

## Ata da 120ª Reunião Ordinária da Conitec

### Comitê de PCDT

**Membros do comitê: 28 de junho de 2023**

**Presentes:** AMB, CFM, CNS, CONASEMS, CONASS, NATS, SAES/MS, SE/MS, SECTICS/MS e SVSA/MS.

**Ausentes:** ANS, ANVISA, SAPS/MS, SESAI/MS e SGTES/MS.

As reuniões da Conitec têm ocorrido, desde a 107ª Reunião Ordinária, em formato híbrido. Essa reunião foi gravada em vídeo e está disponibilizada no sítio eletrônico da Comissão.

**Apreciação inicial do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença de Wilson.**

**Solicitação:** Atualização de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

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

**Origem da demanda:** Tempo do documento/Atualização do protocolo.

**Apresentação inicial do PCDT:** Apresentado por tecnologista do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS e pelo pesquisador do Grupo Elaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) da UNIFESP-Diadema (NATS-UNIFESP-D).

**Ata:** A tecnologista do DGITS iniciou a apresentação, contextualizando o processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença de Wilson. Trata-se de atualização em atendimento ao Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011, tendo sido atualizado o PCDT vigente, publicado pela Portaria SAS/SCTIE/MS nº 9, de 27 de março de 2018. O Grupo Elaborador responsável pela atualização do PCDT foi o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da UNIFESP-Diadema (NATS-UNIFESP-D). O processo de atualização se iniciou com a reunião de escopo, que ocorreu em 11 de julho de 2022, por videoconferência, e contou com a participação de especialistas, representante de associação de pacientes, representantes de áreas técnicas do Ministério da Saúde e metodologistas do grupo elaborador, não tendo sido demandada a avaliação de tecnologias terapêuticas ou diagnósticas. O documento foi apreciado pela 106ª Reunião Ordinária da Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, a qual sugeriu ajustes no texto sobre monitoramento e no apêndice metodológico, a fim de melhorar a compreensão das informações, e aprovou o envio do PCDT para avaliação pela Conitec. Após a contextualização, a representante do Grupo Elaborador apresentou o conteúdo do PCDT, enfatizando as principais alterações que ocorreram no referido documento. Os dados epidemiológicos constantes na introdução foram atualizados a partir de buscas na literatura e

obtidos via Datasus. Os códigos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) não foram alterados, enquanto o tópico Diagnóstico aborda os aspectos clínicos e bioquímicos, com a inclusão do aconselhamento genético de pacientes e familiares. Os critérios de elegibilidade foram reescritos, mas não sofreram alterações, enquanto pacientes em idade reprodutiva ou com intenção de engravidar, grávidas e lactantes foram abordados em casos especiais. A abordagem terapêutica inclui tanto tratamento farmacológico quanto não farmacológico, abordando dieta e transplante hepático. O Protocolo preconiza o uso de penicilamina, trientina, sais de zinco e piridoxina. No entanto, não é mais mencionada a apresentação de sulfato de zinco heptahidratado solução injetável de 200 mcg/mL, por não ser utilizada no tratamento da doença de Wilson. Ademais, o tratamento neurológico e psiquiátrico também é previsto, recomendando-se o cuidado do paciente conforme outros documentos norteadores. Foram incluídos parâmetros e valores-alvo para o monitoramento do tratamento e da adesão do paciente. O item de regulação/controle/avaliação pelo gestor também foi reescrito. Foram apresentados a doença, os principais sinais e sintomas e a sua epidemiologia no Brasil. Em relação ao diagnóstico, ressaltou-se que não há um exame padrão-ouro, devendo ser observadas as manifestações clínicas e os achados laboratoriais, os quais dependem do local de deposição do cobre no organismo, como o fígado e cérebro. Apesar de algumas escalas de pontuação serem utilizadas para dar suporte ao diagnóstico da doença de Wilson, manteve-se a escala de Leipzig, por considerar manifestações clínicas e achados laboratoriais. Quanto aos critérios de elegibilidade, são incluídos pacientes em qualquer idade que apresentem diagnóstico estabelecido por quatro ou mais pontos na escala de Leipzig modificada. Ainda, são excluídos quaisquer pacientes que apresentem contraindicação, intolerância ou hipersensibilidade a um ou mais componentes da formulação dos medicamentos recomendados no PCDT. Gestantes, pessoas em idade reprodutiva ou com intenção de engravidar fazem parte dos casos especiais. O transplante hepático pode ser considerado para pacientes com insuficiência hepática fulminante ou que não respondam adequadamente ao tratamento medicamentoso. O tratamento farmacológico inicial consiste no uso de quelantes (penicilamina ou trientina) para diminuir a concentração de cobre a níveis subtóxicos e manutenção posterior com o uso de sais de zinco, para prevenir nova elevação na concentração do cobre. Ressaltou-se que a penicilamina é o principal medicamento e que a trientina normalmente é recomendada para pacientes que não apresentam resposta adequada a penicilamina ou que passam a desenvolver reações adversas a esse medicamento. O uso do zinco está mais relacionado à etapa de manutenção, devido ao seu mecanismo de ação mais lento, embora possa ser considerado para pacientes assintomáticos ou pré-sintomáticos com a forma neurológica da doença de Wilson. Foram informados os esquemas de administração, os critérios de interrupção, o monitoramento do paciente e a gestão e controle.

