



Brasília, DF | Outubro de 2024

## Relatório de Recomendação

---

MEDICAMENTO

Nº

**Tacrolimo**

para o tratamento de Dermatite Atópica

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](mailto:conitec@saude.gov.br)

#### **Elaboração do relatório**

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

Andréa da Silva Dourado (NUD)

Elene Paltrinieri Nardi (NUD)

Gabrielle Ferrante Alves de Moraes (NUD)

Nády Lie Fattori (NUD)

Daniela Oliveira de Melo (Diretora do NUD)

#### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

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

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

#### **Perspectiva do paciente**

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

#### **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

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

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

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

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

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

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

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da

consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

## Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

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

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia .....	11
<b>Tabela 2.</b> Custos dos tratamentos para pacientes entre 2 e 15 anos .....	46
<b>Tabela 3.</b> Custos dos tratamentos para pacientes que não apresentaram melhora clínica para pacientes entre 2 e 15 anos .....	46
<b>Tabela 4.</b> Resultados da análise de custo-utilidade para o caso base e cenários alternativos para população de crianças e adolescentes .....	48
<b>Tabela 5.</b> Custo do tratamento com tacrolimo tópico para adolescentes e adultos com 16 anos ou mais .....	53
<b>Tabela 6.</b> Parâmetros utilizados no modelo para adolescentes e adultos (16 anos ou mais) .....	54
<b>Tabela 7.</b> Resultados da análise de custo-utilidade para o caso base e cenários alternativos para população com 16 anos ou mais.....	55
<b>Tabela 8.</b> Resultados da análise de custo-utilidade para o caso base e cenários alternativos para população total.....	58
<b>Tabela 9.</b> Características das análises de impacto orçamentário .....	59
<b>Tabela 10.</b> Estimativa do número de pacientes com dermatite atópica elegíveis para o tratamento com tacrolimo tópico 0,3mg/g e 1mg/g entre 2025 e 2029 segundo opinião de especialistas – Cenário 1 (formulário de especialistas) e Cenário 2 (revisão da literatura).....	60
<b>Tabela 11.</b> População elegível para o tratamento com tacrolimo tópico .....	61
<b>Tabela 12.</b> Impacto orçamentário da incorporação do tacrolimo tópico.....	62

## QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	9
<b>Quadro 2.</b> Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).....	12
<b>Quadro 3.</b> Características dos estudos incluídos .....	17
<b>Quadro 4.</b> Avaliação da qualidade metodológica comparando tacrolimo e placebo ou tacrolimo e acetato de hidrocortisona em crianças e adolescente entre 2 e 15 anos de idade .....	22
<b>Quadro 5.</b> Avaliação da qualidade metodológica comparando tacrolimo e placebo em adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos .....	23
<b>Quadro 6.</b> Avaliação da qualidade da evidência comparando tacrolimo e placebo ou tacrolimo e acetato de hidrocortisona em crianças e adolescentes entre 2 e 15 anos de idade.....	36
<b>Quadro 7.</b> Avaliação da qualidade da evidência comparando tacrolimo e placebo em adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos .....	38
<b>Quadro 8.</b> Características do modelo de análise de custo-efetividade do tacrolimo tópico para o tratamento da dermatite atópica .....	43
<b>Quadro 9:</b> Tratamento de pessoas maiores de dois anos de idade com dermatite atópica.....	63

## FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Melhora clínica para pacientes com dermatite atópica até 15 anos tratados com tacrolimo 0,3mg/g no período de até 12 semanas.....	26
<b>Figura 2.</b> Melhora clínica para pacientes com dermatite atópica acima de 16 anos em até 12 semanas .....	28
<b>Figura 3.</b> Eventos adversos graves em pacientes com dermatite atópica até 15 anos .....	32
<b>Figura 4.</b> Descontinuação por eventos adversos em pacientes com dermatite atópica até 15 anos .....	33
<b>Figura 5.</b> Descontinuação por eventos adversos em pacientes com dermatite atópica acima de 16 anos .....	34
<b>Figura 6.</b> Árvore de decisão para crianças e adolescentes com idade entre 2 a 15 anos.....	45
<b>Figura 7.</b> Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística para população de crianças e adolescentes (2 a 15 anos) .....	49
<b>Figura 8.</b> Análise de sensibilidade probabilística (1.000 simulações) para população de crianças e adolescentes (2 a 15 anos) .....	50
<b>Figura 9.</b> Curva de aceitabilidade do tacrolimo tópico 0,3mg/g para população de crianças e adolescentes (2 a 15 anos) .....	50
<b>Figura 10.</b> Árvore de decisão para adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos .....	52
<b>Figura 11.</b> Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística para população de adolescentes e adultos .....	56
<b>Figura 12.</b> Análise de sensibilidade probabilística (1.000 simulações) para população de adolescentes e adultos (acima de 16 anos) .....	57
<b>Figura 13.</b> Curva de aceitabilidade para população de adolescentes e adultos .....	57
<b>Figura 14.</b> Análise de sensibilidade probabilística (1.000 simulações) para população total. ....	58
<b>Figura 15.</b> Cenário atual do tratamento da dermatite atópica no Sistema Único de Saúde (SUS) e o cenário proposto com a incorporação do tacrolimo .....	59
<b>Figura 16.</b> Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística – cenário 1.....	62
<b>Figura 17.</b> Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística – cenário 2.....	63

Relatório Preliminar

## SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO .....	3
2. CONFLITOS DE INTERESSE .....	3
3. RESUMO EXECUTIVO .....	4
4. INTRODUÇÃO .....	6
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....	6
4.2 Tratamento recomendado .....	7
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	9
5.1 Características gerais.....	9
5.2 Preços disponível para a tecnologia.....	11
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	12
6.1 Pergunta de pesquisa .....	12
6.2 Busca por evidências.....	13
6.3 Seleção dos estudos .....	13
6.4 Caracterização dos estudos .....	15
6.5 Avaliação da qualidade metodológica.....	22
6.6 Síntese dos resultados.....	25
6.6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia .....	25
6.6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia .....	30
6.7 Certeza geral das evidências (GRADE).....	34
6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis .....	42
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	42
7.1 Avaliação econômica.....	42
7.1.1 Crianças e adolescentes entre 2 e 15 anos .....	44
7.1.2 Adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos .....	50
7.1.3 População total .....	57

7.2 Impacto orçamentário.....	58
8. ACEITABILIDADE .....	63
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	63
10. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS .....	65
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	66
12. PERSPECTIVA DO PACIENTE .....	68
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	69
14. REFERÊNCIAS .....	71
ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS .....	76
ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	138
ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	168

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação das evidências de tacrolimo tópico (0,3mg/g e 1mg/g) para o tratamento de pacientes acima de 2 anos com dermatite atópica de qualquer gravidade, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Este Parecer Técnico Científico (PTC) foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo - Diadema (NUD) em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do tacrolimo para a indicação proposta, na perspectiva do SUS.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Tacrolimo tópico 0,3mg/g ou 1mg/g.

**Indicação:** Pacientes acima de 2 anos com dermatite atópica de qualquer gravidade.

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

**Introdução:** A dermatite atópica é uma condição crônica e inflamatória da pele que se desenvolve, na maioria dos casos, durante a infância. Essa condição manifesta-se clinicamente com inflamação, prurido, escoriação, espessamento da pele, dor local e desconforto. No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), foi aprovado em 20 de dezembro de 2023 o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) sobre o cuidado da dermatite atópica. No Brasil, está prevista em bula a concentração de 0,3mg/g do tacrolimo tópico para população entre 2 e 15 anos, enquanto para pacientes com idade igual ou superior a 16 anos é indicada a utilização das concentrações, 0,3mg/g e 1mg/g. O presente relatório foi desenvolvido com o objetivo de compreender a viabilidade da incorporação do medicamento tópico no SUS.

**Pergunta:** O uso de tacrolimo tópico (0,3mg/g ou 1mg/g) é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de dermatite atópica de qualquer gravidade em pacientes acima de 2 anos de idade?

**Evidências clínicas:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura de estudos clínicos randomizados (ECRs) que avaliassem melhora clínica, qualidade de vida e segurança do tratamento com tacrolimo tópico 0,3mg/g ou 1mg/g em comparação às terapias tópicas atualmente disponíveis no SUS (dexametasona ou acetato de hidrocortisona creme) ou placebo para pacientes acima de 2 anos de idade com dermatite atópica. Foram incluídas 11 publicações com resultados de 10 ECRs, todos randomizados, duplo-cegos e multicêntricos. Os estudos foram avaliados quanto ao risco de viés com a ferramenta *Risk of Bias* (RoB 2) e a qualidade geral da evidência foi avaliada utilizando a abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação foi separada por desfechos, faixa etária (considerando a indicação prevista em bula, de acordo com a concentração do medicamento) e tempo de seguimento. Dentre os 10 ECRs incluídos, seis incluíram crianças e adolescentes (de 2 a 16 anos), três incluíram adolescentes e adultos (a partir de 13 anos) e um incluiu crianças, adolescentes e adultos (a partir de 2 anos). Em relação ao tempo de seguimento desses pacientes, cinco estudos acompanharam os participantes por até 6 semanas, três por até 12 semanas e dois por até 52 semanas. A maioria era controlado por placebo (n=8) e apenas dois utilizaram o acetato de hidrocortisona 10mg/g como comparador. Não foram identificados estudos que utilizaram o acetato de dexametasona como comparador. A intervenção demonstrou superioridade quando comparada ao placebo ou ao acetato de hidrocortisona para os desfechos de melhora clínica e qualidade de vida para todas as faixas etárias definidas. Em relação aos efeitos indesejáveis da intervenção, houve relatos de eventos adversos gerais e graves para ambas as concentrações de tacrolimo e para todas as faixas etárias definidas. Para todos os desfechos analisados, os estudos apresentaram algumas preocupações ou alto risco na avaliação do risco de viés, principalmente por problemas relacionados às etapas de randomização, sigilo de alocação, cegamento e ausência de protocolo. A certeza da evidência foi classificada como baixa ou muito baixa para todos os desfechos.

**Avaliação econômica:** Foi realizada análise de custo-utilidade sob perspectiva do Sistema Único de Saúde, utilizando modelo de árvore de decisão e horizonte temporal de um ano. A intervenção avaliada é o tacrolimo tópico 0,3mg/g para pacientes entre 2 e 15 anos e tacrolimo tópico 0,3mg/g e 1mg/g para pacientes com idade igual ou superior a 16 anos. Em função da falta de medicamentos tópicos disponíveis no SUS com indicação de uso para pacientes não responsivos ou com restrições ao uso de corticosteroides tópicos, o comparador utilizado foi o cuidado usual. O uso do tacrolimo tópico esteve associado a uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) por ano de vida ajustado por qualidade de R\$ 7.573,95 e R\$ 16.566,54 por ano de vida ajustado por qualidade para as populações entre 2 e 15 anos e acima de 16 anos, sendo 38,3% e 39,9% do total de simulações consideradas custo-efetivas considerando um limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000,00/QALY, respectivamente. Para a população total, a RCEI foi de R\$ 16.566,54 por AVAQ. A maior parte das simulações da análise de sensibilidade probabilística situaram o tacrolimo tópico no quadrante de maior efetividade incremental e maior custo incremental.

**Análise de impacto orçamentário:** Foi realizada uma avaliação de impacto orçamentário da incorporação do tacrolimo tópico para o tratamento de pacientes com dermatite atópica de qualquer gravidade refratária ao tratamento com corticosteroides tópicos sob a perspectiva do SUS. Para o cálculo da população elegível, adotou-se uma perspectiva epidemiológica em dois cenários: (1) com a proporção de pacientes com dermatite atópica que utilizam tacrolimo tópico segundo respostas de especialistas a um formulário elaborado e compartilhado pelo DGITS e (2) considerando dados de utilização do medicamento obtido da revisão estruturada a literatura. A participação de mercado foi estudada com base em dados sobre comercialização do tacrolimo tópico compartilhados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. No cenário 1, a incorporação do tacrolimo tópico foi associada a um impacto incremental de R\$ 12,9 milhões no primeiro ano de incorporação, totalizando um incremento de R\$ 131,56 milhões em cinco anos. No cenário 2, foi estimado um impacto orçamentário de R\$ R\$ 7,9 milhões no primeiro ano, atingindo R\$ 80,3 milhões em cinco anos. O parâmetro que mais impactou o modelo foi a proporção de pacientes que utilizam tacrolimo.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT):** foram identificadas 4 tecnologias a fim de compor o tratamento tópico para maiores de dois anos de idade com dermatite atópica: inibidor de JAK, ruxolitinibe, registrado na FDA; inibidor de IL 6 e 17A, tapinarof, em fase de pré-registro (FDA); e, por fim, dois inibidores de PDE4, difamilaste e roflumilaste, este com registro na FDA.

**Recomendações de agências internacionais de ATS:** O *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) recomenda o uso de tacrolimo tópico para o tratamento de segunda linha da dermatite atópica moderada a grave em adultos e crianças com idade  $\geq 2$  anos, que não tenham sido controlados por corticosteroides tópicos. O *Scottish Medicine Consortium* (SMC) recomenda o uso de tacrolimo tópico para dermatite atópica apenas no *National Health Service* (NHS) na Escócia, que deve ser realizada por médicos com especial interesse e experiência em dermatologia. A *European Academy of Dermatology and Venereology* (EADV) recomenda o uso de tacrolimo tópico 0,3mg/g ou 1mg/g para manutenção a longo prazo da dermatite atópica moderada a grave em crianças e adultos, porém não relaciona a dose com a faixa etária dos pacientes. O *Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud* (CENETEC) recomenda o uso de tacrolimo 0,3mg/g para crianças e 1mg/g em adultos, considerando seu uso seguro para períodos de até um ano.

**Considerações finais:** as evidências disponíveis sobre tacrolimo tópico para tratamento de dermatite atópica são escassas e provêm de ECRs com preocupações metodológicas. O relato heterogêneo e, por vezes, incompleto dos dados, prejudicam a avaliação do corpo de evidências. Apesar disso, os resultados apontam que o medicamento é eficaz comparado ao placebo ou ao acetato de hidrocortisona. Em relação aos desfechos de segurança, não foram encontradas diferenças significantes na frequência de eventos adversos entre o tacrolimo e seus comparadores. Considerando um limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000,00/QALY, os cenários simulados demonstraram que o tacrolimo tópico foi considerado custo-efetivo 38,3% e 39,9% do total de simulações para população de crianças e adolescentes e para adolescentes e adultos, respectivamente. Foi estimado impacto orçamentário em cinco anos de, aproximadamente, R\$ 131,56 milhões com base em resposta de especialistas e de cerca de R\$ 80,3 milhões com base em revisão da literatura.

**Perspectiva do paciente:** A Chamada Pública nº 16/2024 esteve aberta de 15/03/2024 a 24/03/2024 e dez pessoas se inscreveram. No relato, a participante informa que é mãe de uma paciente de dez anos com a condição de saúde e que ela utiliza o medicamento há aproximadamente seis anos e meio, quando teve as primeiras manifestações da dermatite atópica. Ela abordou como o tacrolimo é crucial para o tratamento das crises, contribuindo para o incremento da qualidade de vida e para a diminuição da necessidade de uso de corticoides. Salientou ainda o alto custo de sua utilização, que representa um ônus mensal de aproximadamente R\$ 150.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Na 131ª Reunião Ordinária da Conitec ocorrida no dia 04 de julho de 2024, oportunidade na qual o tema foi inicialmente discutido, o Comitê de Medicamentos requisitou que informações relacionadas à quantidade do medicamento utilizado e o número de pacientes elegíveis fossem revistas pelo grupo elaborador, retirando a apreciação do medicamento da pauta. Após a correção das informações, o Comitê voltou a avaliar a demanda na 134ª Reunião Ordinária da Conitec do dia 03 de outubro de 2024. Durante a reunião, foram apresentadas as avaliações econômicas com os novos dados de pacientes elegíveis e utilização de medicamentos. Além disso, os especialistas que participaram da reunião apontaram que o tacrolimo não é usado após falha do corticoide tópico, mas em áreas de muita absorção e risco de efeito colateral com o corticoide, como pescoço, face, dobras e genitálias. A

utilização do medicamento é feita tanto de forma reativa, quando existe a lesão, como de forma proativa para evitar o surgimento de lesões e em outras regiões do corpo, evitando a utilização de medicamentos mais complexos. O Comitê deliberou, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do tacrolimo tópico 0,3mg/g ou 1mg/g para o tratamento de pacientes com dermatite atópica. Para essa recomendação, considerou que o medicamento se mostrou eficaz, seguro e custo-efetivo em relação ao placebo e a um corticoide tópico de baixa potência.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

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 (1). Pode ser caracterizada como dermatite atópica intrínseca, quando não associada à imunoglobulina E (IgE), e 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 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 (3). Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da dermatite atópica são históricos familiares e mutações no gene da filagrina, localizado no cromossomo 1q21.3 (3). 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 (3, 4).

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 (2, 4). A dermatite atópica 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.

Diferenças na definição da dermatite atópica tornam heterogêneos os resultados de estudos de incidência e prevalência da doença. Uma revisão sistemática que inclui estudos epidemiológicos sobre dermatite atópica na Europa, Ásia, América do Norte, América do Sul, África e na Austrália, estimou que a prevalência pontual de sintomas de dermatite

atópica em crianças e adultos variou entre 1,7% a 32,8% e 1,2% a 9,7%, respectivamente (5). 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%).

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)(6). 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 (7).

Em relação à gravidade, entre crianças e adolescentes, foram observadas proporções de dermatite atópica 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 (7). 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 dermatite atópica grave (8, 9). 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 dermatite atópica (2-4). As estratégias terapêuticas para a prevenção e o tratamento dos sintomas da dermatite atópica 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 (2-4, 10).

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, e de diminuir a desidratação epidérmica associada ao banho (1, 2). Em pacientes com prurido difuso e não controlado com terapia tópica, ou em casos em que 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) (11).

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. Os inibidores tópicos da calcineurina são geralmente utilizados como agentes de segunda linha para pacientes com resposta inadequada aos corticoides tópicos. As opções sistêmicas variam entre anti-histamínicos e medicamento imunossupressores – incluindo inibidores de leucotrienos, ciclosporina, azatioprina, micofenolato e

metotrexato. Quando um paciente com DA não estiver bem controlado com terapias tópicas e sistêmicas convencionais, é indicada a introdução de terapias com imunobiológicos e inibidores da Janus-quinase (12, 13).

No SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) direcionado para o tratamento da dermatite atópica foi publicado na portaria conjunta SAES/SECTICS nº 34, de 20 de dezembro de 2023 (14). Nesse documento, o tratamento farmacológico indicado para dermatite atópica inclui dois corticosteroides tópicos, dexametasona creme (1mg/g); acetato de hidrocortisona creme (10mg/g – 1%), e a ciclosporina oral como única terapia sistêmica. Os dois medicamentos tópicos disponíveis são classificados como de potência leve (15). Não há disponíveis corticosteroides tópicos de potência média, potentes e superpotentes ou inibidores da calcineurina.

Este documento abordará a utilização do tacrolimo, que pode ser utilizado por um curto período ou em tratamento intermitente de longa duração. O tratamento pode ser iniciado na primeira aparição de sinais e sintomas. Recomenda-se aplicar uma fina camada nas áreas da pele afetadas ou comumente afetadas. Pode ser utilizado em qualquer parte do corpo, incluindo a face, pescoço e áreas curvas, com exceção das membranas mucosas e não deve ser aplicado sob oclusão. Cada região afetada da pele deve ser tratada com tacrolimo até que as lesões tenham desaparecido, quase desaparecido ou até que as áreas estejam levemente afetadas. Observa-se melhora dentro de uma semana após o início do tratamento (16). A depender da idade do paciente, podem ser recomendadas diferentes concentrações e posologias para o tratamento (16), como indicado abaixo:

**Uso pediátrico entre 2 e 15 anos:** o tratamento para controle de sintomas com o tacrolimo tópico 0,3mg/g deve ser iniciado 2 vezes ao dia, sete dias na semana. Pacientes respondedores ao tratamento inicial podem ser avaliados para fase de manutenção com a aplicação do medicamento uma vez ao dia, duas vezes na semana. Após 12 meses de uso, o tratamento deverá ser reavaliado.

