389	85.044	86.523	87.765
Fem_45/49	103.273	105.330	107.201	108.815	110.088
Masc_50/54	70.214	71.686	73.488	75.496	77.509
Fem_50/54	90.528	92.382	94.618	97.078	99.511
Masc_55/59	69.429	70.215	70.844	71.474	72.342
Fem_55/59	89.922	90.898	91.739	92.613	93.772
Masc_60/64	59.856	61.169	62.413	63.568	64.602
Fem_60/64	86.197	87.890	89.426	90.815	92.073
Masc_65/69	51.715	53.378	55.023	56.625	58.155
Fem_65/69	71.558	73.796	76.009	78.148	80.147
Masc_70/74	37.902	39.377	40.894	42.439	43.988
Fem_70/74	58.975	61.258	63.562	65.878	68.190
Masc_75/79	27.296	28.514	29.728	30.953	32.221
Fem_75/79	42.058	43.994	45.931	47.881	49.874
Masc_80/84	15.765	16.522	17.390	18.331	19.295

Fem_80/84	28.291	29.637	31.188	32.885	34.637
Masc_85/89	8.334	8.640	8.930	9.237	9.607
Fem_85/89	16.866	17.484	18.063	18.670	19.401
Masc_90+	4.690	4.936	5.211	5.498	5.781
Fem_90+	11.334	11.950	12.624	13.330	14.033
Adultos (> 18 anos)	2.150.963	2.171.497	2.190.745	2.209.405	2.227.506
Adolescentes (12 a <18 anos)	820.027	817.993	816.708	817.846	818.339
Crianças (<12 anos)	1.588.796	1.580.212	1.571.298	1.557.862	1.543.785
Total	4.559.786	4.569.702	4.578.751	4.585.112	4.589.630

Notas: Masc: masculino, Fem: feminino

Tabela 3. Estimativa da população brasileira com DA moderada a grave, entre 2025 a 2029

Faixa etária	2025	2026	2027	2028	2029
Masc_28/364d	13.278	13.143	13.008	12.872	12.739
Fem_28/364d	16.664	16.494	16.324	16.153	15.986
Masc_1/4	154.271	152.864	151.391	149.889	148.368
Fem_1/4	188.092	186.364	184.560	182.720	180.857
Masc_5/9	178.775	178.460	178.136	176.856	175.452
Fem_5/9	219.486	219.078	218.661	217.073	215.334
Masc_10/14	110.875	111.181	111.240	111.756	111.849
Fem_10/14	137.793	138.149	138.200	138.821	138.919
Masc_15/19	70.689	69.954	69.634	69.387	69.424
Fem_15/19	85.737	84.804	84.380	84.051	84.067
Masc_20/24	77.720	76.475	75.477	74.617	73.808
Fem_20/24	90.470	88.936	87.699	86.630	85.626
Masc_25/29	72.848	72.202	70.875	69.327	67.862
Fem_25/29	82.864	81.915	80.252	78.381	76.623
Masc_30/34	65.470	65.658	66.090	66.572	66.794
Fem_30/34	77.114	77.125	77.361	77.626	77.603
Masc_35/39	60.279	60.093	59.812	59.521	59.343
Fem_35/39	72.948	72.595	72.174	71.758	71.450
Masc_40/44	58.789	59.227	59.475	59.563	59.542
Fem_40/44	72.844	73.159	73.207	73.050	72.787
Masc_45/49	53.047	54.203	55.279	56.240	57.047
Fem_45/49	67.127	68.464	69.681	70.730	71.557
Masc_50/54	45.639	46.596	47.767	49.073	50.381
Fem_50/54	58.843	60.049	61.502	63.101	64.682
Masc_55/59	45.129	45.640	46.049	46.458	47.022
Fem_55/59	58.449	59.084	59.630	60.199	60.952
Masc_60/64	38.907	39.760	40.568	41.319	41.991
Fem_60/64	56.028	57.128	58.127	59.029	59.847
Masc_65/69	33.615	34.696	35.765	36.806	37.801
Fem_65/69	46.513	47.967	49.406	50.796	52.095
Masc_70/74	24.637	25.595	26.581	27.585	28.592

Fem_70/74	38.334	39.818	41.316	42.821	44.323
Masc_75/79	17.742	18.534	19.323	20.120	20.944
Fem_75/79	27.338	28.596	29.855	31.123	32.418
Masc_80/84	10.248	10.740	11.303	11.915	12.542
Fem_80/84	18.389	19.264	20.272	21.376	22.514
Masc_85/89	5.417	5.616	5.804	6.004	6.245
Fem_85/89	10.963	11.365	11.741	12.136	12.611
Masc_90+	3.049	3.209	3.387	3.574	3.757
Fem_90+	7.367	7.767	8.206	8.664	9.122
Adultos (> 18 anos)	1.398.126	1.411.473	1.423.984	1.436.113	1.447.879
Adolescentes (12 a <18 anos)	405.093	404.088	403.454	404.016	404.259
Crianças (<12 anos)	770.566	766.403	762.080	755.563	748.736
Total	2.573.785	2.581.965	2.589.517	2.595.692	2.600.874

Notas: Masc: masculino, Fem: feminino

Tabela 4. Estimativa do número de pacientes com DA moderada a grave elegíveis para o tratamento com metotrexato, entre 2025 a 2029.