Após a apresentação, a representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) destacou a presença da especialista que auxiliou o Grupo Elaborador na atualização do PCDT. O representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) declarou não possuir conflitos de interesse com o tema e destacou que o algoritmo de tratamento diverge da versão vigente, pois há a possibilidade de iniciar o tratamento com trientina. Informou que há um grave problema de desabastecimento de penicilamina, pois a empresa detentora do registro requer reajuste de valor. Pontuou que também há irregularidade no abastecimento de trientina, mas que o medicamento seria uma opção de substituição imediata. Também questionou a menção ao exame de cobre intercambiável na seção Monitoramento, uma vez que não está disponível no SUS. Solicitou a revisão de alguns trechos do PCDT, de forma a esclarecer a necessidade ou não de encaminhamento ao especialista em centros de referências e a alteração da ordem do tópico Casos Especiais. A representante da SECTICS respondeu que a estrutura de PCDT obedece à Portaria SAS/MS nº 375/2009; sobre a penicilamina, informou que não há aviso de descontinuação do medicamento junto à Anvisa, de modo que ele permanece preconizado no PCDT. A especialista comentou sobre o uso de penicilamina e trientina em primeira escolha, destacando o menor preço da penicilamina e a necessidade da trientina ser armazenada sob refrigeração. Citou uma nova formulação com trientina, ainda sem registro no Brasil. Sobre o exame de fração de cobre intercambiável, destacou que o exame não é ordinariamente realizado no Brasil e defendeu a existência de centros de excelência regionais para cuidado dos pacientes com doença de Wilson, pois a doença é muito heterogênea e o tratamento é complexo. A Coordenadora-Geral substituta de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas pontuou que o exame de cobre intercambiável é apenas mencionado no PCDT, não sendo recomendado. Sobre a alteração da ordem dos tópicos, sugeriu reavaliação junto à área técnica. Relatou que desde o início do processo de atualização do PCDT, houve instabilidade no abastecimento de trientina e penicilamina e questionou ao Comitê qual seria a melhor estratégia para não se dificultar o acesso do paciente em um eventual desabastecimento. O representante do CONASS questionou se o DAF conseguiria realizar a compra da trientina para todos os pacientes. A representante dos Nats declarou não possuir conflito de interesse com o tema e sugeriu detalhar as recomendações das diretrizes e revisões consideradas na atualização no Apêndice Metodológico. A representante do Grupo Elaborador pontuou que penicilamina e trientina poderiam ser utilizados em primeira linha, sendo necessário discutir a viabilidade dessa mudança. Sugeriu reescrever o trecho sobre o exame e a necessidade de especialistas. Explicou que o grupo verificou a qualidade dos documentos incluídos e que não foram encontradas grandes divergências na literatura, pois existem poucas diretrizes e revisões sistemáticas sobre o tema. A representante dos Nats sugeriu apresentar as recomendações das diretrizes