**Uso adulto e pediátrico acima de 16 anos:** duas concentrações (0,3mg/g e 1mg/g) de tacrolimo estão disponíveis para pacientes acima de 16 anos. O tratamento deve ser iniciado com tacrolimo pomada 1mg/g, duas vezes ao dia e deve continuar até o desaparecimento da lesão. Caso os sintomas reaparecerem, um tratamento com tacrolimo 1mg/g, duas vezes ao dia deve ser reiniciado. Pacientes respondedores ao tratamento inicial podem ser avaliados para o tratamento de manutenção com a aplicação do tacrolimo uma vez ao dia, duas vezes na semana. Após 12 meses de uso, o tratamento deverá ser reavaliado.

**Idosos:** não há estudos conduzidos com idosos, no entanto, essa população de pacientes não demonstrou necessidade de qualquer ajuste de dosagem.

Se nenhum sinal de melhora for verificado após duas semanas de tratamento, outras opções de tratamento devem ser consideradas. Pacientes que estão respondendo a um tratamento de até 6 semanas utilizando tacrolimo duas

vezes ao dia são apropriados para a manutenção do tratamento. Após 12 meses de manutenção do tratamento, a necessidade de continuação deve ser avaliada.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

### 5.1 Características gerais

O tacrolimo é um imunossupressor tópico, derivado de um fungo chamado *Streptomyces tsukubaensi* (17). Ele se liga e inibe a ação da proteína calcineurina, envolvida na ativação das células T. O principal efeito dos inibidores da calcineurina é inibir a produção de citocinas produzidas pelas células T, que levam à inflamação que produz crises na dermatite atópica (17).

O primeiro registro do tacrolimo de uso tópico na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é de 2003 (18). Além da apresentação tópica, há apresentação oral e injetável. O tacrolimo possui aprovação pelo *Food and Drug Administration* (FDA) (19) e *European Medicines Agency* (EMA) (20). A bula prevê que seu uso é indicado para pacientes a partir dos dois anos de idade com dermatite atópica, com resposta ineficaz ao medicamento ou intolerantes aos tratamentos convencionais. Outras informações sobre o tacrolimo estão listadas no **Quadro 1**.

**Quadro 1.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Tacrolimo tópico 0,3mg/g e 1mg/g
<b>Nomes comerciais</b>	Tacrolimo <sup>1</sup> ; PROTOPIC®, TACROZ® <sup>1</sup> , TARFIC®, ATOBACH®, CROPOC® <sup>1</sup>
<b>Apresentação</b>	Uso adulto e pediátrico acima de 2 anos - Pomada dermatológica de 0,3 mg/g (0,03%) - bisnaga com 10 g ou 30g. Uso adulto e pediátrico acima de 16 anos - Pomada dermatológica de 0,3mg/g e pomada dermatológica de 1 mg/g (0,1%) - bisnaga com 10 g ou 30 g.
<b>Fabricantes</b>	Multilab Industria e Comercio de Produtos Farmaceuticos LTDA; Germed Farmaceutica LTDA; EMS S/A; Legrand Pharma Indústria Farmacêutica LTDA; LEO PHARMA LTDA; Glenmark Farmacêutica LTDA; LIBBS FARMACÊUTICA LTDA.
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Uso adulto e pediátrico (2 anos de idade ou mais) – O tacrolimo é utilizado no tratamento de dermatite atópica em pacientes que não possuem uma boa resposta ou são intolerantes aos tratamentos convencionais. Também pode ser utilizado na manutenção do tratamento de dermatite atópica para prevenção de surtos dos sintomas e para prolongar os intervalos livres de surtos em pacientes que possuem alta frequência de exacerbação da doença (4 ou mais vezes por ano) que tiveram uma resposta inicial a um tratamento máximo de 6 semanas, 2 vezes ao

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	dia, com tacrolimo pomada (lesões que desapareceram, lesões que quase desapareceram ou áreas levemente afetadas).
<b>Indicação proposta</b>	Tratamento da dermatite atópica.
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	<p>O tacrolimo tópico pode ser utilizado por um curto período ou em tratamento intermitente de longa duração. O tratamento deve ser iniciado na primeira aparição de sinais e sintomas. Recomenda-se aplicar uma fina camada nas áreas da pele afetadas ou comumente afetadas. Pode ser utilizado em qualquer parte do corpo, incluindo a face, pescoço e áreas curvas, com exceção das membranas mucosas. No entanto, não deve ser aplicado sob oclusão. Cada região afetada da pele deve ser tratada com tacrolimo até que as lesões tenham desaparecido, quase desaparecido ou as áreas estejam levemente afetadas. Observa-se melhora dentro de uma semana após o início do tratamento. Se nenhum sinal de melhora for verificado após duas semanas de tratamento, outras opções de tratamento devem ser consideradas. Pacientes que estão respondendo a um tratamento de até 6 semanas utilizando tacrolimo duas vezes ao dia são apropriados para a manutenção do tratamento. Após 12 meses de manutenção do tratamento, a necessidade de continuar o tratamento deve ser avaliada.</p> <p><b>Uso pediátrico entre 2 e 15 anos</b> - O tratamento com o tacrolimo tópico 0,3mg/g deve ser iniciado 2 vezes ao dia por até 3 semanas. Após, a frequência de aplicação deve ser reduzida para uma vez ao dia até o desaparecimento da lesão. Para a manutenção, o tacrolimo pomada 0,3mg/g deve ser aplicado uma vez ao dia, duas vezes por semana nas áreas comumente afetadas pela dermatite atópica para prevenir a progressão da lesão para surtos. Entre as aplicações, deve haver um período de 2-3 dias sem tratamento com o tacrolimo.</p> <p><b>Uso adulto e pediátrico acima de 16 anos</b> - Duas concentrações (0,3mg/g e 1mg/g) de tacrolimo estão disponíveis para pacientes acima de 16 anos. O tratamento deve ser iniciado com tacrolimo pomada 1mg/g, 2 vezes ao dia e deve continuar até o desaparecimento da lesão. Caso os sintomas reaparecerem, um tratamento com tacrolimo 1mg/g, duas vezes ao dia deve ser reiniciado. Uma tentativa deve ser feita para reduzir a frequência de aplicação ou para utilizar a concentração menor, tacrolimo 0,3mg/g pomada, se as condições clínicas permitirem. A manutenção com o tacrolimo pomada 0,3mg/g ou tacrolimo pomada 1mg/g deve ser realizada pela aplicação uma vez ao dia, duas vezes por semana nas áreas comumente afetadas pela dermatite atópica para prevenir a progressão da lesão para surtos. Entre as aplicações, deve haver um período de 2-3 dias sem tratamento com o tacrolimo. Se um sinal de surto ocorrer, o tratamento duas vezes ao dia deve ser reiniciado.</p> <p><b>Idosos</b> - Não há estudos conduzidos com idosos, no entanto, essa população de pacientes não demonstrou necessidade de qualquer ajuste de dosagem.</p>
<b>Contraindicações</b>	Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos e pacientes com hipersensibilidade aos macrolídeos em geral, ao tacrolimo ou a qualquer um dos excipientes da formulação.
<b>Cuidados e precauções</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O tacrolimo não deve ser utilizado em pacientes com imunodeficiência congênita ou adquirida ou em pacientes fazendo uso de medicamentos que causem imunossupressão. A exposição da pele a luz do sol deve ser minimizada e o uso de luz ultravioleta (UV) provenientes de um solário, terapia com UVB e UVA em combinação com psoralens (PUVA), deve ser evitada durante o uso de tacrolimo pomada. O tacrolimo tópico não deve ser aplicado em lesões que sejam consideradas como potencialmente malignas ou pré-malignas. Emolientes não devem ser aplicados na mesma área antes de duas horas após a aplicação do tacrolimo. Além disso, não é recomendado seu uso sob oclusão, nos olhos e mucosas. Caso o produto for acidentalmente aplicado nestas áreas, a pomada deve ser totalmente removida e o local deve ser lavado com água.</li> </ul>

	<p><b>Pacientes transplantados</b> - A exposição sistêmica prolongada a fortes imunossupressores seguida de administração sistêmica de inibidores da calcineurina tem sido associada com um risco aumentado de desenvolver linfomas e malignidades na pele, isto deve-se a substância ativa tacrolimo, um inibidor da calcineurina. Dessa forma, os pacientes devem ser monitorados e considerar uma possível descontinuação do tratamento.</p> <p><b>Pacientes com insuficiência hepática</b> - É necessário cuidado devido a metabolização no fígado.</p> <p><b>Gravidez</b> - O tacrolimo é classificado como categoria C, sendo contraindicado durante a gravidez por conta do potencial de afetar um feto em desenvolvimento.</p> <p><b>Lactação</b> - Devido ao potencial risco de causar toxicidade reprodutiva após administração sistêmica e ser excretado no leite materno, deve-se decidir pela interrupção da amamentação ou da medicação, levando-se em consideração a avaliação do risco/benefício. Quando utilizado, pode ser necessária monitorização clínica e/ou laboratorial do lactente.</p> <p><b>Pacientes com defeitos genéticos</b> - O uso de tacrolimo pomada em pacientes com defeitos genéticos na barreira epidérmica, tais como síndrome de Netherton, ictiose lamelar, eritroderma generalizado ou doença do enxerto versus hospedeiro cutânea, não é recomendado. Estas condições de pele podem aumentar a exposição sistêmica do tacrolimo.</p> <p><b>Pacientes com linfadenopatia</b> - Pacientes transplantados em regime de tratamento com imunossupressores têm alto risco de desenvolver linfomas; portanto, pacientes que recebem tacrolimo e desenvolvem linfadenopatia devem ser monitorados para garantir que esta linfadenopatia não irá se resolver. Linfadenopatia presente no início do tratamento deve ser investigada e mantida sob vigilância. No caso de linfadenopatia persistente, a etiologia desta patologia deve ser investigada. Na ausência de etiologia clara para esta patologia ou na presença de mononucleose infecciosa aguda, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com tacrolimo.</p> <p><b>Pacientes com insuficiência hepática</b> - O tacrolimo é extensivamente metabolizado no fígado e, embora as concentrações séricas sejam baixas nas terapias tópicas, a pomada deve ser utilizada com cuidado em pacientes com insuficiência hepática.</p>
Eventos adversos	<p><b>Reações adversas muito comuns</b> - Queimação e prurido no local de aplicação.</p> <p><b>Reações adversas comuns</b> - Infecção local na pele independentemente da etiologia específica, incluindo, mas não limitada a eczema herpético, foliculite, herpes simples, infecção pelo vírus do herpes, erupção variceliforme de Kaposi; intolerância ao álcool (rubor facial e irritação na pele após o consumo de bebida alcoólica); parestesia e disestesia (hiperestesia e sensação de queimação); prurido; aquecimento, eritema, dor, irritação, parestesia, dermatite e rash no local de aplicação.</p> <p><b>Reações adversas incomuns</b> - Acne.</p> <p><b>Reações com frequência desconhecida</b> - Rosácea, edema no local de aplicação e aumento dos níveis de tacrolimo no sangue.</p>
Patente	Esse medicamento não se encontra sob patente. Já existem genéricos e similares disponíveis.

Fonte: Bula do medicamento (16).

Notas: 1) produtos sem comercialização em 2022.

## 5.2 Preços disponível para a tecnologia

A **Tabela 1** descreve os preços divulgados pela Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) e no Banco de Preços em Saúde (BPS).

**Tabela 1.** Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18% <sup>1</sup>	Preço praticado em compras públicas <sup>2</sup>
Pomada dermatológica de tacrolimo 0,3 mg/g em bisnaga com 10 g	R\$ 55,12	R\$ 64,86
Pomada dermatológica de tacrolimo 0,3 mg/g em bisnaga com 30 g	R\$ 152,92	R\$ 129,36
Pomada dermatológica de tacrolimo 1,0 mg/g em bisnaga com 10 g	R\$ 55,74	R\$ 79,00
Pomada dermatológica de tacrolimo 1,0 mg/g em bisnaga com 30 g	R\$ 112,34	R\$ 120,92

Fontes: 1) Tabela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED): média do preço de tacrolimo nas apresentações de produtos indicadas. Acesso em 12/12/2023; 2) Banco de Preços em Saúde: média ponderada dos últimos 18 meses. Data de acesso: 16/03/2024. Acesso ao BPS: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acao-a-informacao/banco-de-precos-em> 20/09/2024.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

### 6.1 Pergunta de pesquisa

Considerando o contexto exposto anteriormente, utilizou-se a seguinte pergunta estruturada (**Quadro 2**) para nortear o desenvolvimento deste Parecer Técnico-Científico (PTC):

**Pergunta:** o uso de tacrolimo tópico (0,3mg/g ou 1mg/g) é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de dermatite atópica em pacientes acima de 2 anos de idade?

Atualmente não há disponível no SUS qualquer alternativa terapêutica tópica anterior à utilização de medicamentos sistêmicos para pacientes com dermatite atópica que apresentem falhas ou sejam intolerantes à utilização de corticosteroides tópicos. Ressalta-se que a terapia tópica é recomendada para pacientes de qualquer gravidade de dermatite atópica, sendo adjuvante de terapia sistêmicas em casos moderados e graves da doença. Nesse sentido, os comparadores utilizados nesse parecer técnico científico foram o placebo e as alternativas terapêuticas tópicos disponíveis no SUS conforme descrito no PCDT de Dermatite Atópica (14): acetato de hidrocortisona 10mg/g creme ou dexametasona creme 1mg/g.

**Quadro 2.** Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho])

<b>P – População</b>	Pacientes acima de 2 anos com dermatite atópica de qualquer gravidade
<b>I – Intervenção</b>	Tacrolimo tópico 0,3mg/g ou 1mg/g
<b>C – Comparação</b>	Placebo ou alternativas disponíveis no SUS (acetato de hidrocortisona 10mg/g ou dexametasona creme 1mg/g)
<b>O – Desfechos (outcomes)</b>	<p><b>Desfechos primários:</b></p> <p>(i) Melhora clínica avaliada por escala validada<sup>1</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>EASI - Índice de Área e Gravidade do Eczema</li> <li>mEASI – Índice de Área e Gravidade do Eczema modificado</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SCORAD - Índice de Pontuação de Dermatite Atópica</li> </ul> (ii) Segurança: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos gerais</li> </ul> <b>Desfechos Secundários:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>(i) Prurido<sup>1</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escala de Avaliação Numérica de Prurido (NRS ou PP-NRS)</li> </ul> </li> <li>(ii) Qualidade de vida               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia - DLQI (adultos)</li> <li>• CDLQI (crianças e adolescentes); IDQoL (≤4 anos)</li> </ul> </li> <li>(iii) Resultados de segurança               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Descontinuação por eventos adversos</li> </ul> </li> </ul> Eventos adversos graves
<b>Desenho de estudo (Study)</b>	Ensaio clínico randomizado

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

Fonte: autoria própria.

**Notas: 1)** quando um estudo relata duas ou mais medidas de eficácia (2 ou mais escalas), selecionamos o instrumento/escala/ferramenta mais alto na hierarquia.

## 6.2 Busca por evidências

Com base na pergunta PICO definida, foi realizada uma busca nas bases de dados: MEDLINE (via Pubmed); EMBASE; Cochrane Library e LILACS (via BVS). A busca foi conduzida em 09 de maio de 2023, sem restrições para gravidade da doença, comparadores, desfechos e tipos de estudo. Foram identificados nesta etapa 863 registros.

## 6.3 Seleção dos 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 a plataforma Rayyan QCRI® (21), 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.

Para a população, considerou-se pacientes com dermatite atópica de qualquer grau de gravidade e com idade de 2 anos ou mais, assim como descrita na indicação na bula do medicamento. Como comparadores, além dos corticosteroides tópicos disponíveis no SUS, foi considerado o placebo com o intuito de avaliar aqueles pacientes que fizeram o uso dos corticosteroides tópicos de baixa potência (disponíveis no SUS) e não apresentaram melhora clínica. Isso porque o tacrolimo não é um medicamento tópico de primeira escolha.

Para os desfechos, foi realizada consulta à iniciativa *Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials* (COMET) e identificados três estudos publicados que avaliaram desfechos para dermatite atópica (13, 22, 23). Com base em uma discussão cuidadosa com especialistas clínicos e metodologistas, foi realizada hierarquização para os

instrumentos/escalas/ferramentas utilizados para avaliação da doença. Para avaliação da gravidade e extensão da dermatite, a hierarquização das escalas foi validada por especialistas e considerou o EASI (*Eczema Area and Severity Index*) como o principal instrumento e o SCORAD (*Scoring of Atopic Dermatitis*) como segundo para avaliação de sinais clínicos. Para esta análise, a versão modificada a escala EASI (mEASI) foi considerada similar à sua versão original. Para a avaliação da qualidade de vida, considerou-se as ferramentas DLQI (*Dermatology Life Quality Index*), CDLQI (*Dermatology Life Quality Index ou escore*) e IDQoL (*Infants' Dermatitis Quality of Life Index*). Escalas numéricas de avaliação de prurido NRS (*Numerical Rating Score*) e PP- NRS (*Peak Pruritus Numerical Rating Score*) foram priorizadas para avaliação do prurido. Quando um estudo relata duas ou mais medidas de eficácia (2 ou mais escalas), selecionamos o instrumento/escala/ferramenta mais alto na hierarquia, conforme descrito no **Quadro 2**.

Os critérios para a seleção estão indicados a seguir:

- (a) Tipos de participante: pacientes com idade superior a 2 anos com dermatite atópica leve, moderada ou grave;
- (b) Intervenção: tacrolimo tópico nas doses 0,3mg/g ou 1mg/g;
- (c) Comparador: placebo, acetato de hidrocortisona creme 10mg/g ou dexametasona creme 1mg/g;
- (d) Tipos de estudos: ensaios clínicos randomizados;
- (e) Desfechos: melhora clínica, melhora do prurido, qualidade de vida e segurança (eventos adversos gerais, eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos).

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

- (a) Estudos que fizeram análise do tacrolimo nas apresentações oral ou injetável;
- (b) Estudos que utilizaram doses não aprovadas em bula de acordo com a faixa etária dos pacientes incluídos (tacrolimo 0,3mg/g: pacientes acima de 2 anos de idade; tacrolimo 1mg/g: pacientes acima de 16 anos de idade);
- (c) Estudos que não fizeram análises de dados independentes para diferentes doses ou comparadores, quando pertinente;
- (d) Estudos que faziam análise de um tipo específico de dermatite (ex. dermatite de contato, seborreica, herpetiforme, entre outras), que não tenham a dermatite atópica como agravo de estudo; e
- (e) Publicação que não estavam em inglês, português ou espanhol.

Através das estratégias de buscas definidas, foram identificados 863 registros. Após o processo de exclusão (n=116) e de elegibilidade por título e resumo, 26 referências foram selecionadas para a avaliação por texto completo. O texto completo de duas dessas referências não foi encontrado (24, 25). Foi realizada também uma busca manual por

citação, onde foram identificadas 3 referências. Após a leitura completa dos textos, foram incluídas nesta avaliação 11 publicações (26-36) com resultados de 10 ECRs (26-29, 31-36). Na **Figura 3** e no **Quadro 6** do **Anexo 1**, são apresentados o fluxograma do processo de busca e elegibilidade e o quadro de publicações excluídas com os motivos de exclusão, respectivamente.