Faixa etária	2025	2026	2027	2028	2029
Masc_28/364d	80	79	78	77	76
Fem_28/364d	100	99	98	97	96
Masc_1/4	926	917	908	899	890
Fem_1/4	1.129	1.118	1.107	1.096	1.085
Masc_5/9	1.073	1.071	1.069	1.061	1.053
Fem_5/9	1.317	1.314	1.312	1.302	1.292
Masc_10/14	665	667	667	671	671
Fem_10/14	827	829	829	833	834
Masc_15/19	424	420	418	416	417
Fem_15/19	514	509	506	504	504
Masc_20/24	4.041	3.977	3.925	3.880	3.838
Fem_20/24	4.704	4.625	4.560	4.505	4.453
Masc_25/29	3.788	3.755	3.685	3.605	3.529
Fem_25/29	4.309	4.260	4.173	4.076	3.984
Masc_30/34	3.404	3.414	3.437	3.462	3.473
Fem_30/34	4.010	4.010	4.023	4.037	4.035
Masc_35/39	3.135	3.125	3.110	3.095	3.086
Fem_35/39	3.793	3.775	3.753	3.731	3.715
Masc_40/44	3.057	3.080	3.093	3.097	3.096
Fem_40/44	3.788	3.804	3.807	3.799	3.785
Masc_45/49	2.758	2.819	2.875	2.924	2.966
Fem_45/49	3.491	3.560	3.623	3.678	3.721
Masc_50/54	2.373	2.423	2.484	2.552	2.620
Fem_50/54	3.060	3.123	3.198	3.281	3.363
Masc_55/59	2.347	2.373	2.395	2.416	2.445
Fem_55/59	3.039	3.072	3.101	3.130	3.169

Masc_60/64	2.023	2.067	2.110	2.149	2.184
Fem_60/64	2.913	2.971	3.023	3.070	3.112
Masc_65/69	1.748	1.804	1.860	1.914	1.966
Fem_65/69	2.419	2.494	2.569	2.641	2.709
Masc_70/74	1.281	1.331	1.382	1.434	1.487
Fem_70/74	1.993	2.071	2.148	2.227	2.305
Masc_75/79	923	964	1.005	1.046	1.089
Fem_75/79	1.422	1.487	1.552	1.618	1.686
Masc_80/84	533	558	588	620	652
Fem_80/84	956	1.002	1.054	1.112	1.171
Masc_85/89	282	292	302	312	325
Fem_85/89	570	591	611	631	656
Masc_90+	159	167	176	186	195
Fem_90+	383	404	427	451	474
Total	79.757	80.420	81.040	81.635	82.208
Adultos	72.703	73.397	74.047	74.678	75.290
Pediátricos	7.054	7.023	6.993	6.957	6.918

Notas: Masc: masculino, Fem: feminino

5.2 Custos

Nos **Quadros 2, 3 e 4** estão apresentados os custos dos tratamentos disponíveis no SUS para pacientes adultos, adolescentes e crianças, respectivamente.

Quadro 2 - Custos dos tratamentos disponíveis no SUS para pacientes adultos (>18 anos) com DA moderada a grave

Tecnologia	Proporção de utilização	Custo unitário da tecnologia	Utilização (ano)	Custo anual	Fonte
Ciclosporina oral (cápsula 50 mg)	12,8%	R\$ 1,86	1138	R\$ 357,51	Arruda, 2021 (11); Ciclosporina 5mg/kg por 10 semanas e 2,5 mg/kg até 1 ano; Peso mediano: 69,2 kg (IBGE); Preço: BPS
Acetato de hidrocortisona 1% (bisnaga 20g)	47%	R\$ 7,65	6	R\$ 21,57	Blauvelt, 2017 (12); Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS
Dexametasona: creme (0,1%) – (bisnaga 10,00 g)	47%	R\$ 1,28	6	R\$ 3,61	Blauvelt, 2017 (12); Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS

Notas: **IBGE**: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; **BPS**: Banco de Preços em Saúde.

Quadro 3 - Custos dos tratamentos disponíveis no SUS para pacientes adolescentes (12 a <18 anos) com DA moderada a grave

Tecnologia	Proporção de utilização	Custo unitário da tecnologia	Utilização (ano)	Custo anual	Fonte
------------	-------------------------	------------------------------	------------------	-------------	-------

Ciclosporina oral (cápsula 50 mg)	17,5%	R\$ 2,28	1138	R\$ 454,13	Andersen, 2019 (13); Ciclosporina (50mg) 5mg/kg/dia por 10 semanas e 2,5 mg/kg/dia até 1 ano; Peso mediano: 52,45 kg (IBGE) Preço: BPS
Acetato de hidrocortisona 1% (bisnaga 20g)	50%	R\$ 8,22	6	R\$ 24,66	Blauvelt, 2017 (12); Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS
Dexametasona: creme (0,1%) – (bisnaga 10,00 g)	50%	R\$ 1,34	6	R\$ 4,02	Blauvelt, 2017 (12); Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS

Notas: **IBGE**: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; **BPS**: Banco de Preços em Saúde.