consultadas no apêndice metodológico e perguntou sobre a qualidade das diretrizes. A representante do Grupo Elaborador respondeu que todas as recomendações estão referenciadas no PCDT e que o grupo buscou o mínimo de qualidade, considerando as poucas diretrizes disponíveis. O representante da SAES declarou não possuir conflitos de interesse com o tema e sugeriu ajustes no trecho sobre o exame e esclarecimentos no texto sobre o encaminhamento e atendimento em centro de referência, citando a dificuldade de capilarização desses serviços e informando que a Política de Doenças Raras está em vias de ser revisada. Sugeriu manter o tópico Casos especiais e incluir as informações específicas de tratamento no tópico Tratamento. A representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) apresentou a experiência de pacientes e comentou que o Protocolo não descreve a jornada do paciente. Sugeriu a inclusão de informações sobre o armazenamento dos medicamentos no Protocolo, para promover o uso racional do medicamento e a implementação do cuidado. Sugeriu que ambos os medicamentos devem estar em primeira linha de tratamento, com a ressalva de que a seleção por uma ou outra deve seguir critérios médicos ou que deve seguir a disponibilidade no SUS. Outra representante do CNS declarou não possuir conflito de interesse e relatou sua experiência no atendimento de pacientes e prescritores. Sugeriu que o teste de cobre intercambiável não fosse citado, devido à possível expectativa do prescritor e do paciente e possibilidade de demandas judiciais para acesso. Solicitou maior clareza sobre a superioridade de trientina ou penicilamina, a fim de definir o tratamento de primeira escolha e a inclusão de informações sobre o armazenamento do medicamento, pois pode auxiliar na tomada de decisão terapêutica. Sobre os centros de referência, destacou que a obrigatoriedade de atendimento nesses serviços é crítica, pois, da forma como está, pode sugerir que o paciente não deve ser acompanhado na atenção primária. A representante da SECTICS solicitou que a especialista explicasse melhor sobre a superioridade da trientina em relação a penicilamina. A especialista respondeu que a penicilamina ainda é o medicamento de primeira escolha, pois é efetiva, de baixo custo e sem a necessidade de refrigeração, embora quase metade dos pacientes apresentem reações adversas, podendo, inclusive, desencadear a forma neurológica da doença por ser um potente quelante. Já a trientina é menos potente e, portanto, apresenta menor efeito colateral, além de custo mais alto, necessidade de refrigeração e não poder ser administrada junto com o ferro, necessitando de restrições dietéticas. Destacou que não existem estudos randomizados controlados para doença de Wilson, tendo sido os medicamentos testados de forma muito empírica antes que se pensasse em graus de evidência, além do desafio da doença ser rara e bastante heterogênea. Relatou que as flutuações do abastecimento sempre ocorreram, sendo prescrito nesses períodos sais de zinco. O representante do Conselho Federal de Medicina concordou com a menção de produtos mesmo que não estejam disponíveis no SUS, pois o PCDT pode ser um instrumento também de educação médica e deve ser completo.

Destacou que a trientina não deve ser a primeira opção, mas uma alternativa na indisponibilidade da penicilamina. Acrescentou que a ação do CNS, de contato com as associações de pacientes, é mais interessante do que trazer a perspectiva de um usuário durante a discussão do PCDT. A representante da SECTICS explicou que as associações de pacientes são convidadas a participarem da reunião de escopo e podem participar na consulta pública do documento. Ainda, destacou a importância que o PCDT mencione os produtos e as justificativas de não estarem disponíveis no SUS. O representante do DAF declarou não possuir conflitos de interesse com o tema e concordou com a manutenção de trientina e penicilamina em primeira linha. Relatou que, até o final de 2022, 698 pacientes estavam em uso de penicilamina e apenas 31 pacientes com trientina. O representante da Associação Médica Brasileira (AMB) pontuou que o PCDT tem a estratégia de busca na literatura discriminada e que este atende às necessidades dos pacientes com doença de Wilson. Destacou que um dos grandes problemas da doença de Wilson é o diagnóstico, sendo natural que o paciente vá a um centro de referência para a confirmação diagnóstica. Pontuou que a função do PCDT não é resolver problema de desabastecimento ou formar profissionais. Sugeriu que seja mencionado que não existe ensaio clínico comparando penicilamina com trientina e reforçou que o envolvimento de paciente, especialista e sociedade tem sido contemplado no início da elaboração do PCDT. Por fim, defendeu que, caso seja mencionado algum tratamento ou método diagnóstico não disponível, é preciso apresentar as evidências e diferenciá-las das recomendações. Destacou, ainda, que o PCDT não garante implementação ou formação médica. A representante da SECTICS questionou se poderia ser mantida a recomendação da trientina, permitindo que o medicamento seja utilizado independentemente da intolerância à penicilamina, e se deveria ser mencionando o desabastecimento desse último. O representante do CONASS pontuou que, na indisponibilidade da penicilamina e a critério médico, os pacientes poderiam migrar para trientina, pois o PCDT tem a função de nortear o acesso no SUS, não podendo ignorar o desabastecimento da penicilamina. O primeiro suplente do CONASS discutiu sobre a necessidade de esclarecer o objetivo do PCDT, destacando que a medicina baseada em evidências é uma boa decisão informada por evidências, aquela em que a evidência informa uma melhor escolha e que nem sempre para fazê-la se tem comparações específicas. Sugeriu que o documento esclareça a hierarquização dos tratamentos. A representante do CNS comentou que o PCDT guia o acesso do usuário, de modo que as preocupações sobre abastecimento dos medicamentos têm que estar claras no documento e que o trecho sobre o exame de cobre intercambiável precisa detalhar porque ele não foi avaliado para a incorporação. A representante do CNS pontuou que o PCDT instrui como a doença deve ser diagnosticada e tratada, devendo estar alinhado com a oportunidade terapêutica, conforme critérios médicos. A representante da SECTICS sugeriu endereçar o Protocolo à consulta pública adequando os trechos sobre diagnóstico e tratamento.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Wilson.