#### 6.4 Caracterização dos estudos

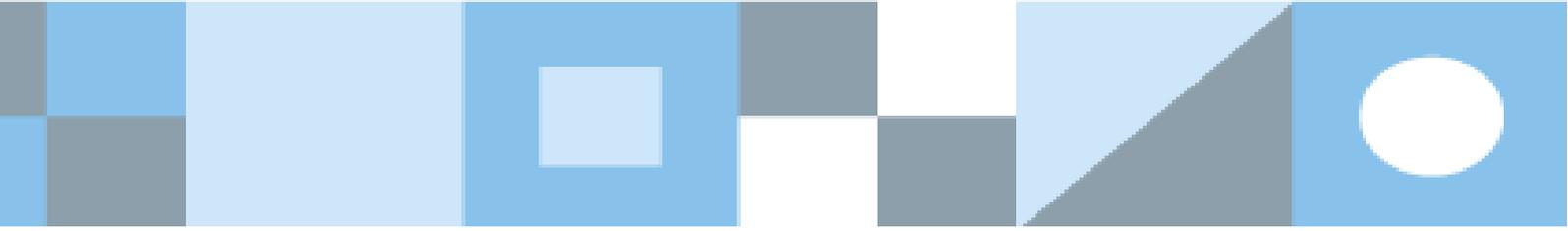
Através de uma busca abrangente da literatura científica, foram identificadas 11 publicações (26-36) com resultados de 10 ECRs (26-29, 31-36) que atendiam integralmente aos critérios de inclusão deste PTC. Todos os estudos incluídos eram randomizados, duplo-cegos e multicêntricos. A maioria era controlado por placebo (n=8) (26-29, 33-36) e apenas dois (31, 32) utilizaram o acetato de hidrocortisona 10mg/g como comparador. Observou-se maior número de interrupções do tratamento nos grupos placebo e acetato de hidrocortisona 10mg/g em todos os estudos, levando em consideração a soma de todas as causas, em comparação ao grupo tacrolimo.

Os estudos Hanifin, 2001 (29) e Sotter, 2001 (30) referem-se a publicações de um mesmo estudo que realizou uma análise conjunta de dois estudos duplo-cegos, randomizados, controlados e multicêntricos. O estudo Drake, 2001 (26) realizou as avaliações dos desfechos durante três estudos de fase 3.

A maioria dos estudos incluiu pacientes com dermatite atópica de gravidade moderada a grave (n=7) e apenas três estudos incluíram também pacientes com dermatite atópica de gravidade leve. Dentre os 10 ECRs (26-29, 31-36) incluídos, seis incluíram crianças e adolescentes (de 2 a 16 anos), três incluíram adolescentes e adultos (a partir de 13 anos) e um incluiu crianças, adolescentes e adultos (a partir de 2 anos). Em relação ao tempo de seguimento desses pacientes, cinco estudos acompanharam os participantes por até 6 semanas, três por até 12 semanas e dois por até 52 semanas.

Durante a seleção dos estudos, considerou-se apenas os ECRs que se enquadrassem na classificação de idade e concentrações aprovadas pela Anvisa e preconizadas em bula brasileira, sendo elas: tacrolimo 0,3mg/g para pacientes acima de 2 anos de idade e tacrolimo 1mg/g ou tacrolimo 0,3mg/g para pacientes acima de 16 anos de idade.

Os estudos Thaçi, 2008 (27) e Wollenberg, 2008 (35) utilizaram um delineamento referente a um período *open-label* (mínimo de 8 dias e um máximo de 6 semanas), acrescido de um período de controle da doença randomizado, duplo-cego, com acompanhamento de 52 semanas. Se um paciente apresentasse uma exacerbação da doença durante o período de controle da doença (pontuação da Avaliação Global do Investigador [IGA; do inglês, *Investigator Global Assessment*] >2), o tratamento randomizado era interrompido para aplicação de tacrolimo tópico por 1 a 6 semanas, até que a crise desaparecesse antes de retornar ao tratamento original. Em função da possibilidade de utilização da intervenção em ambos os braços (tacrolimo e placebo), esses estudos não foram incluídos em análises de dados comparativas.



Apesar do desfecho de prurido ter sido considerado, não foram encontrados estudos que o avaliassem para dermatite atópica em qualquer gravidade em pacientes acima de 2 anos de idade, utilizando-se da intervenção tacrolimo tópico (0,3mg/g ou 1mg/g) com os comparadores mencionados na PICO.

No **Quadro 3** são apresentadas as principais características dos estudos incluídos.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

**Quadro 3.** Características dos estudos incluídos

Autor, ano	Desenho	Critério diagnóstico	População	Medicamentos permitidos durante o estudo	Critérios de exclusão	Tempo de tratamento	Tempo de seguimento	Tacrolimo		Comparador	
								N randomizado, idade, sexo	Dose, período	N randomizado, idade, sexo	Medicamento, dose, período
<b>Boguniewicz, 1998</b> (36)	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado, multicêntrico	Hanifin & Rajka	Crianças e adolescentes (7-16 anos) com dermatite atópica moderada à grave	Emolientes não medicamentosos em áreas não tratadas	Utilização de medicamentos anti-infecciosos, gravidez, idade fértil sem uso de contracepção	22 dias	5,14 semanas	n=43, idade média (DP): 10.1 anos±2,2 18 homens e 25 mulheres	0,3mg/g de tacrolimo tópico (máximo de 10g por aplicação), 2 vezes ao dia	n=44, idade média (DP): 10.4±2,2 anos 18 homens e 26 mulheres	Placebo, 2 vezes ao dia
								<b>Motivos de interrupção do estudo:</b> Dois pacientes interromperam o tratamento no grupo tacrolimo: um devido à falta de eficácia e um por não cumprimento do protocolo do estudo; Sete pacientes interromperam o tratamento no grupo placebo: quatro devido à falta de eficácia, dois por eventos adversos e um por não cumprimento do protocolo do estudo.			
<b>Drake, 2001</b> (26)	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado, multicêntrico <sup>a</sup>	Hanifin & Rajka	Crianças, adolescentes e adultos (acima de 2 anos) com dermatite atópica moderada à grave	Não especificado	Não especificado	Até 12 semanas ou até 1 semana após as áreas definidas para tratamento terem sido completamente restabelecidas	12 semanas	- Tacrolimo 0,3mg/g: n=282  - Tacrolimo 1mg/g: n=177 <b>Média de idade</b> Grupo 1 (2 a 4 anos): 3 anos Adolescentes: 9 anos Grupo 2 (5 a 15 anos): 9 anos Grupo 3 (acima de 16 anos): 39 anos	- 0,3mg/g de tacrolimo tópico - 1mg/g tacrolimo tópico	n=255 <b>Média de idade</b> Grupo 1 (2 a 4 anos): 3 anos Adolescentes: 9 anos Grupo 2 (5 a 15 anos): 9 anos Grupo 3 (acima de 16 anos): 39 anos	Placebo, 2 vezes ao dia

<b>Motivos de interrupção do estudo:</b> não é descrito no estudo											
<b>Hanifin, 2001 (29)</b>	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado, multicêntrico <sup>b</sup>	Hanifin & Rajka	Adolescentes e adultos (15-79 anos) com dermatite atópica moderada à grave <sup>c</sup>	Não especificado	Outras doenças graves de pele, pigmentação ou cicatrizes extensas nas áreas afetadas, dermatite atópica clinicamente infectada, qualquer doença sistêmica que contraindique o uso de tacrolimo tópico, qualquer condição crônica não bem controlada, gravidez ou lactação	Até 12 semanas ou até 1 semana após as áreas definidas para tratamento terem sido completamente restabelecidas	12 semanas	- <b>Tacrolimo 0,3mg/g:</b> n=211, idade média (DP): 37,9±13,8 anos 94 homens e 116 mulheres  - <b>Tacrolimo 1mg/g:</b> n=209, idade média (DP): 39,3±14,5 anos 85 homens e 124 mulheres	- 0,3mg/g de tacrolimo tópico, 2 vezes ao dia - 1mg/g tacrolimo tópico, 2 vezes ao dia	n=212, idade média (DP): 38,5±14,0 95 homens e 117 mulheres	Placebo, 2 vezes ao dia
<b>Motivos de interrupção do estudo:</b> 61 pacientes interromperam o tratamento no grupo tacrolimo 0,3mg/g: 13 por eventos adversos, 26 devido à falta de eficácia e 22 por motivos administrativos; 52 pacientes interromperam o tratamento no grupo tacrolimo 1mg/g: 11 por eventos adversos, 18 devido à falta de eficácia e 23 por motivos administrativos; 145 pacientes interromperam o tratamento no grupo placebo: 26 por eventos adversos, 95 devido à falta de eficácia e 24 por motivos administrativos											
<b>Paller, 2001 (28)</b>	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado, multicêntrico <sup>d</sup>	Hanifin & Rajka	Crianças e adolescentes (2-15 anos) com dermatite atópica moderada à grave	Não especificado	Outras doenças graves de pele, pigmentação ou cicatrizes extensas nas áreas afetadas, dermatite atópica clinicamente infectada, qualquer doença sistêmica que contraindique o uso de tacrolimo tópico, qualquer condição crônica	Até 12 semanas ou até 1 semana após as áreas definidas para tratamento terem sido completamente restabelecidas	12 semanas	n=117 Idade 2 a 6 anos – n(%): 74; 63,2% 7 a 15 anos – n(%): 43 (36,8%) 55 homens e 62 mulheres	0,3mg/g de tacrolimo tópico, 2 vezes ao dia	n=116 Idade 2 a 6 anos – n(%): 72 (62,1%) 7 a 15 anos – n(%): 44 (37,9%) 53 homens e 63 mulheres	Placebo, 2 vezes ao dia

					não bem controlada, gravidez ou lactação						
<b>Motivos de interrupção do estudo:</b> 23 pacientes interromperam o tratamento prematuramente no grupo tacrolimo: seis por eventos adversos, quatro devido à falta de eficácia e 13 por motivos administrativos; 65 pacientes interromperam o tratamento prematuramente no grupo placebo: nove por eventos adversos, 46 devido à falta de eficácia e 10 por motivos administrativos											
<b>Reitamo, 2002 (31)</b>	Estudo duplo-cego, randomizado, multicêntrico	Hanifin & Rajka	Crianças e adolescentes (2-15 anos) com dermatite atópica moderada à grave	Corticosteroides inalados ou intranasais (limitados a 1mg/dia), óleo de banho e emolientes não medicamentosos	Doença cutânea grave que necessitasse de tratamento, história de eczema herpético	3 semanas	5 semanas	n=189, idade média (DP): 7,6 anos±4,4 76 homens e 113 mulheres	- 0,3mg/g de tacrolimo tópico, 2 vezes ao dia	n=185, idade média (DP): 7,2 anos±4,0 95 homens e 90 mulheres	Acetato de hidrocortisona 1%, 2 vezes ao dia
<b>Motivos de interrupção do estudo:</b> 21 pacientes interromperam o tratamento no grupo tacrolimo: três por eventos adversos, três devido à falta de eficácia, dois por retirada do consentimento, sete por utilização de terapias proibidas e seis por motivos administrativos; 20 pacientes interromperam o tratamento no grupo acetato de hidrocortisona: quatro por eventos adversos, sete devido à falta de eficácia, um por retirada do consentimento, três por utilização de terapias proibidas e cinco por motivos administrativos											
<b>Reitamo, 2004 (32)</b>	Estudo duplo-cego, randomizado, multicêntrico	Hanifin & Rajka	Crianças e adolescentes (2-15 anos) com dermatite atópica moderada à grave	Corticosteroides inalados ou intranasais (limitados a 1mg/dia), óleo de banho e emolientes não medicamentosos	Não especificado	3 semanas	5 semanas	- <b>Tacrolimo 0,3mg/g, 1 vez ao dia:</b> n=207, idade média (DP): 6,7±3,9 anos 100 homens e 107 mulheres  - <b>Tacrolimo 0,3mg/g, 2 vezes ao dia:</b> n=210, idade média (DP): 6,9±4,2 anos 95 homens e 115 mulheres	- 0,3mg/g de tacrolimo tópico, 1 vez ao dia - 0,3mg/g de tacrolimo tópico, 2 vezes ao dia	n=207, idade média (DP): 7,2±4,1 anos 107 homens e 100 mulheres	Acetato de hidrocortisona 1%, 2 vezes ao dia
<b>Motivos de interrupção do estudo:</b> 26 pacientes interromperam o tratamento no grupo tacrolimo 1 vez ao dia: três por eventos adversos, oito devido à falta de eficácia, seis por retirada do consentimento, cinco por utilização de terapias proibidas e quatro por outros motivos; 21 pacientes interromperam o tratamento no grupo tacrolimo 2 vezes ao dia: oito por eventos adversos, quatro devido à falta de											

eficácia, quatro por retirada do consentimento, um por utilização de terapias proibidas e quatro por outros motivos; 41 pacientes interromperam o tratamento no grupo acetato de hidrocortisona: seis por eventos adversos, 17 devido à falta de eficácia, 11 por retirada do consentimento, um por utilização de terapias proibidas e seis por outros motivos											
<b>Ruzicka, 1997 (33)</b>	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado, multicêntrico	Não especificado	Adolescentes e adultos (13-60 anos) com dermatite atópica moderada à grave	Emolientes ou óleo de banho	Ter recebido qualquer terapia para dermatite atópica, exceto emolientes ou anti-histamínicos, dentro de três semanas antes do início da fase de <i>washout</i>	3 semanas	3 semanas	n=54, idade média (DP): 30±12 anos 26 homens e 28 mulheres	0,3mg/g de tacrolimo tópico, 2 vezes ao dia	n=54, idade média (DP): 29±11 anos 26 homens e 28 mulheres	Placebo, 2 vezes ao dia
<b>Motivos de interrupção do estudo:</b> Sete pacientes interromperam o tratamento no grupo tacrolimo: um por eventos adversos, dois por utilização de terapias proibidas e quatro por outros motivos; 21 pacientes interromperam o tratamento no grupo placebo: cinco por eventos adversos, 13 por utilização de terapias proibidas e três por outros motivos											
<b>Schachner, 2005 (34)</b>	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado, multicêntrico	Hanifin & Rajka	Crianças e adolescentes (2-15 anos) com dermatite atópica leve a moderada	Corticosteroides intranasais ou inalados, protetor solar, emolientes não medicamentosos em áreas não tratadas	Doença de pele (diferente da dermatite atópica) na área a ser tratada, dermatite atópica clinicamente infectada, hipersensibilidade conhecida aos macrolídeos ou a qualquer um dos excipientes da pomada, uso prévio de tacrolimo tópico para dermatite atópica, gravidez ou lactação	6 semanas	6 semanas	n=158, idade média (DP): 6,7±4,0 47 homens e 53 mulheres	0,3mg/g de tacrolimo tópico, 2 vezes ao dia	n=159, idade média (DP): 7±4,1 47 homens e 53 mulheres	Placebo, 2 vezes ao dia
<b>Motivos de interrupção do estudo:</b> 29 pacientes interromperam o tratamento prematuramente no grupo tacrolimo: 10 por perda de acompanhamento, sete por eventos adversos, quatro devido à falta de eficácia e oito por outros motivos; 61 pacientes interromperam o tratamento prematuramente no grupo placebo: 14 por perda de acompanhamento, 12 por eventos adversos, 20 devido à falta de eficácia e 15 por outros motivos											
<b>Thaçi, 2008 (27)</b>	Estudo duplo-cego, randomizado,	Hanifin & Rajka	Crianças e adolescentes (2-15 anos) com	Tacrolimo tópico 0,3mg/g, anti-histamínicos sistêmicos,	Não especificado	- <i>Open-label</i> : até 6 semanas	52 semanas	n=125, idade média (DP): 6,9±3,9	0,3mg/g de tacrolimo tópico, 1 vez ao dia,	n=125, idade média (DP): 7±4,1	Placebo, 1 vez ao dia, 2 vezes por semana

	controlado, multicêntrico		dermatite atópica leve a grave	antagonistas de leucotrienos, antibióticos (incluindo tópicos), corticosteroides intranasais e/ou inalados, óleos de banho e emolientes não medicamentosos		- Controle da doença: 52 semanas <sup>e</sup>		57 homens e 68 mulheres	2 vezes por semana	62 homens e 63 mulheres	
<b>Motivos de interrupção do estudo:</b> 30 pacientes interromperam o tratamento no grupo tacrolimo: sete por retirada do consentimento, dois por não conformidade, quatro por perda de seguimento, nove por IGA >2 na avaliação da semana 6 da exacerbação da doença, cinco devido à falta de eficácia, dois por eventos adversos e um por outros motivos; 43 pacientes interromperam o tratamento no grupo placebo: 13 por retirada do consentimento, quatro por não conformidade, sete por perda de seguimento, seis por IGA >2 na avaliação da semana 6 da exacerbação da doença, oito devido à falta de eficácia e cinco por outros motivos											
<b>Wollenberg, 2008 (35)</b>	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado, multicêntrico	Hanifin & Rajka	Adolescentes e adultos (acima de 16 anos) com dermatite atópica leve a grave	Tacrolimo tópico 1mg/g, anti-histamínicos sistêmicos, antagonistas de leucotrienos, antibióticos (incluindo tópicos), corticosteroides intranasais e/ou inalados, óleos de banho e emolientes não medicamentosos	Não especificado	- <i>Open-label</i> : até 6 semanas - Controle da doença: 52 semanas <sup>e</sup>	52 semanas	n=116, idade média (DP): 31±12 anos 49 homens e 67 mulheres	1mg/g de tacrolimo tópico, 1 vez ao dia, 2 vezes por semana	n=108, idade média (DP): 31,8±11,7 anos 39 homens e 69 mulheres	Placebo, 1 vez ao dia, 2 vezes por semana
<b>Motivos de interrupção do estudo:</b> 35 pacientes interromperam o tratamento no grupo tacrolimo e 53 no grupo placebo											

a. As avaliações de qualidade de vida foram realizadas durante três estudos de fase 3; b. Referente à análise conjunta de dois estudos; c. Apenas um paciente com 15 anos de idade foi incluído no estudo; d. O estudo compreende três fases; e. O estudo consistiu em um período *open-label* (mínimo 8 dias e máximo 6 semanas), seguido por um período de controle da doença (52 semanas) quando atingida uma pontuação da Avaliação Global do Investigador (IGA; do inglês, *Investigator Global Assessment*) ≤ 2; Pacientes em exacerbação da doença eram retirados do estudo para tratamento e depois randomizados novamente.

DP: desvio padrão.

## 6.5 Avaliação da qualidade metodológica

Utilizando a ferramenta *Risk of bias* (RoB 2.0) (37), avaliou-se a qualidade metodológica dos 10 ECRs (26-29, 31-36) incluídos, salientando que alguns desses estudos avaliaram mais de uma população (crianças e adolescentes entre 2 e 15 anos de idade e adolescentes e adultos acima de 16 anos). Avaliou-se os seguintes desfechos: melhora clínica (até 12 semanas), qualidade de vida (até 52 semanas), eventos adversos gerais, eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos. A avaliação geral de cada estudo apresentou algumas preocupações ou alto risco de viés, apresentando principalmente problemas relacionados às etapas de randomização, sigilo de alocação, cegamento e ausência de protocolo. Os **Quadros 4 e 5** apresentam a avaliação realizada para os estudos incluídos.