Quadro 4 - Custos dos tratamentos disponíveis no SUS para pacientes crianças (6 meses a <12 anos) com DA moderada a grave

Faixa etária	Tecnologia	Proporção de utilização	Custo unitário da tecnologia	Utilização (ano)	Custo anual	Fonte
Crianças (6 meses a <2 anos)	Ciclosporina oral (cápsula 50 mg)	2,5%	R\$ 2,28	206	R\$ 11,74	Chovatiya, 2023 (14); Ciclosporina (50mg) 5mg/kg/dia por 10 semanas e 2,5 mg/kg/dia até 1 ano; Peso mediano: 9,5 kg (IBGE) Preço: BPS
	Acetato de hidrocortisona 1% (bisnaga 20g)	50%	R\$ 8,22	6	R\$ 24,66	Blauvelt, 2017 (12); Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS
	Dexametasona: creme (0,1%) – (bisnaga 10,00 g)	50%	R\$ 1,34	6	R\$ 4,02	Blauvelt, 2017 (12); Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS
Crianças (2 a <6 anos)	Ciclosporina oral (cápsula 50 mg)	10%	R\$ 2,28	365	R\$ 83,12	Chovatiya, 2023 (14); Ciclosporina (50mg) 5mg/kg/dia por 10 semanas e 2,5 mg/kg/dia até 1 ano; Peso mediano: 16,8 kg (IBGE) Preço: BPS
	Acetato de hidrocortisona 1% (bisnaga 20g)	50%	R\$ 8,22	6	R\$ 24,66	Blauvelt, 2017 (12); Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS
	Dexametasona: creme (0,1%) – (bisnaga 10,00 g)	50%	R\$ 1,34	6	R\$ 4,02	Blauvelt, 2017 (12); Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS
Crianças (6 a <12 anos)	Ciclosporina oral (cápsula 50 mg)	10%	R\$ 2,28	643	R\$ 146,70	Chovatiya, 2023 (14); Ciclosporina (50mg) 5mg/kg/dia por 10 semanas e 2,5 mg/kg/dia até 1 ano; Peso mediano: 29,5 kg (IBGE) Preço: BPS
	Acetato de hidrocortisona 1% (bisnaga 20g)	50%	R\$ 8,22	6	R\$ 24,66	Blauvelt, 2017 (12); Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS
	Dexametasona: creme (0,1%) – (bisnaga 10,00 g)	50%	R\$ 1,34	6	R\$ 4,02	Blauvelt, 2017 (12); Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS

Notas: **IBGE**: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; **BPS**: Banco de Preços em Saúde.

5.3 Impacto orçamentário

Cenário 1 – Impacto orçamentário com a incorporação do metotrexato oral

Foi calculado o impacto orçamentário da incorporação do metotrexato oral acompanhado pela suplementação de ácido fólico. Esta conduta terapêutica foi validada por um dermatologista especialista no dia 09/09/2024. O modelo mostrou um impacto orçamentário de R\$ 53 milhões economizados em cinco anos após a implementação da tecnologia (Tabela 5).

Tabela 5 - Impacto orçamentário da incorporação do metotrexato oral acompanhado pela suplementação de ácido fólico – Cenário 1

	Tecnologias	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	Ciclosporina	R\$ 35.657.984,62	R\$ 35.975.072,36	R\$ 36.272.889,29	R\$ 36.562.652,71	R\$ 36.842.388,19
Cenário proposto	Metotrexato (oral)	R\$ 15.672.091,16	R\$ 16.936.520,92	R\$ 18.211.205,32	R\$ 19.499.238,93	R\$ 20.799.540,18
	Ác. Fólico (suplementação)	R\$ 116.125,49	R\$ 125.454,50	R\$ 134.851,17	R\$ 144.331,29	R\$ 153.892,75
	Ciclosporina	R\$ 10.697.395,39	R\$ 8.993.768,09	R\$ 7.254.577,86	R\$ 5.484.397,91	R\$ 3.684.238,82
Impacto orçamentário		-R\$ 9.172.372,59	-R\$ 9.919.328,85	-R\$ 10.672.254,94	-R\$ 11.434.684,58	-R\$ 12.204.716,45
Impacto orçamentário em 5 anos						-R\$ 53.403.357,41

Cenário 2 – Impacto orçamentário com a incorporação do metotrexato oral e injetável acompanhados pela suplementação de ácido fólico

Para o impacto orçamentário do segundo cenário, foi utilizado a possibilidade de incorporação das duas apresentações do metotrexato, sendo elas na versão oral e injetável. Foi validado por um dermatologista especialista no dia 09/09/2024, que considerando ambas as apresentações, sua proporção de uso passaria para 85% para o metotrexato oral e 15% para a versão injetável, assim obtendo os seguintes resultados (Tabela 6). O impacto orçamentário em 5 anos, mostrou uma redução de R\$ 48 milhões após a incorporação da tecnologia.