#### Apreciação inicial do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença Celíaca

**Solicitação:** Atualização do Protocolo.

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

**Origem da demanda:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS).

**Ata:** A representante da CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS informou tratar-se de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença Celíaca, cuja versão vigente foi publicada pela Portaria SAS/MS nº 1.149, de 15/11/2015. Informou que a reunião de escopo ocorreu em 04/11/2019 e elencou os dois exames que foram avaliados pela Conitec, com recomendação de incorporação ao SUS do teste de antigliadina deaminada IgG para crianças com até dois anos de idade e com suspeita de doença celíaca, conforme Portaria SECTICS/MS nº 10, de 17/04/2023, e recomendação de não incorporação do teste de genotipagem HLA-DQ2 e/ou DQ8 para o diagnóstico de doença celíaca em pacientes com fatores de risco, conforme Portaria SECTICS/MS nº 18, de 27/04/2023. A representante do Grupo Elaborador - Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) - deu continuidade à apresentação e pontuou sobre a importância do rastreamento sorológico e do diagnóstico serem realizados em vigência de dieta com glúten. Para o diagnóstico, a biópsia duodenal é o teste confirmatório considerado padrão ouro, exceto quando houver contraindicação à endoscopia digestiva alta. Explicou o fluxograma de diagnóstico e ressaltou os critérios para realização dos testes disponíveis no SUS. Relatou sobre a importância de implementar a dieta totalmente isenta de glúten, a atenção para evitar a contaminação cruzada, e o cuidado multidisciplinar. Salientou que a atualização aborda as possíveis barreiras de enfrentamento à adesão à dieta isenta de glúten, como o alto valor agregado dos produtos para essa dieta, a sua baixa palatividade e a falta de produtos disponíveis sem glúten em mercados. Após a apresentação, a representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) relatou que o Protocolo não incluiu medicamentos e que não há linha de cuidado para a Doença Celíaca, sugerindo que fossem incluídas orientações sobre a disponibilidade dos exames. O representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES/MS) elucidou que os protocolos do Ministério da Saúde apresentam orientações sobre o atendimento, de modo que os gestores locais e municipais possam implementá-los à luz de sua realidade local, cumprindo os preceitos do Sistema Único de Saúde. A representante dos Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde sugeriu que o Apêndice metodológico detalhasse a metodologia. A

especialista convidada relatou que a doença celíaca tem uma prevalência alta, reforçou que municípios e estados têm seu papel na implementação dos PCDT e destacou a importância da realização do teste de anticorpo durante o rastreamento. A Coordenadora-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas substituta ressaltou que a introdução do Protocolo informa que é atribuição da Atenção Primária à Saúde (APS) ser a porta de entrada dos pacientes e que o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas é um documento distinto da Linha de Cuidado. Pontuou que a elaboração de Linha de Cuidado foge ao escopo da Conitec. O representante do CONASS sugeriu ajustes na redação dos critérios de elegibilidade, objetivando maior clareza e evitando a sua contradição. Sem mais ressalvas, os membros do Comitê concordaram em realizar os ajustes necessários no Protocolo e, posteriormente, encaminhá-lo para consulta pública.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Celíaca.

NOME	INSTITUIÇÃO
Ávila Teixeira Vidal	SECTICS/MS
Eduardo David Gomes de Sousa	SAES/MS
Guilherme Loureiro Werneck	SVSA/MS
Heber Dobis Bernarde	CONASS
Jéssica da Silva Rodrigues	SE/MS
Júlio Cesar Vieira Braga	CFM
Luis Cláudio Lemos Correia	CONASS
Maria Cristina Sette de Lima	CONASEMS
Priscila Torres da Silva	CNS
Silvana Nair Leite Contezini	CNS
Suzana Erico Tanni	AMB
Verônica Colpani	NATS
Wanderley Marques Bernardo	AMB