**Quadro 4.** Avaliação da qualidade metodológica comparando tacrolimo e placebo ou tacrolimo e acetato de hidrocortisona em crianças e adolescente entre 2 e 15 anos de idade

	Domínio					Avaliação Geral
	Processo de Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados faltantes de desfecho	Mensuração de desfecho	Relato seletivo de desfecho	
<b>Tacrolimo 0,03% vs placebo</b>						
<b>Melhora clínica (até 12 semanas)</b>						
Paller, 2001 (28)	Algumas preocupações <sup>a</sup>	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>i</sup>	Algumas preocupações
Schachner, 2005 (34)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>i</sup>	Algumas preocupações
Boguniewicz, 1998 (36)	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>f</sup>	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>j</sup>	Algumas preocupações
<b>Qualidade de vida (até 52 semanas)</b>						
Drake, 2001 (26)	Alto risco <sup>b</sup>	Algumas preocupações <sup>d</sup>	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>e</sup>	Algumas preocupações <sup>j</sup>	Alto risco
Thaçi, 2008 (27)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>h</sup>	Baixo risco	Algumas preocupações
<b>Eventos adversos gerais</b>						
Schachner, 2005 (34)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>h</sup>	Algumas preocupações <sup>i</sup>	Algumas preocupações
Thaçi, 2008 (27)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>h</sup>	Algumas preocupações <sup>i</sup>	Algumas preocupações
<b>Eventos adversos graves</b>						
Boguniewicz, 1998 (36)	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>f</sup>	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>j</sup>	Algumas preocupações

Schachner, 2005 (34)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>h</sup>	Algumas preocupações <sup>i</sup>	Algumas preocupações
Thaçi, 2008 (27)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>h</sup>	Algumas preocupações <sup>i</sup>	Algumas preocupações
<b>Descontinuação por eventos adversos</b>						
Boguniewicz, 1998 (36)	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>f</sup>	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>i</sup>	Algumas preocupações
Paller, 2001 (28)	Algumas preocupações <sup>a</sup>	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>i</sup>	Algumas preocupações
Schachner, 2005 (34)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>i</sup>	Algumas preocupações
<b>Tacrolimo 0,03% vs acetato de hidrocortisona 1%</b>						
<b>Melhora clínica (até 12 semanas)</b>						
Reitamo, 2002 (31)	Alto risco <sup>c</sup>	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>i</sup>	Alto risco
Reitamo, 2004 (32)	Algumas preocupações <sup>a</sup>	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>i</sup>	Algumas preocupações
<b>Eventos adversos graves</b>						
Reitamo, 2002 (31)	Alto risco <sup>c</sup>	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>h</sup>	Algumas preocupações <sup>i</sup>	Alto risco
Reitamo, 2004 (32)	Algumas preocupações <sup>a</sup>	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>h</sup>	Algumas preocupações <sup>i</sup>	Alto risco
<b>Descontinuação por eventos adversos</b>						
Reitamo, 2002 (31)	Alto risco <sup>c</sup>	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>i</sup>	Alto risco
Reitamo, 2004 (32)	Algumas preocupações <sup>a</sup>	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>i</sup>	Algumas preocupações

a. Sem detalhes sobre processo de randomização e/ou sigilo de alocação; b. Não há informações sobre o método de randomização; c. Sem informações de sigilo de alocação com possibilidade de ter ocorrido viés de seleção; d. Sem detalhes sobre o cegamento das partes envolvidas no estudo; e. Desvio da intenção pretendida e sem detalhes sobre o cegamento; f. perda de participantes não foi balanceada entre os grupos; g. modificação na escala validada; h. diferença de relato entre faixas etárias; i. escala não validada; j. Protocolo de estudo não identificado.

**Quadro 5.** Avaliação da qualidade metodológica comparando tacrolimo e placebo em adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos

	Domínio					Avaliação Geral
	Processo de Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados faltantes de desfecho	Mensuração de desfecho	Relato seletivo de desfecho	
<b>Tacrolimo 0,1% vs placebo</b>						
<b>Melhora clínica (até 12 semanas)</b>						
Hanifin, 2001 (29)	Algumas preocupações <sup>a</sup>	Algumas preocupações <sup>d</sup>	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>i</sup>	Alto risco

23

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Qualidade de vida (até 52 semanas)						
Drake, 2001 (26)	Alto risco <sup>b</sup>	Algumas preocupações <sup>d</sup>	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>j</sup>	Alto risco
Wollenberg, 2008 (35)	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>e</sup>	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>j</sup>	Algumas preocupações
Eventos adversos gerais						
Wollenberg, 2008 (35)	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>e</sup>	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>j</sup>	Algumas preocupações
Eventos adversos graves						
Wollenberg, 2008 (35)	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>e</sup>	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>j</sup>	Algumas preocupações
Descontinuação por eventos adversos						
Hanifin, 2001 (29)	Algumas preocupações <sup>a</sup>	Algumas preocupações <sup>d</sup>	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>j</sup>	Alto risco
Tacrolimo 0,03% vs placebo						
Melhora clínica (até 12 semanas)						
Ruzicka, 1997 (33)	Algumas preocupações <sup>a</sup>	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco <sup>i</sup>	Algumas preocupações <sup>j</sup>	Alto risco
Hanifin, 2001 (29)	Algumas preocupações <sup>a</sup>	Algumas preocupações <sup>d</sup>	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>j</sup>	Alto risco
Qualidade de vida						
Drake, 2001 (26)	Alto risco <sup>b</sup>	Algumas preocupações <sup>d</sup>	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>j</sup>	Alto risco
Eventos adversos gerais						
Ruzicka, 1997 (33)	Algumas preocupações <sup>a</sup>	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>j</sup>	Algumas preocupações
Descontinuação por eventos adversos						
Ruzicka, 1997 (33)	Algumas preocupações <sup>a</sup>	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>j</sup>	Algumas preocupações
Hanifin, 2001 (29)	Algumas preocupações <sup>a</sup>	Algumas preocupações <sup>d</sup>	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações <sup>j</sup>	Alto risco

a. Sem detalhes sobre processo de randomização e/ou sigilo de alocação; b. Não há informações sobre o método de randomização; c. Sem informações de sigilo de alocação com possibilidade de ter ocorrido viés de seleção; d. Sem detalhes sobre o cegamento das partes envolvidas no estudo; e. Desvio da intenção pretendida e sem detalhes sobre o cegamento; f. perda de participantes não foi balanceada entre os grupos; g. modificação na escala validada; h. diferença de relato entre faixas etárias; i. escala não validada; j. Protocolo de estudo não identificado.

## 6.6 Síntese dos resultados

### 6.6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

#### Melhora clínica avaliada por escala validada

##### Melhora clínica para crianças e adolescentes até 15 anos em até 12 semanas

Foram incluídos: (1) três ECRs na análise de melhora clínica para crianças e adolescentes até 15 anos em até 12 semanas para comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e placebo (28, 34, 36) e (2) três ECRs para comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e acetato de hidrocortisona 10mg/g (31, 32). Vale ressaltar que o estudo Boguniewicz, 1998 (36) incluiu pacientes de 16 anos de idade. Todavia, a média de idade em ambos os grupos avaliados (tacrolimo 0,3mg/g e placebo) ficou em torno de 10 anos. O tempo de seguimento dos estudos variou entre 3 e 12 semanas e os dados foram resumidos como diferença média padronizada, considerando um intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Não foram encontrados estudos que avaliassem o tacrolimo 0,3 mg/g em relação à dexametasona creme 1mg/g.

##### - Tacrolimo 0,3 mg/g versus placebo

Para o desfecho de melhora clínica, em pacientes até 15 anos com dermatite atópica leve a grave, foi realizada uma meta-análise incluindo três ECRs, com um total de 319 pacientes randomizados para a tacrolimo 0,3 mg/g e 369 pacientes para placebo (veículo). Na análise pelo modelo de efeitos aleatórios, foi obtida uma diferença média padronizada de -0,79 (IC95%: -1,07 a -0,50) da comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e placebo – o que, com base na escala EASI, indica melhora clínica. As análises mostraram heterogeneidade estatística substancial ( $I^2=65\%$ ,  $p=0,06$ ). Apesar disso, todos os estudos incluídos apresentaram maior melhora clínica para o grupo intervenção quando comparado ao placebo e o resultado obtido não apresenta amplos intervalos de confiança. A representação gráfica da meta-análise está apresentada na **Figura 1**.

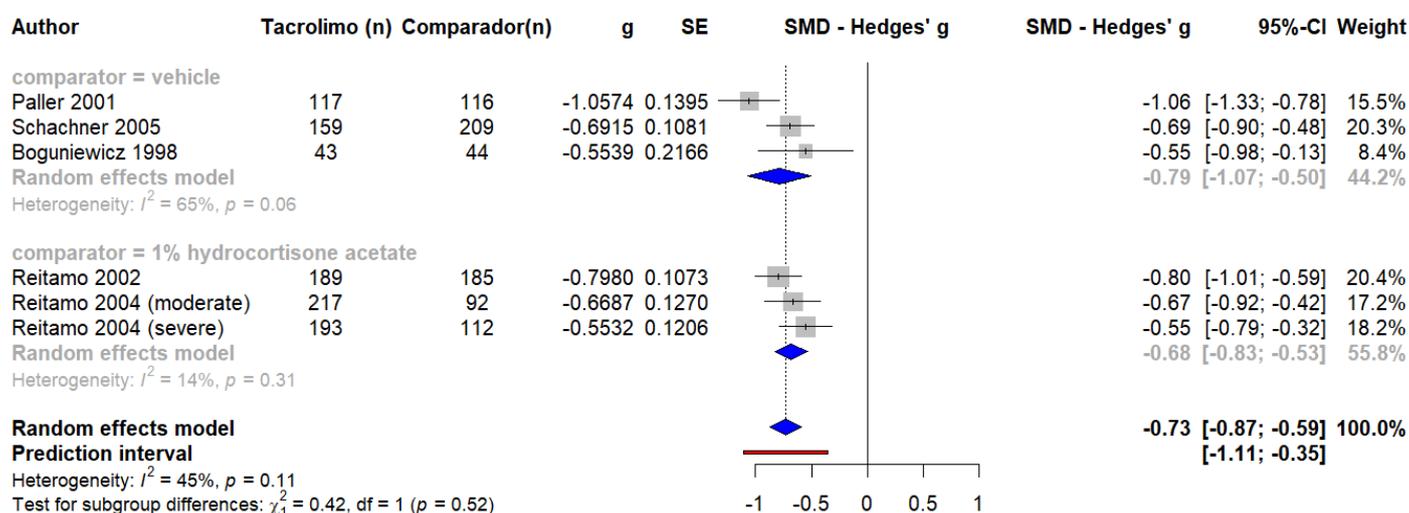
Com base na imputação de dados externos, pode-se dizer que essa diferença média padronizada representa uma resposta típica média na escala EASI de -12,79 pontos (IC95%: -16,8 a -8,6) para o grupo tacrolimo 0,3mg/g e de -1,47 pontos (IC95%: -10,26 a 7,32) para o grupo placebo. Considerando que a escala EASI, utilizada para mensuração do desfecho, é interpretada de maneira proporcional ao valor obtido, ou seja, quanto menor o escore, menores são os sinais clínicos da doença, a avaliação do desfecho demonstrou uma redução mais acentuada na escala EASI para pacientes que utilizaram tacrolimo 0,3mg/g em comparação aos que utilizaram placebo, indicando maior melhora clínica e benefício associados à intervenção. As análises mostraram que aproximadamente a cada três pacientes tratados com a intervenção, um paciente adicional apresentará um efeito favorável em comparação aos pacientes tratados com placebo.

## - Tacrolimo 0,3 mg/g versus acetato de hidrocortisona 10mg/g

Para o desfecho de melhora clínica, em pacientes até 15 anos com dermatite atópica leve a grave, foi realizada uma meta-análise incluindo três ECRs, com um total de 599 pacientes randomizados para a tacrolimo e 389 pacientes para acetato de hidrocortisona. Na análise pelo modelo de efeitos aleatórios, foi obtida uma diferença média padronizada obtida foi de -0,68 (IC95%: -0,83 a -0,53). As análises mostraram heterogeneidade estatística baixa ( $I^2=14\%$ ;  $p=0,31$ ) na comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e acetato de hidrocortisona 10mg/g. Além disso, o resultado obtido não apresenta amplos intervalos de confiança. A representação gráfica da meta-análise está apresentada na **Figura 1**.

Sua representação na resposta típica média na escala EASI é de -16,9 pontos (IC95%: -19,1 a -14,8) para o grupo tacrolimo 0,3mg/g e de -7,2 pontos (IC95%: -10,1 a -4,3) para o grupo acetato de hidrocortisona 10mg/g. A avaliação do desfecho demonstrou uma redução mais acentuada na escala EASI para pacientes que utilizaram tacrolimo 0,3mg/g em comparação aos que utilizaram acetato de hidrocortisona 10mg/g, indicando maior melhora clínica e benefício associados à intervenção.

As análises mostraram que aproximadamente a cada quatro pacientes tratados com a intervenção, um paciente adicional apresentará um efeito favorável em comparação aos pacientes tratados com acetato de hidrocortisona 10mg/g.



**Figura 1.** Melhora clínica para pacientes com dermatite atópica até 15 anos tratados com tacrolimo 0,3mg/g no período de até 12 semanas

## Melhora clínica para adolescentes e adultos acima de 16 anos em até 12 semanas

Foram incluídos: (1) dois ECRs na análise de melhora clínica para adolescentes e adultos acima de 16 anos em até 12 semanas para comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e placebo (29, 33) e (2) um ECR para comparação entre tacrolimo 1mg/g e placebo (29). Vale ressaltar que o estudo Hanifin, 2001 (29) incluiu um paciente de 15 anos de idade em suas análises. O tempo de seguimento dos estudos variou entre 3 e 12 semanas e os dados foram resumidos como diferença média padronizada, considerando um intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Não foram encontrados estudos que avaliassem o tacrolimo 0,3 mg/g em relação ao acetato de hidrocortisona 10mg/g e à dexametasona creme 1mg/g.

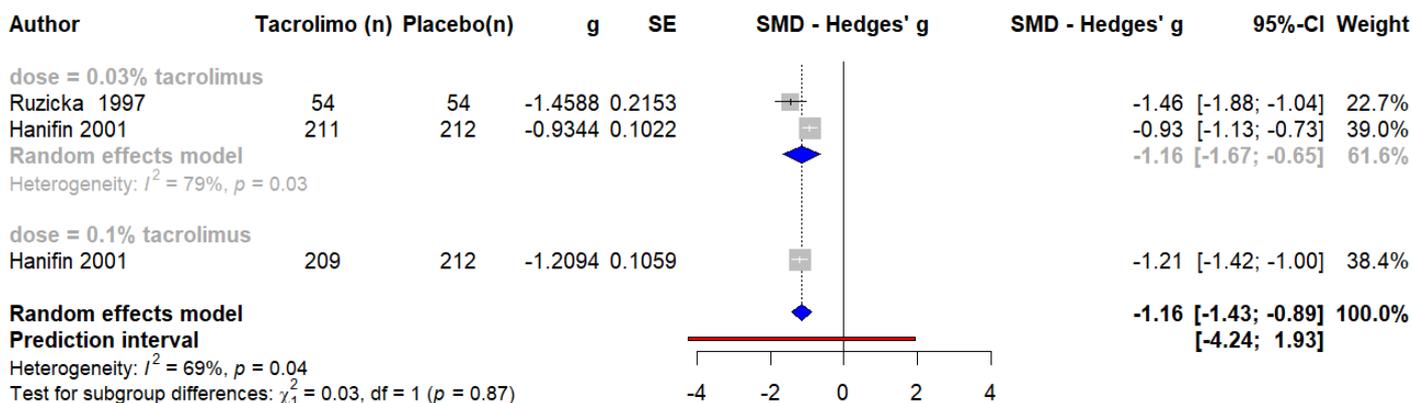
### - Tacrolimo 0,3 mg/g versus placebo

Para o desfecho de melhora clínica em pacientes acima de 16 anos com dermatite atópica leve a grave, foi realizada uma meta-análise incluindo dois ECRs, com um total de 265 pacientes randomizados para a tacrolimo 0,3 mg/g e 266 pacientes para placebo (veículo). Na análise pelo modelo de efeitos aleatórios, foi obtida uma diferença média padronizada de -1,16 (IC95%: -1,67 a -0,65). As análises mostraram heterogeneidade estatística alta ( $I^2=79\%$ ,  $p=0,03$ ) na comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e placebo. Apesar disso, os estudos apresentaram intervalos de confiança estreitos. A representação gráfica da meta-análise está apresentada na **Figura 2**.

Com base em dados externos, pode-se dizer que esse tamanho de efeito representa uma resposta típica média na escala EASI de -22,43 pontos (IC95%: -28,7 a -16,13) para o grupo tacrolimo 0,3mg/g e de -8,1 pontos (IC95%: -19,93 a 3,73) para o grupo placebo.

### - Tacrolimo 1 mg/g versus placebo

A análise da comparação entre tacrolimo 1mg/g e placebo foi derivada de apenas um ECR e a diferença obtida foi de -1,21 (IC95%: -1,42 a -1,00). Sua representação na resposta típica média na escala EASI é de -23,04 pontos (IC95%: -25,6 a -20,45) para o grupo tacrolimo 1mg/g e de -8,1 pontos (IC95%: -19,93 a 3,73) para o grupo placebo. Considerando que a escala EASI, utilizada para mensuração do desfecho, é interpretada de maneira proporcional ao valor obtido, ou seja, quanto menor o escore, menores são os sinais clínicos da doença, a avaliação do desfecho demonstrou uma redução mais acentuada na escala EASI para pacientes que utilizaram tacrolimo 0,3mg/g ou tacrolimo 1mg/g em comparação aos que utilizaram placebo, indicando maior melhora clínica e benefício associados à intervenção. As análises mostraram que aproximadamente a cada três pacientes tratados com a intervenção, um paciente adicional apresentará um efeito favorável em comparação aos pacientes tratados com o placebo.



**Figura 2.** Melhora clínica para pacientes com dermatite atópica acima de 16 anos em até 12 semanas

O estudo Wollenberg, 2008 (35) avaliou o desfecho de melhora clínica, utilizando a escala EASI, em adolescentes e adultos acima de 16 anos, porém, não foi incluído na meta-análise devido a diferenças de protocolo (período *open-label* e utilização da intervenção, tacrolimo 1mg/g, em casos de exacerbação em ambos os braços do estudo, levando a utilização cumulativa da intervenção semelhante nos dois grupos ao final do estudo) e tempo de seguimento (52 semanas). Os autores apresentaram os resultados de linha de base e de desfecho, porém, não foram apresentados dados de dispersão. O estudo apresentou uma mediana na linha de base na escala EASI de 1,6 (intervalo: 0,0–33,7) pontos para o grupo tacrolimo 1mg/g (n=116) e de 2,0 (intervalo: 0,0–12,8) pontos para o grupo placebo (n=108). Já a mediana do desfecho foi de 1,8 (intervalo: 0,0–22,2) pontos para o grupo tacrolimo 1mg/g (n=116) e de 3,2 (intervalo: 0,0–53,7) pontos para o grupo placebo (n=108). Considerando a interpretação da escala EASI, discutida acima, os resultados sugerem uma discreta melhora clínica durante o tratamento com tacrolimo 1mg/g em comparação ao grupo placebo em 52 semanas.