Tabela 6 - Impacto orçamentário da incorporação do metotrexato oral e injetável acompanhado pela suplementação de ácido fólico – Cenário 2

	Esquema terapêutico	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	Ciclosporina	R\$ 35.657.984,62	R\$ 35.975.072,36	R\$ 36.272.889,29	R\$ 36.562.652,71	R\$ 36.842.388,19
Cenário proposto	Metotrexato (oral)	R\$ 13.321.277,48	R\$ 14.396.042,78	R\$ 15.479.524,53	R\$ 16.574.353,09	R\$ 17.679.609,15
	Metotrexato (injetável)	R\$ 3.205.964,73	R\$ 3.464.623,08	R\$ 3.725.379,18	R\$ 3.988.866,05	R\$ 4.254.862,46

Ác. Fólico (suplementação)	R\$ 116.125,49	R\$ 125.454,50	R\$ 134.851,17	R\$ 144.331,29	R\$ 153.892,75
Ciclosporina	R\$ 10.697.395,39	R\$ 8.993.768,09	R\$ 7.254.577,86	R\$ 5.484.397,91	R\$ 3.684.238,82
Impacto orçamentário	-R\$ 8.317.221,53	-R\$ 8.995.183,91	-R\$ 9.678.556,56	-R\$ 10.370.704,37	-R\$ 11.069.785,01
Impacto orçamentário em 5 anos					-R\$ 48.431.451,38

Se considerar que 100% dos pacientes elegíveis utilizam a ciclosporina, o resultado da AIO seria um impacto em 5 anos de -R\$ 703.313.423,07 para o cenário da incorporação do metotrexato oral e de -R\$ 698.341.517,04 para o cenário considerando metotrexato oral e injetável.

5.4 Análise de sensibilidade

A fim de estimar outros cenários diferentes, os parâmetros utilizados no modelo foram variados utilizando-se limites inferiores e superiores.

Para o cenário 1, os parâmetros que mais afetaram o modelo foram os custos anuais de ciclosporina para população adulta, com uma variação entre -R\$ 68 milhões a -R\$32 milhões, seguido da proporção de adultos com DA moderada a grave – SCORAD (>50), variando de -R\$ 61 milhões a -R\$45 milhões. Os resultados da análise de sensibilidade estão descritos na **Tabela 7 e Figura 1**.

Tabela 7 – Resultado da análise de sensibilidade - incorporação de metotrexato oral (cenário 1) para o tratamento de DA moderada a grave no SUS

Parâmetros para o Gráfico	Limite Inferior	Limite Superior
Proporção de pacientes que utilizam metotrexato injetável	-R\$ 53.403.357,41	-R\$ 53.403.357,41
Proporção de pacientes que utilizam metotrexato oral	-R\$ 53.403.357,41	-R\$ 53.403.357,41
Custo unitário (MTX 50mg/famp)	-R\$ 53.403.357,41	-R\$ 53.403.357,41
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_1/4	-R\$ 53.403.661,52	-R\$ 53.403.053,29
Custo anual de ciclosporina para população pediátrica (6m a <2 anos)	-R\$ 53.408.986,77	-R\$ 53.409.852,23
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_28/364d	-R\$ 53.404.223,73	-R\$ 53.402.924,24
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_28/364d	-R\$ 53.403.882,25	-R\$ 53.402.307,72
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_1/4	-R\$ 53.404.727,04	-R\$ 53.401.645,36
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_5/9	-R\$ 53.405.729,03	-R\$ 53.400.985,78
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_5/9	-R\$ 53.405.592,30	-R\$ 53.400.675,53
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_15/19	-R\$ 53.396.537,63	-R\$ 53.410.177,18
Proporção de crianças (6 meses a <6 anos) com DA grave (POEM)	-R\$ 53.412.179,78	-R\$ 53.394.535,03
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_90/94	-R\$ 53.394.412,22	-R\$ 53.412.302,59
Proporção de crianças (6 a <12 anos) com DA grave (POEM)	-R\$ 53.415.153,71	-R\$ 53.391.561,10
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_15/19	-R\$ 53.387.227,94	-R\$ 53.427.551,60
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_85/89	-R\$ 53.388.063,77	-R\$ 53.433.944,68
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_90/94	-R\$ 53.384.392,60	-R\$ 53.441.287,02

Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_80/84	-R\$ 53.373.461,55	-R\$ 53.433.253,26
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_10/14	-R\$ 53.355.405,14	-R\$ 53.451.309,68
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_10/14	-R\$ 53.347.634,99	-R\$ 53.445.149,21
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_85/89	-R\$ 53.352.425,52	-R\$ 53.454.289,30
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_80/84	-R\$ 53.315.009,94	-R\$ 53.447.531,14
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_75/79	-R\$ 53.301.627,05	-R\$ 53.454.222,58
Custo anual de ciclosporina para população pediátrica (2 a <6 anos)	-R\$ 53.361.962,34	-R\$ 53.533.144,28
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_65/69	-R\$ 53.302.251,47	-R\$ 53.504.463,34
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_75/79	-R\$ 53.334.590,82	-R\$ 53.540.890,58
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_70/74	-R\$ 53.328.032,00	-R\$ 53.554.008,22
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_60/64	-R\$ 53.279.356,77	-R\$ 53.527.358,04
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_55/59	-R\$ 53.262.525,58	-R\$ 53.544.189,24
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_70/74	-R\$ 53.213.215,80	-R\$ 53.498.428,21
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_55/59	-R\$ 53.246.988,02	-R\$ 53.559.726,79
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_50/54	-R\$ 53.243.314,44	-R\$ 53.563.400,38
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_50/54	-R\$ 53.229.095,94	-R\$ 53.577.618,87
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_65/69	-R\$ 53.282.353,01	-R\$ 53.645.366,20
Custo anual de ciclosporina para população pediátrica (6 a <12 anos)	-R\$ 53.243.499,71	-R\$ 53.614.455,92
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_35/39	-R\$ 53.204.208,86	-R\$ 53.602.505,95
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_30/34	-R\$ 53.201.315,03	-R\$ 53.605.399,78
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_45/49	-R\$ 53.182.331,23	-R\$ 53.587.545,88
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_40/44	-R\$ 53.197.560,81	-R\$ 53.609.154,00
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_60/64	-R\$ 53.119.227,31	-R\$ 53.545.422,45
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_40/44	-R\$ 53.166.126,35	-R\$ 53.601.049,95
Proporção de adolescentes (12 a <18 anos) com DA grave (POEM)	-R\$ 53.144.013,76	-R\$ 53.662.701,05
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_20/24	-R\$ 53.224.767,48	-R\$ 53.760.537,27
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_20/24	-R\$ 53.034.467,57	-R\$ 53.587.802,33
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_25/29	-R\$ 53.208.387,28	-R\$ 53.793.297,67
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_45/49	-R\$ 53.010.682,07	-R\$ 53.599.695,07
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_25/29	-R\$ 53.006.107,76	-R\$ 53.601.982,23
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_30/34	-R\$ 53.200.802,07	-R\$ 53.808.468,09
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_35/39	-R\$ 53.200.012,02	-R\$ 53.810.048,19
Custo anual de ciclosporina para população adolescente (12 a <18 anos)	-R\$ 52.690.562,73	-R\$ 53.906.967,31
Proporção de utilização de metotrexato em pacientes pediátricos <18 anos	-R\$ 52.615.919,39	-R\$ 54.387.654,92
Difusão metotrexato 2025	-R\$ 52.093.018,47	-R\$ 54.713.696,35
Difusão metotrexato 2026	-R\$ 52.080.780,23	-R\$ 54.725.934,59
Difusão metotrexato 2027	-R\$ 52.069.325,54	-R\$ 54.737.389,27
Difusão metotrexato 2028	-R\$ 52.058.100,40	-R\$ 54.748.614,42
Difusão metotrexato 2029	-R\$ 52.047.277,80	-R\$ 54.759.437,01
Custo anual de ácido fólico	-R\$ 53.572.021,21	-R\$ 50.766.467,54
Proporção de adultos (>18 anos) com DA grave - SCORAD (>50)	-R\$ 45.369.172,73	-R\$ 61.437.542,08
Custo anual de ciclosporina para população adulta (>18 anos)	-R\$ 32.304.616,21	-R\$ 68.197.375,01
Custo unitário (MTX 2,5mg/cp)	-R\$ 67.929.510,47	-R\$ 17.748.254,43
Proporção de utilização de metotrexato em pacientes adultos	-R\$ 13.232.434,03	-R\$ 103.617.011,63

Notas: DA: dermatite atópica; MTX: metotrexato.