### Qualidade de vida avaliada por escala validada

#### Qualidade de vida para crianças e adolescentes até 15 anos em até 52 semanas

Foram identificados dois estudos para o desfecho de qualidade de vida de pacientes até 15 anos em até 52 semanas, Thaçi, 2008 (27) e Drake, 2001 (26). Optou-se por não realizar meta-análise devido a diferenças de protocolo e tempo de seguimento divergentes. Os estudos apresentaram tempo de seguimento distintos (52 e 12 semanas, respectivamente) e, além disso, o estudo Thaçi, 2008 (27) possui diferenças importantes em relação ao seu protocolo. O

estudo permitiu a utilização da intervenção, tacrolimo 0,3mg/g, em casos de exacerbação em ambos os braços do estudo, levando a utilização cumulativa da intervenção semelhante nos dois grupos ao final do estudo.

Os resultados do estudo Thaçi, 2008 (27) foram analisados divididos em dois grupos: crianças (2 a 4 anos), crianças e adolescentes (5 a 15 anos). Os autores apresentaram os resultados de linha de base e de desfecho (52 semanas), porém, não foram apresentados dados de dispersão. Para crianças (2 a 4 anos) a diferença média do grupo tacrolimo 0,3mg/g foi de 0,6 ponto (n=125), enquanto para o grupo placebo foi de 1,2 pontos (n=125). Para crianças e adolescentes (5 a 15 anos) a diferença média no grupo tacrolimo 0,3mg/g (n=125) e para o grupo placebo (n=125) foi de 0,3 e 1,3 pontos, respectivamente. Considerando que a escala CDLQI, utilizada para mensuração do desfecho, é interpretada de maneira inversamente proporcional ao valor obtido, ou seja, quanto maior o escore, pior é a qualidade de vida do paciente, a avaliação do desfecho não evidenciou diferenças na qualidade de vida de pacientes tratados com tacrolimo 0,3mg/g em comparação ao grupo placebo em ambas as faixas etárias, exceto por uma discreta piora observada no grupo crianças e adolescentes para o grupo placebo no desfecho. Essa discreta piora foi observada mesmo após utilização da intervenção, tacrolimo 0,3mg/g, em casos de exacerbação no grupo placebo.

O estudo Drake, 2001 (26) também realizou as análises dividindo os grupos por faixa etária, crianças (2 a 4 anos) e crianças e adolescentes (5 a 15 anos). Além disso, os autores descreveram os resultados como a diferença média em relação a linha de base e seu erro padrão (EP). A diferença média (DP) em 12 semanas entre os grupos tacrolimo 0,3mg/g e placebo na avaliação da escala CDLQI foi de -22,9 (18,75) para o grupo crianças (2 a 4 anos) e de -16,3 (15,78) para o grupo crianças e adolescentes (5 a 15 anos), indicando que o grupo tacrolimo apresentou melhor qualidade de vida em relação ao grupo placebo. Além disso, o grupo crianças apresentou resultado favorável em relação ao grupo crianças e adolescentes. Ao contrário do estudo Thaçi, 2008 (27) e considerando a interpretação da escala na mensuração do desfecho, os resultados mostraram que houve uma diferença favorável ao tacrolimo 0,3mg/g na qualidade de vida em comparação ao grupo placebo para todas as faixas etárias, indicando melhora na qualidade de vida e benefício associados à intervenção.

### **Qualidade de vida para adolescentes e adultos acima de 16 anos em até 52 semanas**

Foram identificados dois estudos para o desfecho de qualidade de vida de pacientes adolescentes e adultos acima de 16 anos em até 52 semanas, Drake, 2001 (26) e Wollenberg, 2008 (35). Optou-se por não realizar meta-análise devido a diferenças de protocolo e tempo de seguimento divergentes. Os estudos apresentaram tempo de seguimento distintos (12 e 52 semanas, respectivamente) e, além disso, o estudo Wollenberg, 2008 (35) possui diferenças importantes em relação ao seu protocolo. O estudo permitiu a utilização da intervenção, tacrolimo 1 mg/g, em casos de exacerbação em

ambos os braços do estudo, levando a utilização cumulativa da intervenção semelhante nos dois grupos ao final do estudo. A avaliação dos resultados foi realizada somente de forma narrativa, sendo que os dois estudos descreveram os resultados como a diferença média em relação a linha de base.

O estudo Wollenberg, 2008 (35) avaliou o desfecho de qualidade de vida, utilizando a escala DLQI em adolescentes e adultos acima de 16 anos, mas não foram apresentados dados de dispersão impedindo a comparação. O estudo apresentou uma média na linha de base na escala DLQI de 4,8 pontos para o grupo tacrolimo 1mg/g (n=116) e de 4,8 pontos para o grupo placebo (n=108). Já a média do desfecho em 52 semanas foi de 3,6 pontos para o grupo tacrolimo 1mg/g (n=116) e de 6,8 pontos para o grupo placebo (n=108). Considerando a interpretação da escala DLQI, discutida acima, os resultados sugerem uma melhora na qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento com tacrolimo 1mg/g em comparação ao grupo placebo.

O estudo Drake, 2001 (26) também avaliou a escala DLQI, sendo que o grupo de adultos ( $\geq 16$  anos) apresentou uma diferença média (EP) na escala de -21,1 (1,4) pontos para o grupo tacrolimo 0,3mg/g (n=176), de -27,1 (1,4) pontos para o grupo tacrolimo 1mg/g (n=177) e de -5,6 (1,4) para o grupo placebo (n=160). Em comparação ao placebo, foi obtida diferença média de -15,5 (18,16) para o grupo tacrolimo 0,3mg/g e de -21,5 (18,19) para o grupo tacrolimo 1mg/g. Os resultados indicam que o grupo tacrolimo 1mg/g apresentou melhor qualidade de vida em relação ao grupo tacrolimo 0,3mg/g, sendo que ambas as concentrações de tacrolimo se mostraram superiores ao placebo. Assim como no estudo Wollenberg, 2008 (35), os resultados do estudo Drake, 2001 (26) também sugerem uma melhora na qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento com tacrolimo 0,3mg/g ou 1mg/g em comparação ao grupo placebo.

## 6.6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

### Segurança

#### Eventos adversos gerais em crianças e adolescentes até 15 anos

Foram identificados dois estudos para o desfecho de eventos adversos gerais em pacientes até 15 anos, Thaçi, 2008 (27) e Schachner, 2005 (34). Optou-se por não realizar meta-análise devido a diferenças de protocolo e tempo de seguimento. Os estudos apresentaram tempo de seguimento distintos (52 e 6 semanas, respectivamente) e, além disso, o estudo Thaçi, 2008 possui diferenças importantes em relação ao seu protocolo. O estudo permitiu a utilização da intervenção, tacrolimo 0,3mg/g, em casos de exacerbação em ambos os braços do estudo, levando a utilização cumulativa da intervenção semelhante nos dois grupos ao final do estudo. A avaliação dos resultados foi realizada somente de forma narrativa.

Em relação aos resultados do estudo Thaçi, 2008 (27), foi relatada a ocorrência de eventos adversos gerais em 40 pacientes no grupo tacrolimo 0,3mg/g (n=125) e em 37 pacientes no grupo placebo (n=125), com RR 1,08 (0,71 a 2,31). No estudo Schachner, 2005 (34), foi relatada a ocorrência de eventos adversos gerais com uma frequência de 36,7% no grupo tacrolimo 0,3mg/g (n=158) e 45,3% no grupo placebo (n=159), sendo aumento de coceira o evento adverso mais frequente observado nos dois grupos. Para o desfecho de eventos adversos gerais, o estudo Schachner, 2005 (34) apresentou um RR de 0,81 (IC95%: 0,62 a 1,05) na comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e placebo. Este resultado pode indicar que o tratamento com tacrolimo 0,3mg/g pode representar um risco menor de eventos adversos gerais em comparação ao placebo, embora não apresentem diferença estatística.

### **Eventos adversos gerais em adolescentes e adultos acima de 16 anos**

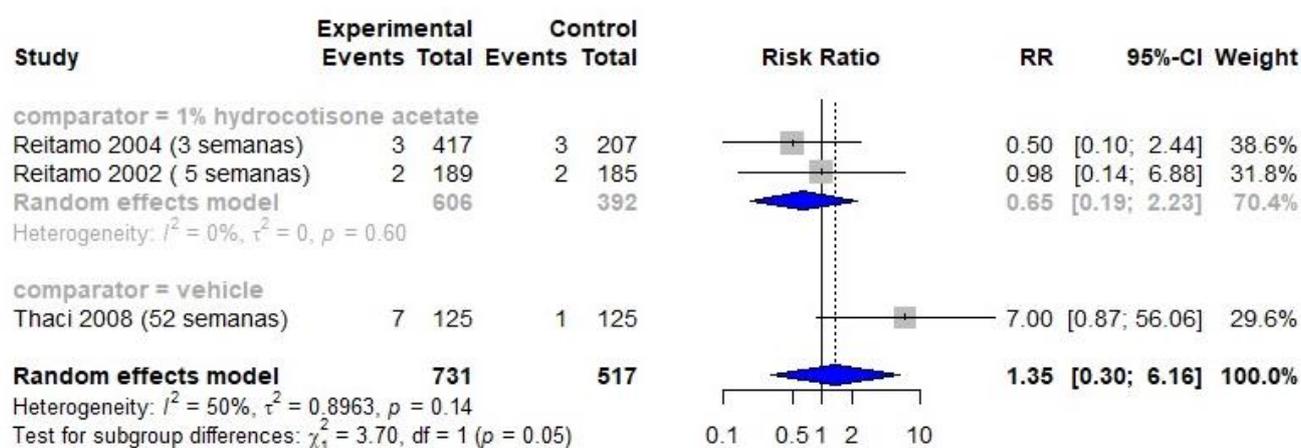
Foram identificados dois estudos para o desfecho de eventos adversos gerais em pacientes acima de 16 anos, Wollenberg, 2008 (35) e Ruzicka, 1997 (33). Optou-se por não realizar meta-análise devido a diferenças de protocolo e tempo de seguimento. Os estudos apresentaram tempo de seguimento distintos (52 e 3 semanas, respectivamente) e, além disso, o estudo Wollenberg, 2008 (35) possui diferenças importantes em relação ao seu protocolo. O estudo permitiu a utilização da intervenção, tacrolimo 1mg/g, em casos de exacerbação em ambos os braços do estudo, levando a utilização cumulativa da intervenção semelhante nos dois grupos ao final do estudo. A avaliação dos resultados foi realizada somente de forma narrativa.

Em relação aos resultados do estudo Wollenberg, 2008 (35), foi relatada a ocorrência de eventos adversos gerais em 47 pacientes no grupo tacrolimo 1mg/g (n=116) e em 38 pacientes no grupo placebo (n=108), com RR 1,15 (0,81 a 2,43), sendo prurido no local da aplicação e foliculite os eventos adversos mais comuns nos dois grupos. No estudo Ruzicka, 1997 (33), foi relatada a ocorrência de eventos adversos gerais em 32 pacientes no grupo tacrolimo 0,3mg/g (n=54) e em 23 pacientes no grupo placebo (n=54), com RR 1,39 (1,01 a 2,92). Neste estudo, a sensação de queimação no local de aplicação foi o único evento adverso com maior incidência no grupo tacrolimo em relação ao grupo placebo.

### **Eventos adversos graves em crianças e adolescentes até 15 anos**

Na análise de eventos adversos graves em crianças e adolescentes até 15 anos com dermatite atópica leve a grave foram incluídos dois ECRs para comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e acetato de hidrocortisona 10mg/g (31, 32) e um ECR para comparação entre tacrolimo 0,03mg/g e placebo (27). O tempo de seguimento dos estudos variou entre 3 e 52 semanas e os dados foram resumidos como risco relativo (RR), considerando um intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Para esse desfecho, foi obtido um RR de 0,65 (IC95%: 0,19 a 2,23) na comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e acetato de hidrocortisona 10mg/g, indicando, sem significância estatística, que o tacrolimo 0,03 mg/g pode representar um risco menor na apresentação de eventos adversos graves em comparação ao acetato de hidrocortisona 10mg/g. A comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e placebo, relatada por Thaçi, 2008 (27), indicou um RR de 7,00 (IC95%: 0,87 a 56,06), indicando que o tratamento com tacrolimo pode representar um risco maior de um evento adverso grave ocorrer em relação ao grupo placebo. As análises não mostraram heterogeneidade estatística. Além disso, os estudos apresentaram amplos intervalos de confiança em ambas as análises. A representação gráfica da meta-análise está apresentada na **Figura 3**.



**Figura 3.** Eventos adversos graves em pacientes com dermatite atópica até 15 anos

### Eventos adversos graves em adolescentes e adultos acima de 16 anos

Foi identificado apenas um estudo para o desfecho de eventos adversos graves em adolescentes e adultos acima de 16 anos, Wollenberg, 2008 (35). Esse estudo permitiu a utilização da intervenção, tacrolimo 1mg/g, em casos de exacerbação em ambos os braços do estudo, levando a utilização cumulativa da intervenção semelhante nos dois grupos ao final do estudo. O tempo de seguimento do estudo foi de 52 semanas. Optou-se pela avaliação de seus resultados de forma narrativa.

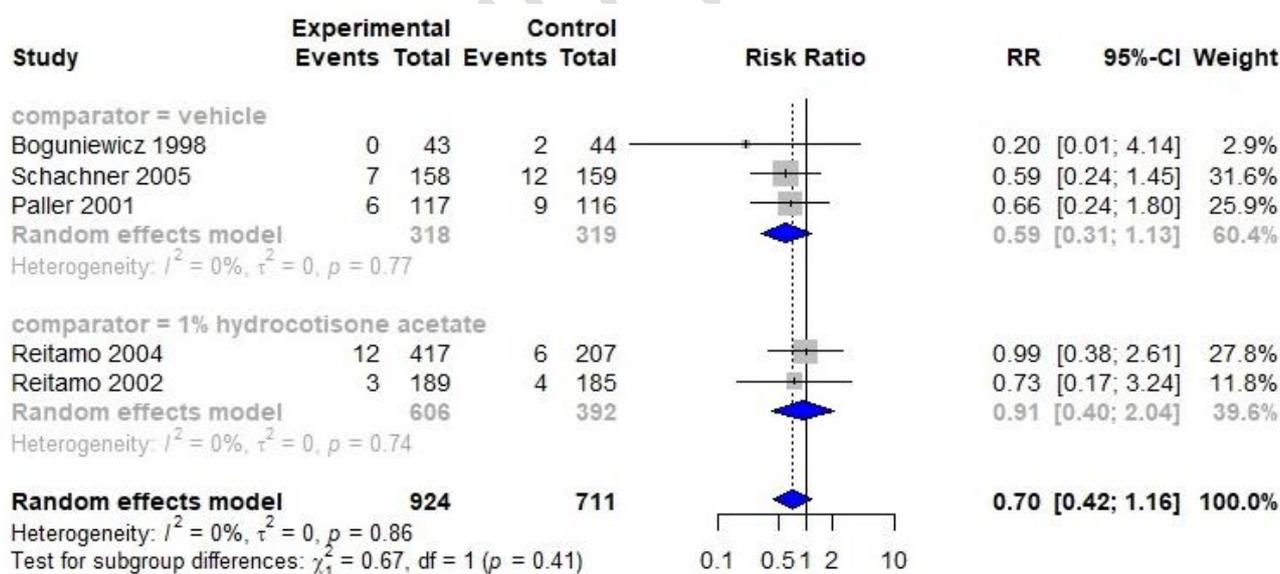
Em relação aos resultados, foi relatada a ocorrência de eventos adversos graves em 5 pacientes no grupo tacrolimo 1mg/g (n=116) e em 3 pacientes no grupo placebo (n=108), todavia, somente dois eventos foram considerados

relacionados ao tratamento. Um paciente do grupo tacrolimo 1mg/g desenvolveu uma infecção no local da aplicação em ambas as mãos e outro paciente do grupo placebo relatou eczema herpético, sendo esses eventos relacionados ao estudo.

#### Descontinuação por eventos adversos em crianças e adolescentes até 15 anos

Na análise de descontinuação por eventos adversos em crianças e adolescentes até 15 anos com dermatite atópica leve a grave foram incluídos três ECRs para comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e placebo (28, 34, 36) e dois ECRs para comparação entre tacrolimo 0,03mg/g e acetato de hidrocortisona 10mg/g (31, 32). O tempo de seguimento dos estudos variou entre 3 e 12 semanas e os dados foram resumidos como risco relativo (RR), considerando um intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Para esse desfecho foi obtido um RR de 0,59 (IC95%: 0,31 a 1,13) na comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e placebo, enquanto a comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e acetato de hidrocortisona 10mg/g mostrou um RR de 0,91 (IC95%: 0,40 a 2,04). Ambos resultados indicam, sem significância estatística, que o tratamento com tacrolimo 0,3mg/g pode representar um risco menor na descontinuação por eventos adversos em comparação ao acetato de hidrocortisona 10mg/g ou placebo. As análises não mostraram heterogeneidade estatística em ambas as comparações. Além disso, alguns estudos apresentaram amplos intervalos de confiança em ambas as análises. A representação gráfica da meta-análise está apresentada na **Figura 4**.

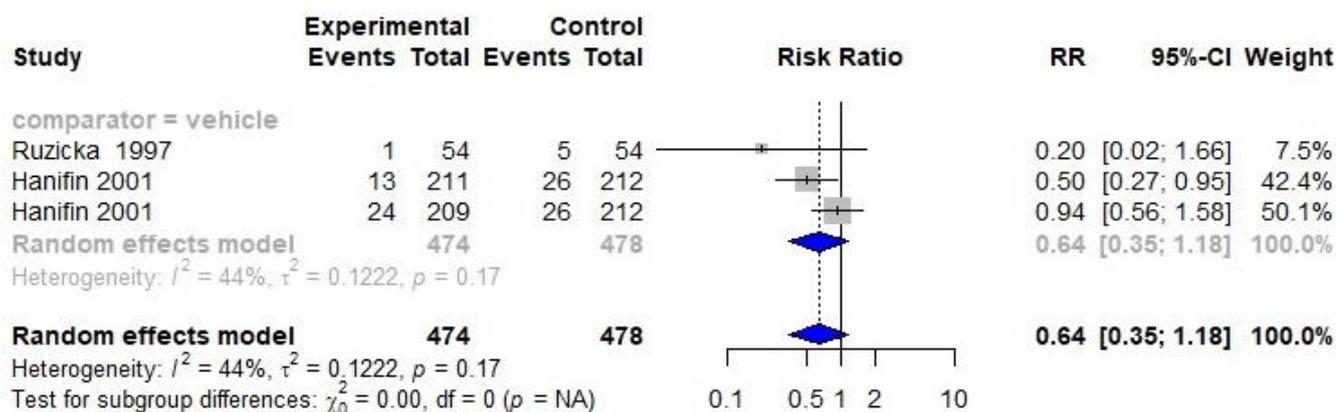


**Figura 4.** Descontinuação por eventos adversos em pacientes com dermatite atópica até 15 anos

## Descontinuação por eventos adversos em adolescentes e adultos acima de 16 anos

Foram incluídos três ECRs na análise de descontinuação por eventos adversos em adolescentes e adultos acima de 16 anos para comparação entre tacrolimo 0,3mg/g ou 1mg/g e placebo (29, 33), sendo o estudo Hanifin, 2001 (29) considerado para as duas comparações. O tempo de seguimento dos estudos variou entre 3 e 12 semanas e os dados foram resumidos como risco relativo (RR), considerando um intervalo de confiança de 95% (IC95%).