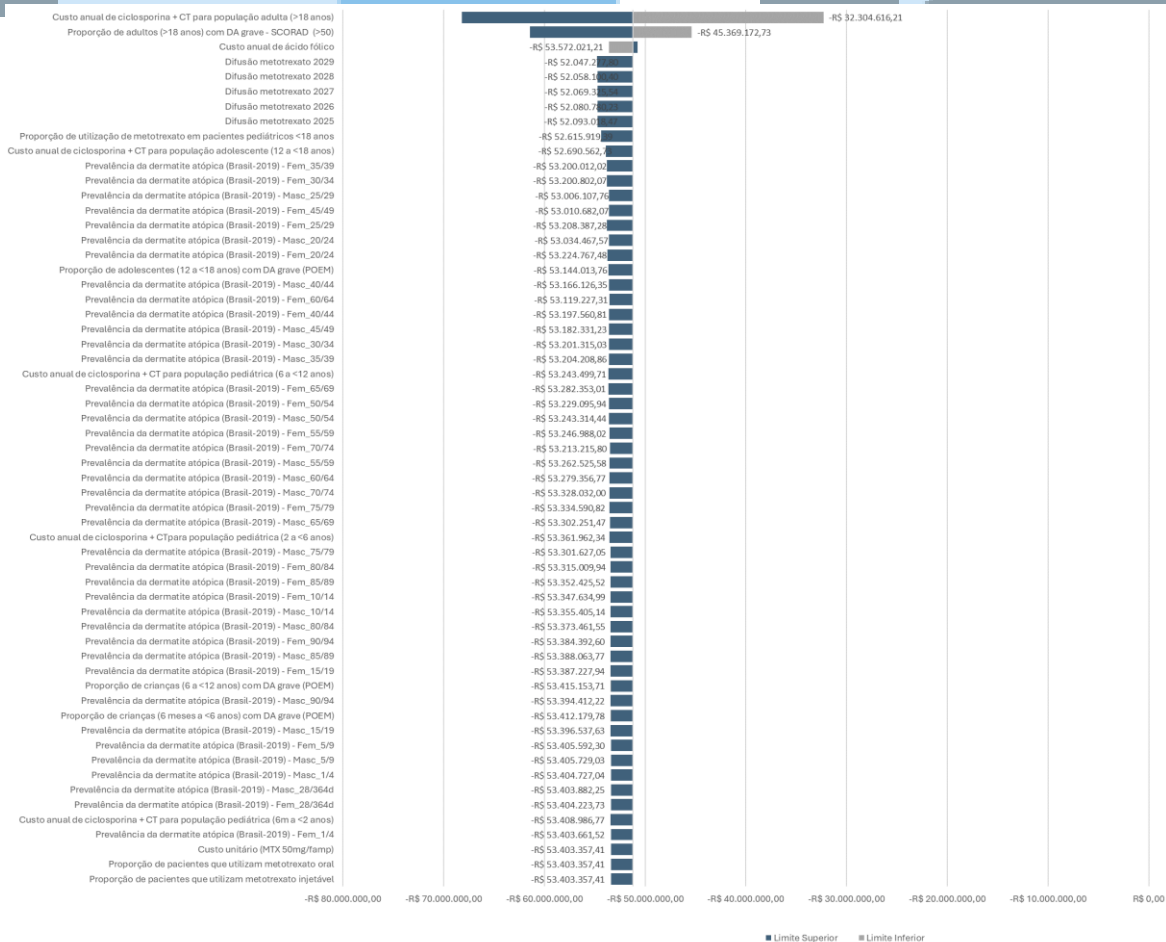


Figura 1. Gráfico de tornado – resultado da análise de sensibilidade – Cenário 1

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais afetaram o modelo para o cenário 2 foram o custo anual de ciclosporina para a população adulta, com uma variação entre -R\$ 63 milhões a -R\$ 27 milhões, seguido da proporção de pacientes que utilizam o metotrexato injetável. Os resultados da análise de sensibilidade estão descritos no **Tabela 8** e na **Figura 2**.

Tabela 8. Resultado da análise de sensibilidade - incorporação de metotrexato oral e injetável (cenário 2) para o tratamento de DA moderada a grave no SUS

Parâmetros para o Gráfico	Limite Inferior	Limite Superior
Custo anual de ciclosporina para população pediátrica (6m a <2 anos)	-R\$ 48.437.080,74	-R\$ 48.437.946,21
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_28/364d	-R\$ 48.432.430,46	-R\$ 48.430.961,84
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_28/364d	-R\$ 48.432.039,19	-R\$ 48.430.275,76
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_15/19	-R\$ 48.428.883,60	-R\$ 48.434.019,16
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_1/4	-R\$ 48.434.074,70	-R\$ 48.428.828,06
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_1/4	-R\$ 48.434.504,73	-R\$ 48.427.634,70
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_5/9	-R\$ 48.437.239,50	-R\$ 48.425.663,26
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_5/9	-R\$ 48.437.731,02	-R\$ 48.423.915,81

Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_90/94	-R\$ 48.423.301,42	-R\$ 48.439.601,34
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_15/19	-R\$ 48.418.877,83	-R\$ 48.450.311,71
Proporção de crianças (6 meses a <6 anos) com DA grave (POEM)	-R\$ 48.450.996,81	-R\$ 48.411.905,95
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_85/89	-R\$ 48.417.517,35	-R\$ 48.459.319,45
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_90/94	-R\$ 48.414.172,54	-R\$ 48.466.009,05
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_80/84	-R\$ 48.404.213,27	-R\$ 48.458.689,49
Proporção de crianças (6 a <12 anos) com DA grave (POEM)	-R\$ 48.462.384,98	-R\$ 48.400.517,78
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_10/14	-R\$ 48.387.896,45	-R\$ 48.475.006,31
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_10/14	-R\$ 48.381.625,59	-R\$ 48.468.820,72
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_85/89	-R\$ 48.385.047,33	-R\$ 48.477.855,43
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_80/84	-R\$ 48.350.958,00	-R\$ 48.471.698,07
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_75/79	-R\$ 48.338.764,85	-R\$ 48.477.794,64
Custo anual de ciclosporina para população pediátrica (2 a <6 anos)	-R\$ 48.390.056,31	-R\$ 48.561.238,25
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_65/69	-R\$ 48.339.333,76	-R\$ 48.523.569,00
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_75/79	-R\$ 48.368.798,14	-R\$ 48.556.757,86
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_70/74	-R\$ 48.362.822,40	-R\$ 48.568.709,34
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_60/64	-R\$ 48.318.474,40	-R\$ 48.544.428,36
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_55/59	-R\$ 48.303.139,50	-R\$ 48.559.763,26
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_70/74	-R\$ 48.258.213,36	-R\$ 48.518.070,39
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_55/59	-R\$ 48.288.983,23	-R\$ 48.573.919,53
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_50/54	-R\$ 48.285.636,23	-R\$ 48.577.266,53
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_50/54	-R\$ 48.272.681,76	-R\$ 48.590.221,00
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_65/69	-R\$ 48.321.204,27	-R\$ 48.651.945,59
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_35/39	-R\$ 48.250.007,14	-R\$ 48.612.895,62
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_30/34	-R\$ 48.247.370,57	-R\$ 48.615.532,19
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_45/49	-R\$ 48.230.074,43	-R\$ 48.599.265,50
Custo anual de ciclosporina para população pediátrica (6 a <12 anos)	-R\$ 48.271.593,69	-R\$ 48.642.549,89
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_40/44	-R\$ 48.243.950,10	-R\$ 48.618.952,66
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_60/64	-R\$ 48.172.580,45	-R\$ 48.560.886,85
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_40/44	-R\$ 48.215.310,16	-R\$ 48.611.569,06
Proporção de adolescentes (12 a <18 anos) com DA grave (POEM)	-R\$ 48.209.462,04	-R\$ 48.653.440,71
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_20/24	-R\$ 48.268.738,09	-R\$ 48.756.877,96
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_20/24	-R\$ 48.095.355,84	-R\$ 48.599.499,15
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_25/29	-R\$ 48.253.814,09	-R\$ 48.786.725,96
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_45/49	-R\$ 48.073.684,88	-R\$ 48.610.334,63
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Masc_25/29	-R\$ 48.069.517,22	-R\$ 48.612.418,46
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_30/34	-R\$ 48.246.903,21	-R\$ 48.800.547,72
Prevalência da dermatite atópica (Brasil-2019) - Fem_35/39	-R\$ 48.246.183,39	-R\$ 48.801.987,35
Custo anual de ciclosporina para população adolescente (12 a <18 anos)	-R\$ 47.718.656,70	-R\$ 48.935.061,29
Proporção de utilização de metotrexato em pacientes pediátricos <18 anos	-R\$ 47.863.582,04	-R\$ 49.141.288,06
Difusão metotrexato 2025	-R\$ 47.243.276,88	-R\$ 49.619.625,88
Difusão metotrexato 2026	-R\$ 47.232.093,53	-R\$ 49.630.809,23
Difusão metotrexato 2027	-R\$ 47.221.631,81	-R\$ 49.641.270,95
Difusão metotrexato 2028	-R\$ 47.211.368,51	-R\$ 49.651.534,25
Difusão metotrexato 2029	-R\$ 47.201.475,27	-R\$ 49.661.427,49

Custo anual de ácido fólico	-R\$ 48.600.115,18	-R\$ 45.794.561,51
Custo unitário (MTX 50mg/famp)	-R\$ 53.314.219,65	-R\$ 46.014.827,73
Proporção de adultos (>18 anos) com DA grave - SCORAD (>50)	-R\$ 41.111.505,63	-R\$ 55.751.397,13
Proporção de pacientes que utilizam metotrexato oral	-R\$ 57.543.311,03	-R\$ 39.319.591,73
Proporção de pacientes que utilizam metotrexato injetável	-R\$ 60.857.915,05	-R\$ 36.004.987,71
Custo anual de ciclosporina para população adulta (>18 anos)	-R\$ 27.332.710,19	-R\$ 63.225.468,98
Custo unitário (MTX 2,5mg/cp)	-R\$ 60.778.681,49	-R\$ 18.124.613,85
Proporção de utilização de metotrexato em pacientes adultos	-R\$ 11.831.722,64	-R\$ 94.181.112,31

Notas: DA: dermatite atópica; CT: corticosteroide tóxico; MTX: metotrexato.