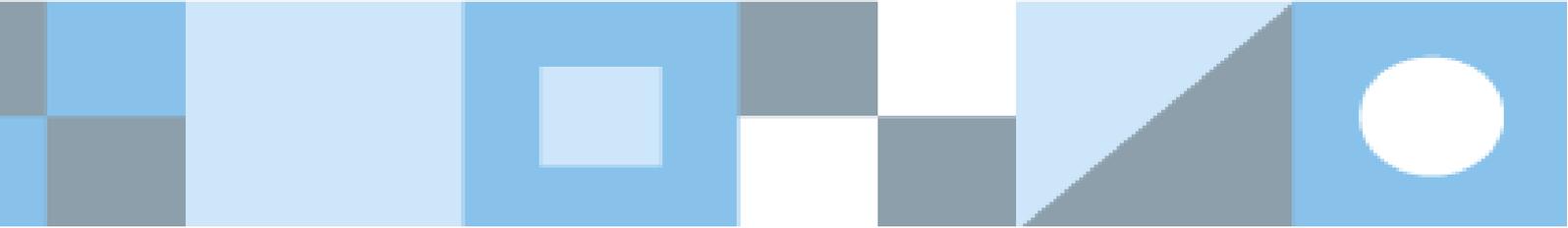
Para esse desfecho foi obtido um RR de 0,47 (IC95%: 0,25 a 0,86) na comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e placebo, enquanto a comparação com tacrolimo 1mg/g mostrou um RR de 0,94 (IC95%: 0,56 a 1,58). Ambos resultados indicam, sem significância estatística, que o tratamento com tacrolimo 0,3mg/g ou 1mg/g pode representar um risco menor na descontinuação por eventos adversos em comparação ao placebo. As análises não mostraram heterogeneidade estatística na comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e placebo. Além disso, um dos estudos apresentou amplo intervalo de confiança. A representação gráfica da meta-análise está apresentada na **Figura 5**.



**Figura 5.** Descontinuação por eventos adversos em pacientes com dermatite atópica acima de 16 anos

### 6.7 Certeza geral das evidências (GRADE)

Na avaliação da certeza das evidências usando a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE) (38) foram incluídos os resultados de até 12 ou até 52 semanas de seguimento, considerando as faixas etárias e os desfechos de interesse. As avaliações estão apresentadas nos **Quadros 6 e 7**, de acordo com a faixa etária. A certeza geral da evidência foi baixa ou muito baixa na comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e placebo, assim como na comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e acetato de hidrocortisona 1%, para crianças e adolescente entre 2 e 15 anos de idade, em todos os desfechos. O mesmo padrão foi observado na avaliação de tacrolimo 1mg/g e placebo



ou tacrolimo 0,3mg/g e placebo, para adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos, em todos os desfechos.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

**Quadro 6.** Avaliação da qualidade da evidência comparando tacrolimo e placebo ou tacrolimo e acetato de hidrocortisona em crianças e adolescentes entre 2 e 15 anos de idade

Tacrolimo 0,03% vs placebo											
Avaliação da certeza das evidências							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência
Estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Tacrolimo 0,03%	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
<b>Melhora clínica (até 12 semanas)</b>											
3 Paller, 2001 (28) Schachner, 2005 (34) Boguniewicz, 1998 (36)	ECR	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	não grave	nenhum	319	369	-	DMP <b>0.79 SD menor</b> (1.07 menor para 0.5 menor)	⊕○○○ Muito baixa
<b>Qualidade de vida (até 52 semanas)</b>											
2 Thaçi, 2008 (27) Drake, 2001 (26)	ECR	muito grave <sup>a</sup>	grave <sup>d</sup>	muito grave <sup>e</sup>	grave <sup>f</sup>	nenhum	No estudo avaliado em 12 semanas (Drake, 2001 (26)), observou-se uma média de qualidade de vida de -21.1 para o grupo intervenção (tacrolimo 0,03%) e de -5.6 para o placebo. O decréscimo da CDLQI score reflete em uma melhor qualidade de vida a curto prazo. No estudo avaliado em 52 semanas (Thaçi, 2008 (27)), observou-se que os resultados para qualidade de vida, para crianças e adolescentes até 15 anos, não mostraram diferenças significativas na comparação entre o grupo intervenção e placebo.			⊕○○○ Muito baixa	
<b>Eventos adversos gerais</b>											
2 Thaçi, 2008 (27)	ECR	grave <sup>a</sup>	grave <sup>g</sup>	muito grave <sup>h</sup>	não grave	nenhum	No estudo avaliado em 6 semanas (Schachner, 2005 (34)), observou-se maior frequência de eventos adversos gerais no grupo placebo (45.3%) em comparação ao grupo intervenção (36.7%). Já no estudo avaliado em 52 semanas (Thaçi, 2008 (27)), observou-se maior ocorrência			⊕○○○ Muito baixa	

Schachner, 2005 (34)									de eventos adversos gerais nos pacientes do grupo intervenção (40 eventos) em comparação ao grupo placebo (37 eventos).	
----------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

**Eventos adversos graves**

1 Thaçi, 2008 (27)	ECR	grave <sup>a</sup>	não avaliado <sup>i</sup>	muito grave <sup>i</sup>	muito grave <sup>i</sup>	nenhum	7/125 (5.6%)	1/125 (0.8%)	<b>RR 7.00</b> (0.87 para 56.06)	<b>48 mais por 1.000</b> (de 1 menos para 440 mais)	⊕○○○ Muito baixa
-----------------------	-----	--------------------	---------------------------	--------------------------	--------------------------	--------	--------------	--------------	-------------------------------------	--	---------------------

**Descontinuação por eventos adversos**

3 Paller, 2001 (28) Schachner, 2005 (34) Boguniewicz, 1998 (36)	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>m</sup>	nenhum	13/318 (4.1%)	23/319 (7.2%)	<b>RR 0.59</b> (0.31 para 1.13)	<b>30 menos por 1.000</b> (de 50 menos para 9 mais)	⊕⊕○○ Baixa
--	-----	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------	---------------	------------------------------------	--	---------------

**Tacrolimo 0,03% vs acetato de hidrocortisona 1%**

Avaliação da certeza das evidências							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência
Estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Tacrolimo 0,03%	Acetato de hidrocortisona 1%	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	

**Melhora clínica (até 12 semanas)**

2 Reitamo, 2002 (31) Reitamo, 2004 (32)	ECR	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	599	389	-	<b>DMP 0.68 SD menor</b> (0.83 menor para 0.53 menor)	⊕⊕○○ Baixa
---	-----	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-----	-----	---	--	---------------

**Eventos adversos graves**

2 Reitamo, 2002 (31) Reitamo, 2004 (32)	ECR	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>m</sup>	nenhum	5/606 (0.8%)	5/392 (1.3%)	<b>RR 0.65</b> (0.19 para 2.23)	<b>4 menos por 1.000</b> (de 10 menos para 16 mais)	⊕○○○ Muito baixa
---	-----	--------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	--------------	--------------	------------------------------------	--	---------------------

#### Descontinuação por eventos adversos

2 Reitamo, 2002 (31) Reitamo, 2004 (32)	ECR	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>m</sup>	nenhum	15/606 (2.5%)	10/392 (2.6%)	<b>RR 0.91</b> (0.40 para 2.04)	<b>2 menos por 1.000</b> (de 15 menos para 27 mais)	⊕○○○ Muito baixa
---	-----	--------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------	---------------	------------------------------------	--	---------------------

**a.** Os estudos apresentaram problemas em domínios relevantes para avaliação do desfecho; **b.** Há inconsistência devido a uma evidência de heterogeneidade substancial e estatística; **c.** Um dos estudos (Boguniewicz, 1998 (36)) incluiu pacientes de até 16 anos; houve variação em relação à gravidade da doença dos pacientes incluídos (leve a grave ou moderada a grave); houve variação na escala utilizada entre os estudos (EASI ou mEASI); **d.** Um dos estudos (Thaçi, 2008 (27)) apresentou tamanho amostral pequeno; o *change score* dos estudos foi variável; **e.** Os estudos utilizaram tempos de seguimento diferentes (12 e 52 semanas); houve variação em relação à gravidade da doença dos pacientes incluídos (leve a grave ou moderada a grave); houve variação na escala utilizada entre os estudos (CDLQI ou DLQI); um dos estudos (Thaçi, 2008 (27)) utilizou a intervenção nos dois braços durante um período de exacerbação; **f.** Tamanho mínimo ótimo da informação não adequado; **g.** Os estudos apresentaram variação em relação ao número de eventos adversos observados; **h.** Os estudos utilizaram tempos de seguimento diferentes (6 e 52 semanas); um dos estudos (Thaçi, 2008 (27)) utilizou a intervenção nos dois braços durante um período de exacerbação; **i.** A análise baseada em apenas um ECR impossibilitou a avaliação de heterogeneidade estatística; **j.** O estudo utilizou a intervenção nos dois braços durante um período de exacerbação; **l.** Tamanho mínimo ótimo da informação não adequado; Os limites do IC incluem o efeito nulo e cruzam o limiar de dano considerável; **m.** Os limites do IC incluem o efeito nulo e cruzam o limiar de dano considerável.

**ECR:** Ensaio clínico randomizado; **IC:** Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo; **DMP:** Diferença média padronizada.

#### Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência comparando tacrolimo e placebo em adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos

Tacrolimo 0,1% vs placebo											
Avaliação da certeza das evidências							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência
Estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Tacrolimo 0,1%	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	

Melhora clínica (até 12 semanas)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

1 Hanifin, 2001 (29)	ECR	muito grave <sup>a</sup>	não avaliado <sup>b</sup>	não grave	não grave	nenhum	209	212	-	SMD <b>1.21 SD menor</b> (1.42 menor para 1 menor)	⊕⊕○○ Baixa
----------------------------	-----	--------------------------	---------------------------	-----------	-----------	--------	-----	-----	---	---	---------------

#### Qualidade de vida (até 52 semanas)

2 Drake, 2001 (26) Wollenberg, 2008 (35)	ECR	muito grave <sup>a</sup>	grave <sup>c</sup>	grave <sup>d</sup>	não grave	nenhum	293	268	-	DMP <b>0.81 SD menor</b> (1.54 menor para 0.08 menor)	⊕○○○ Muito baixa
--	-----	--------------------------	--------------------	--------------------	-----------	--------	-----	-----	---	--	---------------------

#### Eventos adversos gerais

1 Wollenberg, 2008 (35)	ECR	grave <sup>a</sup>	não avaliado <sup>b</sup>	grave <sup>e</sup>	grave <sup>f</sup>	nenhum	Em 52 semanas, observou-se uma maior proporção de pacientes com eventos adversos gerais no grupo intervenção (40.52%) em comparação ao grupo placebo (35.19%).			⊕○○○ Muito baixa
-------------------------------	-----	--------------------	---------------------------	--------------------	--------------------	--------	--	--	--	---------------------

#### Eventos adversos graves

1 Wollenberg, 2008 (35)	ECR	grave <sup>a</sup>	não avaliado <sup>b</sup>	grave <sup>e</sup>	grave <sup>f</sup>	nenhum	Em 52 semanas, observou-se uma maior proporção de pacientes com eventos adversos graves nos pacientes do grupo intervenção (4.31%) em comparação ao grupo placebo (2.78%).			⊕○○○ Muito baixa
-------------------------------	-----	--------------------	---------------------------	--------------------	--------------------	--------	--	--	--	---------------------

#### Descontinuação por eventos adversos

1 Hanifin, 2001 (29)	ECR	muito grave <sup>a</sup>	não avaliado <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>g</sup>	nenhum	24/209 (11.5%)	26/212 (12.3%)	<b>RR 0.94</b> (0.56 para 1.58)	<b>7 menos por 1.000</b> (de 54 menos para 71 mais)	⊕○○○ Muito baixa
----------------------------	-----	--------------------------	---------------------------	-----------	--------------------	--------	----------------	----------------	------------------------------------	--	---------------------

### Tacrolimo 0,03% vs placebo

Avaliação da certeza das evidências							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência
Estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Tacrolimo 0,03%	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	

#### Melhora clínica (até 12 semanas)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

2 Hanifin, 2001 (29) Ruzicka, 1997 (33)	ECR	muito grave <sup>a</sup>	grave <sup>c</sup>	grave <sup>h</sup>	não grave	nenhum	265	266	-	DMP <b>1.16 SD menor</b> (1.67 menor para 0.65 menor)	⊕○○○ Muito baixa
---	-----	--------------------------	--------------------	--------------------	-----------	--------	-----	-----	---	--	---------------------

#### Qualidade de vida (até 52 semanas)

1 Drake, 2001 (26)	ECR	muito grave <sup>a</sup>	não avaliado <sup>b</sup>	grave <sup>i</sup>	grave <sup>f</sup>	nenhum	176	160	-	DMP <b>0.85 SD menor</b> (1.07 menor para 0.63 menor)	⊕○○○ Muito baixa
--------------------------	-----	--------------------------	---------------------------	--------------------	--------------------	--------	-----	-----	---	--	---------------------

#### Eventos adversos gerais

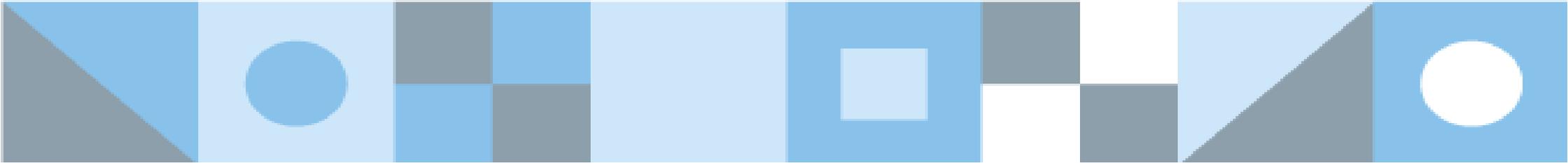
1 Ruzicka, 1997 (33)	ECR	grave <sup>a</sup>	não avaliado <sup>b</sup>	grave <sup>j</sup>	grave <sup>f</sup>	nenhum	Em 3 semanas, observou-se uma maior proporção de pacientes com eventos adversos gerais no grupo intervenção (59.26%) em comparação ao grupo placebo (42.6%).			⊕○○○ Muito baixa
----------------------------	-----	--------------------	---------------------------	--------------------	--------------------	--------	--	--	--	---------------------

#### Descontinuação por eventos adversos

2 Hanifin, 2001 (29) Ruzicka, 1997 (33)	ECR	muito grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>h</sup>	grave <sup>l</sup>	nenhum	14/265 (5.3%)	31/266 (11.7%)	<b>RR 0.47</b> (0.25 para 0.86)	<b>62 menos por 1.000</b> (de 87 menos para 16 menos)	⊕○○○ Muito baixa
---	-----	--------------------------	-----------	--------------------	--------------------	--------	---------------	----------------	------------------------------------	--	---------------------

**a.** Os estudos apresentaram problemas em domínios relevantes para avaliação do desfecho; **b.** A análise baseada em apenas um ECR impossibilitou a avaliação de heterogeneidade estatística; **c.** Há inconsistência devido a uma evidência de heterogeneidade considerável e estatística; **d.** Os estudos apresentaram tempo de seguimento diferentes (12 e 52 semanas); houve variação em relação à gravidade da doença dos pacientes incluídos (leve a grave ou moderada a grave); um dos estudos (Drake, 2001 (26)) não informou sobre as co-intervenções; um dos estudos (Wollenberg, 2008 (35)) utilizou a intervenção nos dois braços durante um período de exacerbação; **e.** O estudo utilizou a intervenção nos dois braços durante um período de exacerbação; **f.** Tamanho mínimo ótimo da informação não adequado; **g.** Os limites do IC incluem o efeito nulo e cruzam o limiar de dano considerável; **h.** O estudo Hanifin, 2001 (29) incluiu pacientes a partir de 15 anos e o estudo Ruzicka, 1997 (33) incluiu pacientes a partir de 13 anos; houve variação na escala utilizada entre os estudos (EASI ou Score 1); **i.** tempo de acompanhamento do estudo foi de 12 semanas; **j.** O estudo incluiu dois grupos de pacientes: 13 a 60 anos e acima de 16 anos; **l.** Os limites do IC cruzam o limiar de dano considerável.

**ECR:** Ensaio clínico randomizado; **IC:** Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo; **DMP:** Diferença média padronizada.



Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



## 6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os ECRs têm muitas falhas metodológicas, o que limita qualquer conclusão sobre a eficácia e segurança do medicamento. Além disso, o pequeno tamanho amostral dos estudos aumenta a incerteza sobre os resultados encontrados. A intervenção mostra superioridade quando comparado ao placebo ou ao acetato de hidrocortisona para os desfechos de melhora clínica e qualidade de vida, considerados efeitos desejáveis. A análise dos desfechos de segurança não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados, no entanto, quando comparado ao placebo ou hidrocortisona creme, os pacientes tratados com tacrolimo tópico apresentaram menor risco de descontinuação por eventos adversos. Quatro ECRs relataram eventos adversos graves, e, apesar da quantidade ser pequena, o grupo intervenção teve maior casos de pacientes acometidos.

Assim, considerou-se que os efeitos desejáveis obtidos com o uso de tacrolimo 0,3mg/g ou 1mg/g foram superiores aos efeitos indesejáveis.

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Avaliação econômica

O PCDT da Dermatite Atópica (14), publicado em 2023, prevê três alternativas farmacológicas para o tratamento de pacientes diagnosticados com dermatite atópica, sendo elas, ciclosporina oral e dois corticoides tópicos potências - acetato de hidrocortisona creme 10mg/g e dexametasona creme 1mg/g (14). Atualmente, não há disponível no SUS qualquer alternativa terapêutica tópica anterior à utilização de medicamentos sistêmicos para pacientes com dermatite atópica que apresentem falhas ou sejam intolerantes à utilização de corticosteroides tópicos. Ressalta-se que a terapia tópica é recomendada para pacientes de qualquer gravidade de dermatite atópica, sendo adjuvante de terapia sistêmicas em casos moderados e graves da doença (2, 39, 41, 42). O tacrolimo tópico ainda não foi avaliado para incorporação no SUS para o tratamento da dermatite atópica ou de qualquer outra condição em saúde.

No Brasil, o tacrolimo tópico está disponível em duas doses: 0,3 mg/g (0,03%) para uso adulto e pediátrico acima de 2 anos e 1 mg/g (0,1%) para uso adulto e pediátrico acima dos 16 anos (16). Segundo a bula, o tacrolimo tópico é indicado para pacientes que não possuem boa resposta ou são intolerantes aos tratamentos convencionais, podendo ser utilizado para alívio de sintomas e controle de surtos ou como tratamento de manutenção para prevenção de surtos se considerado conveniente e reavaliado após 12 meses. A bula, no entanto, não define o que seriam tratamentos convencionais (16). No geral, diretrizes clínicas internacionais recomendam o tacrolimo tópico

como segunda linha de tratamento cuja dermatite não foi controlada com a utilização de corticoides tópicos (2, 39, 40). Na prática, o tacrolimo tópico pode ser utilizado de forma mais segura em áreas mais sensíveis, como face e genitais, e por pacientes com indicação de terapia tópica, mas que apresentam eventos adversos decorrentes do uso de corticosteroides tópicos (39).

Nesse sentido, em função da falta de medicamentos tópicos disponíveis no SUS com indicação de uso para pacientes não responsivos ou com restrições ao uso de corticosteroides tópicos, é proposta uma avaliação econômica que compare o tacrolimo tópico com o cuidado usual considerando as indicações de dose previstas em bula. As análises serão conduzidas seguindo as indicações de dose e faixa etária previstas na bula do tacrolimo tópico (16). Optou-se por realizar análises individuais a depender da população uma vez que: (1) as concentrações do tacrolimo tópico com indicação em bula variam de acordo com a idade dos pacientes, sendo que para aqueles com idade entre 2 e 15 anos está indicado apenas o tacrolimo 0,3mg/g, enquanto pacientes com idade acima de 16 anos podem utilizar as duas concentrações (0,3 mg/g e 1 mg/g); (2) os dados de melhora clínica e de qualidade de vida utilizados nesta avaliação e provenientes de estudos primários identificados por meio de revisão sistemática e analisados por meio de meta-análise, como descrito no Anexo 1, também fazem distinção em relação à idade da população, sendo observada diferenças entre as populações em relação aos dois parâmetros. As características do modelo de análise de custo-utilidade proposto são apresentadas no **Quadro 8**.