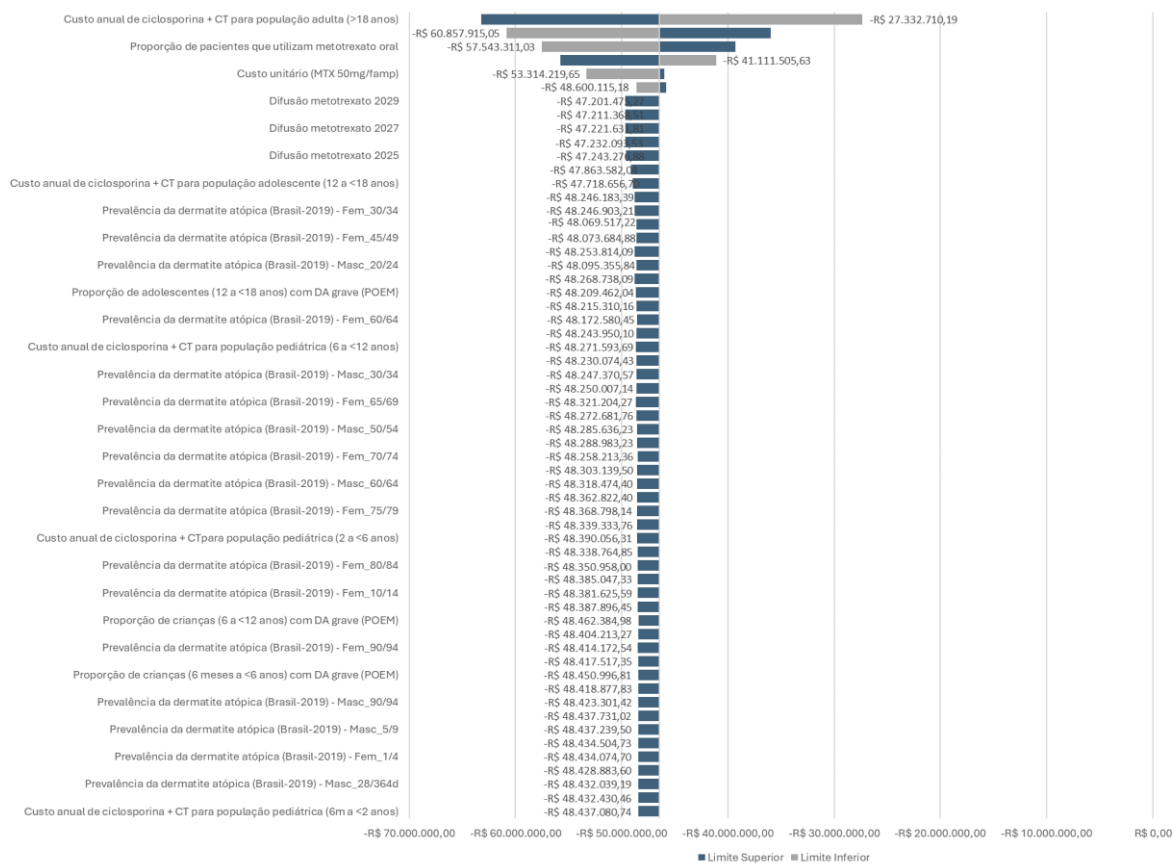


Figura 2. Gráfico de tornado – resultado da análise de sensibilidade – Cenário

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estima-se que o impacto orçamentário da incorporação do metotrexato oral resulte em uma economia de cerca de R\$ 9 milhões no primeiro ano e cerca de R\$ 53 milhões em cinco anos. Para um cenário de incorporação da apresentação oral e injetável, a estimativa sugere uma economia de cerca de R\$ 8 milhões no primeiro ano, podendo atingir cerca de R\$ 48 milhões em cinco anos. Isso pode ser explicado por se tratar de uma tecnologia com preço inferior ao do comparador. Cabe ressaltar a limitação em estimar a dose do metotrexato, uma vez que sua utilização no tratamento de dermatite atópica é *off label* e pode haver variabilidade, além da proporção de utilização deste medicamento, no entanto, para minimizar essas limitações foram realizadas validações com especialistas. O tratamento com metotrexato é uma opção terapêutica na prática clínica no tratamento da DA e pode ser uma alternativa de tratamento sistêmico dessa condição no SUS.

7. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria conjunta SAES/SECTICS nº 34, de 20 de dezembro de 2023 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dermatite Atópica; 2023.
2. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde – 2ª edição – Brasília: Ministério da Saúde, 2014; 132 p. .
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação: 2000-2070. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>. Acesso em: 26 de fevereiro de 2024.
4. 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/>. Acesso em: 26 de fevereiro de 2024.
5. Orfali RL, Lorenzini D, Bressan A, Tanaka AA, Cerqueira AMM, Hirayama ADS, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis – Brazilian Society of Dermatology: an update on phototherapy and systemic therapy using e-Delphi technique. *An Bras Dermatol.* 2023;98(6):814-36.
6. Caron AGM, Bloem M, El Khattabi H, de Waal AC, van Huizen AM, Denswil NP, et al. The wide variety of methotrexate dosing regimens for the treatment of atopic dermatitis: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2024;35(1):2292962.
7. Mesquita K, Colombini M, Duarte G, Ferreira SB, Yang A, Mallozi M, 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(2):153-60. DOI: 10.21115/JBES.v11.n2.p153-60.
8. 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.* 2021;126(4):417-28 e2.
9. Flohr C, Rosala-Hallas A, Jones AP, Beattie P, Baron S, Browne F, et al. Efficacy and safety of ciclosporin versus methotrexate in the treatment of severe atopic dermatitis in children and young people (TREAT): a multicentre parallel group assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol.* 2023;189(6):674-84.
10. Goujon C, Viguier M, Staumont-Salle 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):562-9 e3.
11. Arruda LK, Yang AC, Aoki V, Criado RF, 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.
12. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10086):2287-303.
13. Andersen YMF, Egeberg A, Skov L, Thyssen JP. Demographics, healthcare utilization and drug use in children and adults with atopic dermatitis in Denmark: a population-based cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(6):1133-42.
14. Chovatiya R, Begolka WS, Thibau IJ, Silverberg JI. The financial burden of out-of-pocket healthcare expenses on caregivers of children with atopic dermatitis in the United States. *Skin Health Dis.* 2023;3(1):e191.
15. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Banco de Preços em Saúde (BPS). Acesso em: 29/02/2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos>.
16. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2010. Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões. Acesso: 11/03/2024. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>. .



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136