**Quadro 8.** Características do modelo de análise de custo-efetividade do tacrolimo tópico para o tratamento da dermatite atópica

	Entre 2 e 15 anos	Com 16 anos ou mais
<b>Objetivos</b>	Avaliar se o tacrolimo tópico para o tratamento da dermatite atópica, em comparação ao cuidado usual, é custo-efetivo em uma perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)	Avaliar se o tacrolimo tópico para o tratamento da dermatite atópica, em comparação ao cuidado usual, é custo-efetivo em uma perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)
<b>Intervenção</b>	Tacrolimo tópico 0,3mg/g (0,03%)	Tacrolimo tópico 0,3mg/g (0,03%) Tacrolimo tópico 1mg/g (0,1%)
<b>População-alvo</b>	Pacientes com dermatite atópica de qualquer gravidade com idade entre 2 e 15 anos refratários ao tratamento com corticoides tópicos	Pacientes com dermatite atópica de qualquer gravidade com idade igual ou superior a 16 anos refratários ao tratamento com corticoides tópicos
<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema Único de Saúde	Sistema Único de Saúde
<b>Comparadores</b>	Cuidado usual	Cuidado usual
<b>Horizonte temporal</b>	1 ano	1 ano
<b>Taxa de desconto</b>	Não se aplica	Não se aplica
<b>Medidas de efetividade</b>	Anos de vida ajustados pela qualidade ( <i>quality-adjusted life years, QALYs</i> )	Anos de vida ajustados pela qualidade ( <i>quality-adjusted life years, QALYs</i> )
<b>Estimativa de custos</b>	Custos diretos	Custos diretos
<b>Moeda</b>	Reais (R\$)	Reais (R\$)
<b>Análise</b>	Custo-utilidade	Custo-utilidade

<b>Modelo escolhido</b>	Árvore de decisão	Árvore de decisão
<b>Análise de sensibilidade</b>	Análise de sensibilidade determinística e probabilística	Análise de sensibilidade determinística e probabilística

### 7.1.1 Crianças e adolescentes entre 2 e 15 anos

Para o tratamento de crianças e adolescentes com idade entre 2 e 15 anos, está prevista em bula a indicação de uso do tacrolimo tópico na concentração de 0,3mg/g (0,03%) (16). Em função da falta de medicamentos tópicos disponíveis no SUS com indicação de uso para pacientes não responsivos ou intolerantes ao uso de corticosteroides tópicos, o comparador utilizado foi o cuidado usual, baseado no grupo dos ensaios clínicos randomizados que fizeram o uso do veículo do medicamento (placebo). Para a construção do modelo, foi elaborada uma árvore de decisão considerando a probabilidade de resposta clínica e a utilidade associada ao estado de saúde do respondedor ao tratamento, como apresentado na **Figura 6**. Os desfechos utilizados foram:

- **Probabilidade de melhora clínica**

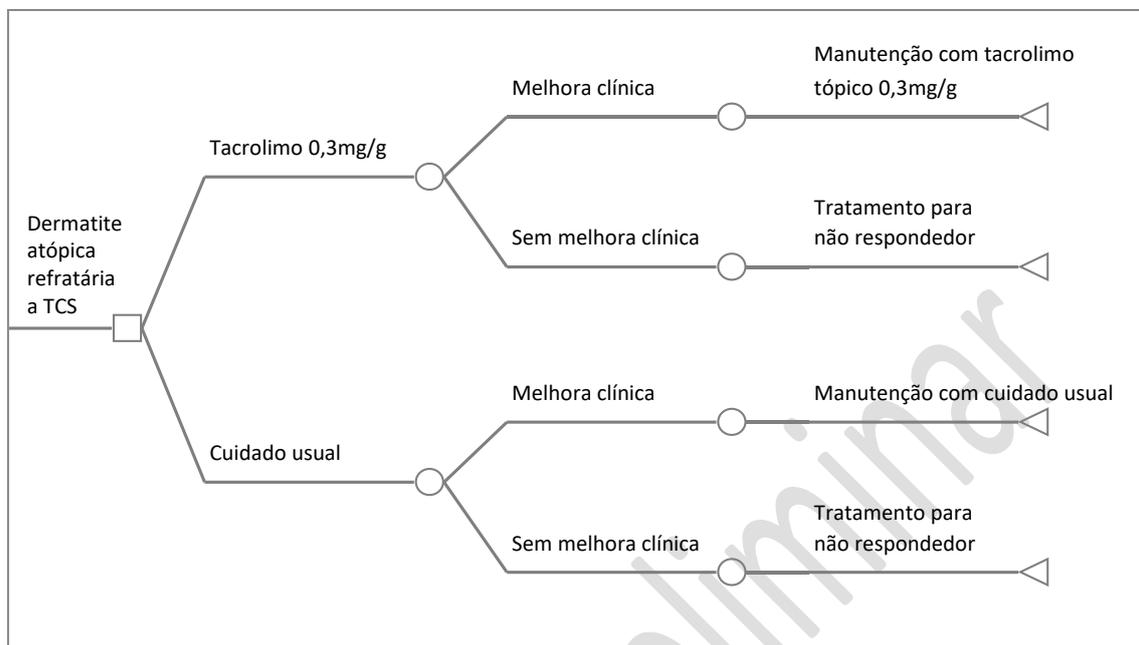
O desfecho utilizado para a construção da avaliação econômica foi a probabilidade de melhora clínica dos pacientes nos dois braços de tratamento. Os dados de melhora clínica utilizados são provenientes da meta-análise da comparação entre tacrolimo tópico 0,3mg/g e seu veículo para crianças e adolescentes com idade entre 2 e 15 anos. No curto prazo, os resultados da meta-análise sugerem que a probabilidade de melhora clínica, pela escala EASI, é de 0,66 para pacientes em tratamento com tacrolimo tópico 0,3mg/g e 0,36 para pacientes que utilizaram apenas o veículo (placebo) (28, 34, 36).

- **Qualidade de vida**

Apesar de dois estudos que avaliaram qualidade de vida terem sido incluídos na revisão realizada neste relatório, um deles foi desconsiderado devido a uma possível diferença relevante da qualidade de vida populacional do estudo quando comparada à realidade brasileira (26). Assim, para a construção da análise de custo-utilidade, foram utilizados os dados referentes ao grupo de pacientes com idade entre 5 e 15 anos relatados no estudo de Thaçi et al., 2008 (27), que comparou o tacrolimo tópico com seu veículo (placebo). A mudança na qualidade de vida para cada um dos grupos avaliados, expressa na escala *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI), foi aplicada à qualidade de vida basal para pacientes brasileiros com idade entre 5 e 16 anos (43) e convertida para dados de utilidade (44).

- **Mortalidade**

Não foram consideradas diferenças em mortalidade dos grupos intervenções e do grupo Cuidado Usual. Por se tratar de um modelo de horizonte temporal de 1 ano, os dados de mortalidade foram desconsiderados.



**Figura 6.** Árvore de decisão para crianças e adolescentes com idade entre 2 a 15 anos  
TCS: corticosteroides tópicos.

- **Custo das intervenções**

Os custos diretos considerados no modelo foram: custos de tratamento com as terapias selecionadas e custo de 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 (45).

Para o modelo, utilizou-se um horizonte temporal de um ano, considerando a utilização do tacrolimo tópico em regime de controle de sinais e sintomas da dermatite atópica simulado para um período de curto prazo (6 semanas) e adoção de um regime de manutenção a longo prazo (46 semanas) para pacientes que atingiram melhora clínica (16). O braço do comparador seguiu a mesma configuração imposta ao tacrolimo: regime de controle de sintomas dentro de 6 semanas e, em caso de melhora clínica a curto prazo, tratamento de manutenção de 46 semanas.

A quantidade mensal de tacrolimo tópico utilizada foi obtida por meio de respostas de especialistas à um formulário sobre dermatite atópica elaborado e compartilhado pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS). No formulário, a quantidade média utilizada de tacrolimo tópico para o tratamento da dermatite atópica em crianças e adolescentes durante 1 mês foi de 6 gramas, como apresentado na **Tabela 2**.

Esperando-se que seja improvável o cuidado usual do paciente com dermatite atópica não considerar qualquer tratamento e com o intuito de refletir a prática clínica, para o custeio do cuidado usual foi utilizado, como pressuposto, a utilização dos dois medicamentos tópicos disponibilizados pelo SUS para o tratamento da dermatite atópica em uma proporção de utilização de 50%. Assumiu-se uma utilização média mensal semelhante ao indicado em resposta de especialistas ao formulário compartilhado pelo DGITS considerando as semelhanças físico-químicas entre a intervenção e o comparador. Foi construído um cenário alternativo em que o cuidado usual tinha custo zero (cenário alternativo 1).

**Tabela 2.** Custos dos tratamentos para pacientes para pacientes entre 2 e 15 anos

Parâmetro	Preço da bisnaga de 10g <sup>1</sup>	Quantidade da bisnaga por mês	Gramas utilizadas por mês	Custo mensal
Utilização de bisnaga de 10g: crianças - 0,3 mg/g	R\$ 55,12	0,60	6 gramas	R\$ 33,07

NA: não se aplica.

Notas: <sup>1</sup>Tabela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). PMVG 18%. Acesso em 13/09/2024.

O custo do tratamento para os pacientes que não tiveram melhora clínica foi baseado nas proporções da utilização de medicamentos descritos em um estudo, publicado por Andersen et al., 2019 (48), que avaliou a utilização de recursos em saúde, incluindo medicamentos e acesso a serviços, para crianças e adultos diagnosticados em âmbito hospitalar na Dinamarca. Além dos recursos descritos por Andersen et al., 2019 (48), utilizou-se a proporção de pacientes que consultam a emergência, descrito por Chovatiya et al., 2022 (49). Por entender que os recursos foram estimados com base em diferentes estudos da literatura, os quais incluíam estudos não brasileiros, a estimativa dos recursos e quantidades utilizadas foram validadas por um dermatologista especialista no dia no dia 20/03/2024. Os custos para pacientes não respondedores são apresentados na **Tabela 3** deste relatório. Com o objetivo de aproximar o modelo da prática clínica, foram considerados medicamentos e procedimentos utilizados para o tratamento de pacientes não respondedores, mas que não estão incorporados ao SUS. Nesse sentido, foi construído um cenário alternativo considerando custo zero para esses medicamentos (cenário alternativo 2).

**Tabela 3.** Custos dos tratamentos para pacientes que não apresentaram melhora clínica para pacientes entre 2 e 15 anos

	Proporção de utilização de tratamentos	Custo unitário da tecnologia	Utilização (ano)	Custo anual	Fonte
<b>Hospitalização</b>	50%	R\$ 224,91	1,55	R\$ 174,31	Andersen, 2019 (48). SIGTAP 03.03.08.005-1.

<b>Visita à emergência</b>	65%	R\$ 11,00	6	R\$ 42,90	Chovatiya, 2022 (49). SIGTAP 03.01.06.009-6.
<b>Consulta com especialista</b>	100%	R\$ 10,00	13,55	R\$ 135,50	Andersen, 2019 (48). SIGTAP 03.01.01.007-2.
<b>Anti-histamínicos orais (comprimido)</b>	35,00%	R\$ 0,28	74,34	R\$ 7,29	Andersen, 2019 (48). Hidroxizina 25mg - Bula (0,7 mg/Kg de peso, 3 vezes ao dia) por, no máximo, 10 dias. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses (50). Data: 29/02/2024. Peso: IBGE (51).
<b>Antibióticos (comprimido)</b>	68,00%	R\$ 0,54	70	R\$ 25,70	Andersen, 2019 (48). Cefalexina 500mg. 1000 mg/dia por 14 dias: 2 a 3 vezes ao ano. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses (50). Data: 29/02/2024.
<b>Ciclosporina oral (cápsula 50 mg)</b>	10,00%	R\$ 2,28	640	R\$ 145,92	Andersen, 2019 (48). Ciclosporina (50mg) 5mg/kg/dia por 10 semanas e 2,5 mg/kg/dia até 1 ano. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses (50). Data: 29/02/2024. Peso: IBGE (51).
<b>Metotrexato (comprimido 2,5mg)</b>	70,00%	R\$ 0,70	245,44	R\$ 120,27	Andersen, 2019 (48). Flohr, 2023 (52); Levitt, 2023 (53). Metotrexato (2.5mg) 0.4mg/kg/semana - off-label. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses (50). Data: 29/02/2024. Peso: IBGE (51).
<b>Acetato de hidrocortisona 1% (bisnaga 20g)</b>	50,0%	R\$ 8,22	6	R\$ 24,66	Andersen, 2019 (48). Pressuposto: 1 tubo por mês. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses (50). Data: 29/02/2024.
<b>Dexametasona: creme (0,1%) – (bisnaga 10,00 g)</b>	50,0%	R\$ 1,34	6	R\$ 4,02	Andersen, 2019 (48). Pressuposto: 1 tubo por mês. Preço: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses (50). Data: 29/02/2024.
<b>Antidepressivos (comprimido)</b>	8,0%	R\$ 0,43	436,8	R\$ 15,10	Andersen, 2019 (48). Cloridrato de amitriptilina 25mg. Preço: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses (50). Data: 20/03/2024. Dose semanal considerando 30mg/dia.
<b>Total</b>				<b>R\$ 680,56</b>	

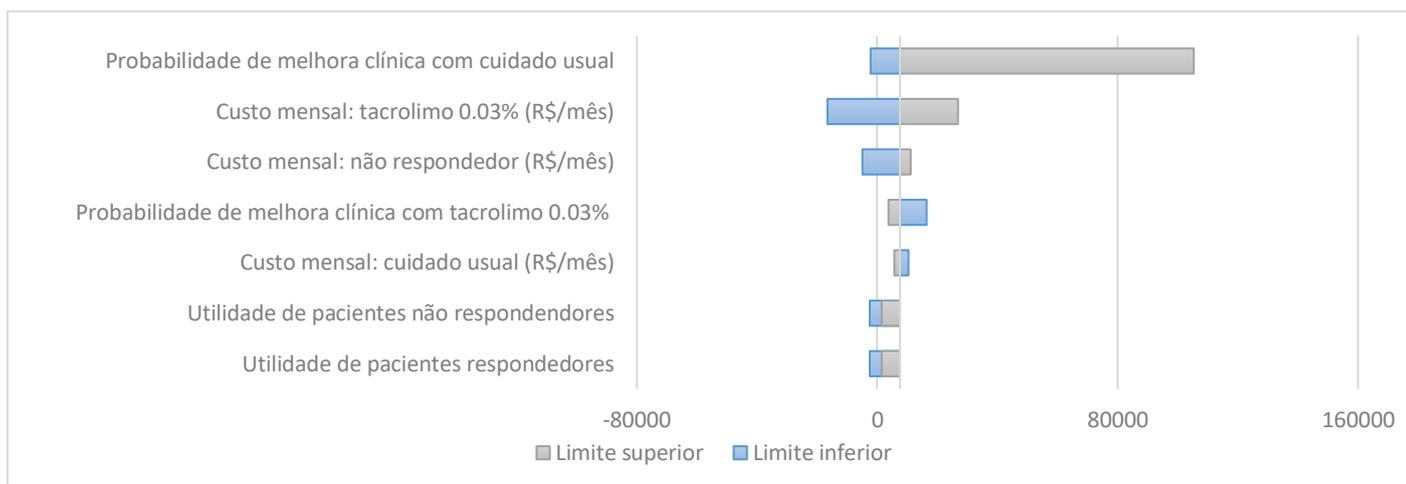
Os parâmetros utilizados no modelo para crianças e adolescentes com idade entre 2 e 15 anos são apresentados na **Tabela 3** do **Anexo 2**.

Considerando o horizonte temporal de um ano e os potenciais benefícios clínicos entre as terapias comparadas, o tratamento com tacrolimo tópico 0,3mg/g para dermatite atópica em crianças e adolescentes com idade entre 2 e 15, refratárias ao tratamento com corticoides tópicos, em comparação a cuidados usuais, foi associado a uma razão de custo-utilidade incremental (RCEI) de R\$ 7.573,95 por ano de vida ajustado por qualidade (AVAQ), como apresentado na **Tabela 4**. Para o **cenário alternativo 1**, que desconsidera custos associados ao cuidado usual, a RCEI foi de R\$ 10.404,35/AVAQ, enquanto o **cenário alternativo 2**, que desconsidera o custo de tecnologias não incorporadas ao SUS, apresentou uma RCEI de R\$ R\$ 10.853,65/AVAQ.

**Tabela 4.** Resultados da análise de custo-utilidade para o caso base e cenários alternativos para população de crianças e adolescentes

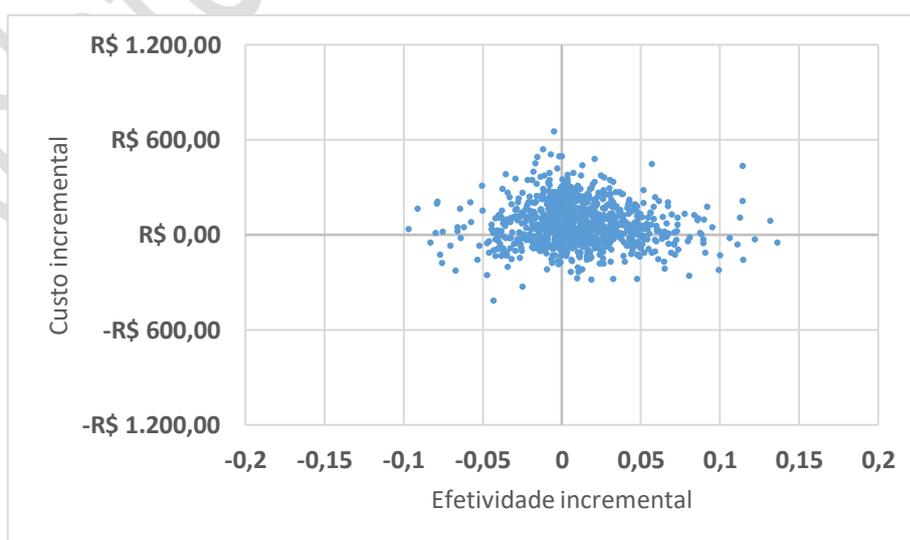
	Custos	QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	ICER
<b>Cenário Base</b>					
<b>Tacrolimo</b>	R\$ 481,26	0,80372			
<b>Cuidado usual</b>	R\$ 408,36	0,79410	0,00963	R\$ 72,91	R\$ 7.573,95
<b>Cenário alternativo 1: custo zero para cuidado usual</b>					
<b>Tacrolimo</b>	R\$ 481,26	0,80372			
<b>Cuidado usual</b>	R\$ 381,11	0,79410	0,00963	R\$ 100,15	R\$ 10.404,35
<b>Cenário alternativo 2: custo zero para tecnologias não incorporadas ao SUS</b>					
<b>Tacrolimo</b>	R\$ 445,48	0,80372			
<b>Cuidado usual</b>	R\$ 341,01	0,79410	0,00963	R\$ 104,47	R\$ 10.853,65

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais impactaram o resultado a análise de custo-utilidade foram a probabilidade de melhora clínica com cuidado usual seguido pelo custo do tratamento com tacrolimo 0,3mg/g e custo de não respondedores, respectivamente. Os parâmetros utilizados na análise de sensibilidade são apresentados no **Anexo 2** e os resultados estão apresentados na **Figura 7**.

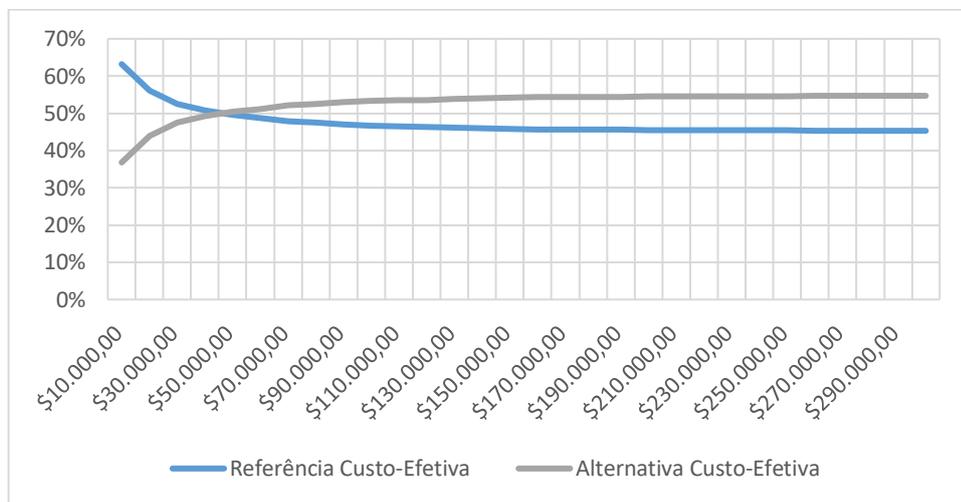


**Figura 7.** Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística para população de crianças e adolescentes (2 a 15 anos)

A análise de sensibilidade probabilística com 1.000 simulações, apresentada na **Figura 8**, foi realizada apenas para o cenário base. A maior parte das simulações se situaram no quadrante de maior efetividade incremental e maior custo incremental (44,8%), sendo que 38,3% do total de simulações se mostraram custo-efetivas, considerando um limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000/QALY. Apesar disso, parte das simulações se situaram no quadrante de menor efetividade incremental e maior custo incremental (23,4%), representando a tecnologia como dominada. Parte ainda, situaram-se no quadrante de maior efetividade e menor custo (20,0%), nesse caso, sendo dominante. A curva de aceitabilidade é apresentada na **Figura 9**.



**Figura 8.** Análise de sensibilidade probabilística (1.000 simulações) para população de crianças e adolescentes (2 a 15 anos)



**Figura 9.** Curva de aceitabilidade do tacrolimo tópico 0,3mg/g para população de crianças e adolescentes (2 a 15 anos)

### 7.1.2 Adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos

Para pacientes com idade igual ou superior a 16 anos, está prevista em bula utilização do tacrolimo tópico na concentração de 1mg/g (0,1%) para o tratamento inicial da dermatite atópica no regime de controle de sintomas. A depender da resposta do paciente, podem ser utilizadas as concentrações de 0,3mg/g e 1mg/g para o tratamento de manutenção em até um ano (16). Em função da falta de medicamentos tópicos disponíveis no SUS com indicação de uso para pacientes não responsivos ou intolerantes ao uso de corticosteroides tópicos, o comparador utilizado foi o cuidado usual, baseado no grupo dos ensaios clínicos randomizados que fizeram o uso do veículo do medicamento (placebo). Para a construção do modelo, foi elaborada uma árvore de decisão considerando a probabilidade de resposta clínica e a utilidade associada ao estado de saúde do respondedor ao tratamento, como apresentado na **Figura 10**. Os desfechos utilizados foram:

- **Probabilidade de melhora clínica**

O desfecho utilizado para a construção da avaliação econômica foi a probabilidade de melhora clínica dos pacientes nos dois braços de tratamento. A melhora clínica foi definida como uma diminuição maior ou igual a 6,6 pontos na escala EASI em regime de controle de sintomas de acordo com a diferença média clinicamente relevante para a escala (54). Os dados de melhora clínica utilizados são provenientes da meta-análise da comparação entre

tacrolimo tópico 1mg/g e veículo para pacientes com idade igual ou superior a 16 anos. Os resultados da meta-análise sugerem que a probabilidade de melhora clínica, pela escala EASI, é de 0,91 para pacientes em tratamento com tacrolimo tópico 1mg/g obtiveram melhora clínica durante o regime de controle de sintomas de curto prazo e de 0,55 para pacientes obtiveram melhora clínica no grupo placebo (29, 33).

- **Probabilidade de iniciar tratamento de manutenção com tacrolimo tópico 1 mg/g**

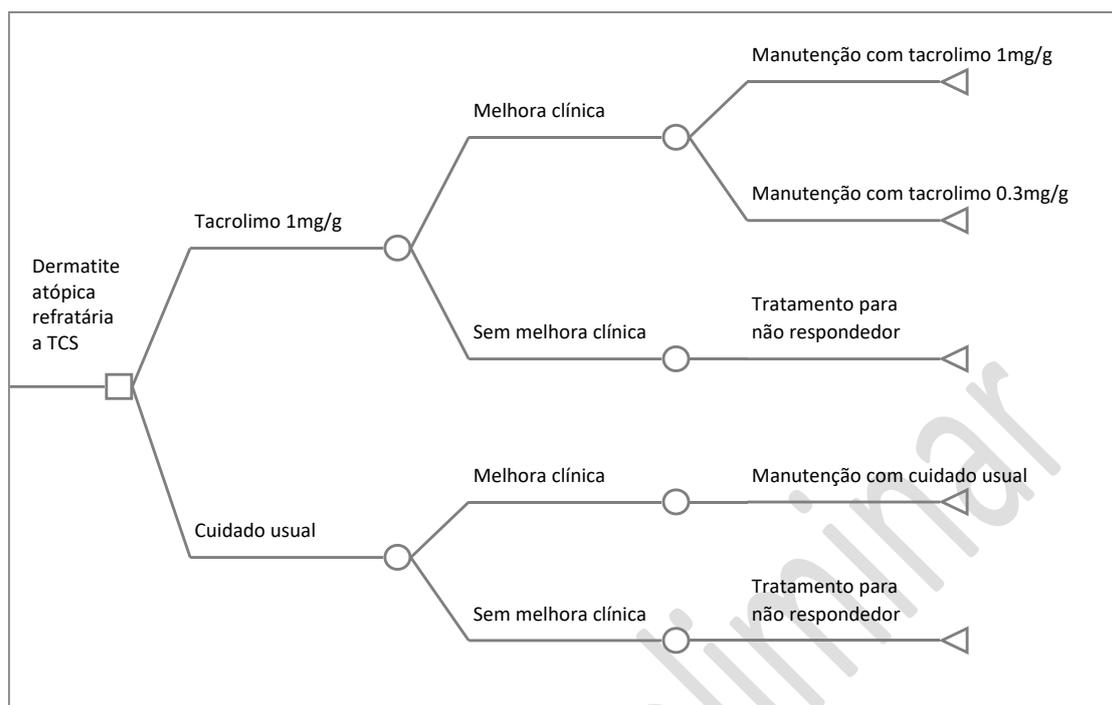
A probabilidade de iniciar o tratamento de manutenção com tacrolimo tópico 1 mg/g foi estimada com base na diferença de escore na escala EASI em comparação a linha de base para o grupo tacrolimo tópico 1 mg/g descrito no estudo Hanifin et al., 2001 (29). A conversão para dados de probabilidade foi realizada no Stata versão 14.0 por meio de distribuição cumulativa normal. Para isso, foi considerada uma diferença mínima clinicamente relevante de 6,6 pontos para a escala EASI (54).

- **Qualidade de vida**

Apesar de dois estudos que avaliaram qualidade de vida terem sido incluídos na revisão realizada neste relatório, um deles foi desconsiderado devido a uma possível diferença relevante da qualidade de vida populacional do estudo quando comparada à realidade brasileira (26). Assim, para a construção da análise de custo-utilidade, foram utilizados os dados referentes ao estudo de Wollenberg et al., 2008 (35) – incluído na revisão sistemática realizada neste relatório que comparou o tacrolimo tópico com seu veículo. A mudança na qualidade de vida para cada um dos grupos avaliados, expressa na escala *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), foi aplicada à qualidade de vida basal para pacientes brasileiros (55) e convertida para dados de utilidade (44).

- **Mortalidade**

Não foram consideradas diferenças em mortalidade dos grupos intervenções e do grupo cuidado usual. Por se tratar de um modelo de horizonte temporal de 1 ano, os dados de mortalidade foram desconsiderados.



**Figura 10.** Árvore de decisão para adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos  
TCS: corticosteroides tópicos.

Para o modelo, utilizou-se um horizonte temporal de um ano, considerando a utilização do tacrolimo tópico em regime de controle de sinais e sintomas da dermatite atópica simulado para um período de curto prazo (6 semanas) e adoção de um regime de manutenção com tacrolimo 0,3 mg/g ou tacrolimo 1mg/g a longo prazo (46 semanas) para pacientes que atingiram melhora clínica (16). O braço do comparador seguiu a mesma configuração imposta ao tacrolimo: regime de controle de sintomas dentro de 6 semanas e, em caso de melhora clínica a curto prazo, tratamento de manutenção de 46 semanas.

- **Custo das intervenções**

Os custos diretos considerados no modelo foram: custos de tratamento com as terapias selecionadas e custo de 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 (45).

Para população de adolescentes e adultos, a quantidade mensal de tacrolimo tópico utilizada foi obtida por meio de respostas de especialistas à um formulário sobre dermatite atópica elaborado e compartilhado pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS). No formulário foi indicada a quantidade média utilizada de tacrolimo tópico para o tratamento da dermatite atópica em adolescentes e adultos acima de 16

anos durante 1 mês. . Assumiu-se que quantidade de tacrolimo tópico utilizada por dia (g/dia) seria, em média, similar, independente da concentração utilizada (0,3mg/g ou 1mg/g). Com o intuito de refletir a prática clínica, foi considerado, a nível de custeio, a utilização dos dois medicamentos tópicos disponibilizados pelo SUS para o tratamento da dermatite atópica – retratando a prática de que o paciente não seja privado de cuidado farmacológico. Assumiu-se uma utilização média mensal semelhante ao indicado em resposta de especialistas ao formulário compartilhado pelo DGITS considerando as semelhanças físico-químicas entre a intervenção e o comparador. Considerando os dois corticosteroides disponíveis no SUS, o modelo assumiu uma proporção de utilização de 50% para cada um deles. Um segundo cenário foi construído, desconsiderando qualquer custo com o cuidado usual (cenário alternativo 1).

Para o cálculo do custo do tratamento foi considerada a quantidade média de bisnagas de tacrolimo tópico utilizadas por mês e, para isso, foi utilizada a resposta de especialistas ao formulário compartilhado pelo DGITS em relação à quantidade do medicamento utilizada por mês. O custo foi calculado com base no preço do tacrolimo tópico em bisnaga de 10g e considerou a utilização do tacrolimo tópico 0,3 mg/g para população de adolescentes e adultos com idade acima de 16 anos, conforme recomendado em bula. O custo do tratamento mensal é apresentado na **Tabela 5**.

**Tabela 5.** Custo do tratamento com tacrolimo tópico para adolescentes e adultos com 16 anos ou mais

Parâmetro	Preço da bisnaga de 10g <sup>1</sup>	Quantidade da bisnaga por mês	Gramas utilizadas por mês	Custo mensal
Utilização de bisnaga de 10g: adultos - 0,3 mg/g	R\$ 55,12	1	10 gramas	R\$ 55,12
Utilização de bisnaga de 10g: adultos - 1 mg/g	R\$ 55,74	1	10 gramas	R\$ 55,74

NA: não se aplica.

Notas: <sup>1</sup>Tabela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). PMVG 18%. Acesso em 13/09/2024.

O custo do tratamento para os pacientes que não tiveram melhora clínica foi baseado nas proporções da utilização de medicamentos descritos em um estudo, publicado por Arruda et al., 2021 (8), que avaliou o manejo da doença em pacientes adultos com dermatite atópica atendidos em hospitais de referência no Brasil. Além dos recursos descritos por Arruda et al, 2021 (8), utilizou-se a proporção de pacientes que fizeram o uso dos corticosteroides tópicos como medicamento de resgate, descrito por Blauvelt USA 2017 (56) para o braço placebo. As utilizações de outros recursos que não medicamentos, foram extraídas da análise de custo-efetividade publicada por Romero Jiménez et al., 2023 (57). Os autores avaliaram dados de utilização de recursos para estimar os recursos de pacientes com dermatite atópica na Espanha. Por entender que os recursos foram estimados com base em diferentes estudos da

literatura, os quais incluíam estudos não brasileiros, a estimativa dos recursos e quantidades utilizadas foram validadas por um dermatologista especialista no dia 21/02/2024. Os custos para pacientes não respondedores são apresentados na **Tabela 6**. Com o objetivo de aproximar o modelo da prática clínica, foram considerados medicamentos e procedimentos utilizados para o tratamento de pacientes não respondedores, mas que não estão incorporados ao SUS. Nesse sentido, foi construído um cenário alternativo considerando custo zero para esses medicamentos (cenário alternativo 2).

**Tabela 6.** Parâmetros utilizados no modelo para adolescentes e adultos (16 anos ou mais)

	Proporção de utilização de tratamentos	Custo unitário da tecnologia	Utilização (ano)	Custo anual	Fonte
<b>Hospitalização</b>	50%	R\$ 224,91	3	R\$ 337,37	Jiménez, 2023 (57). SIGTAP 03.03.08.005-1
<b>Visita à emergência</b>	100%	R\$ 11,00	3	R\$ 33,00	Jiménez, 2023 (57). SIGTAP 03.01.06.009-6
<b>Consulta com especialista</b>	100%	R\$ 10,00	21,20	212	Jiménez, 2023 (57). SIGTAP 03.01.01.007-2
<b>Fototerapia (sessões)</b>	4,30%	R\$ 4,00	50	8,6	Arruda, 2021 (8). SIGTAP: 50 sessões anuais
<b>Anti-histamínicos orais (comprimido)</b>	40,00%	R\$ 0,28	30	R\$ 3,36	Arruda, 2021 (8). Hidroxizina 25mg - Bula (3 comprimidos/dia) por 10 dias (58). Preço: BPS - 29/02/2024 (50).
<b>Antibióticos (comprimido)</b>	30,00%	R\$ 0,54	28	R\$ 4,54	Arruda, 2021 (8). Cefalexina 500mg-Bula (1000 mg/dia) por 14 dias. Guideline Europeu (59). Preço: BPS - 29/02/2024 (50).
<b>Ciclosporina oral (cápsula 50 mg)</b>	12,80%	R\$ 2,28	1502	R\$ 438,34	Arruda, 2021 (8). Ciclosporina 5mg/kg por 10 semanas e 2,5 mg/kg até 1 ano (60). Peso: IBGE (51). Preço: BPS - 29/02/2024 (50).
<b>Metotrexato (comprimido 2,5mg)</b>	15,00%	R\$ 0,70	208	R\$ 21,84	Arruda, 2021 (8). Metotrexato 15 mg/semana - off-label (61). Preço: BPS - 29/02/2024 (50).

Acetato de hidrocortisona 1% (bisnaga 20g)	47%	R\$ 8,22	6	R\$ 23,18	Blauvelt, 2017 (56). Pressuposto: 1 tubo por mês. Preço: BPS - 29/02/2024 (50).
Dexametasona: creme (0,1%) – (bisnaga 10,00 g)	47%	R\$ 1,34	6	R\$ 3,78	Blauvelt, 2017 (56). Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS - 29/02/2024 (50).
<b>Total</b>				<b>R\$ 1.086,00</b>	

Os parâmetros utilizados no modelo para adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos são apresentados na **Tabela 7** do **Anexo 2**.

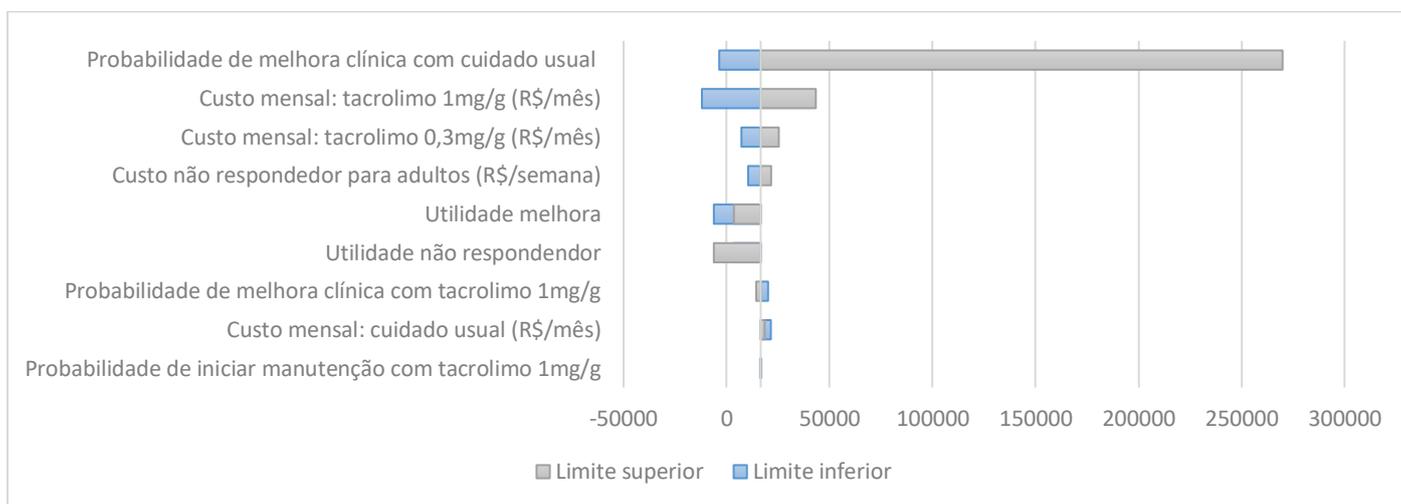
Considerando o horizonte temporal de um ano e os potenciais benefícios clínicos entre as terapias comparadas, tratamento com tacrolimo tópico 1mg/g para dermatite atópica em adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos, refratários ao tratamento com corticoides tópicos, em comparação ao cuidado usual, foi associado a uma razão de custo-utilidade incremental (RCEI) de R\$ R\$ 16.566,54 por ano de vida ajustado por qualidade (AVAQ), como apresentado na **Tabela 7**. Para o **cenário alternativo 1**, que desconsidera custos associados ao cuidado usual, a RCEI foi de R\$ R\$ 21.483,16/AVAQ, enquanto o **cenário alternativo 2**, que desconsidera o custo de tecnologias não incorporadas ao SUS, apresentou uma RCEI de R\$ R\$ 17.292,30/AVAQ.

**Tabela 7.** Resultados da análise de custo-utilidade para o caso base e cenários alternativos para população com 16 anos ou mais

	Custos	QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	ICER
<b>Cenário base</b>					
<b>Tacrolimo</b>	R\$ 701,31	0,80673			
<b>Cuidado usual</b>	R\$ 490,25	0,79399	0,01	R\$ 211,06	R\$ 16.566,54
<b>Cenário alternativo 1: custo zero para cuidado usual</b>					
<b>Tacrolimo</b>	R\$ 701,31	0,80673			
<b>Cuidado usual</b>	R\$ 427,61	0,79399	0,01	R\$ 273,70	R\$ 21.483,16
<b>Cenário alternativo 2: custo zero para tecnologias não incorporadas ao SUS</b>					
<b>Tacrolimo</b>	R\$ 698,57	0,80673			
<b>Cuidado usual</b>	R\$ 478,27	0,79399	0,01	R\$ 220,30	R\$ 17.292,30

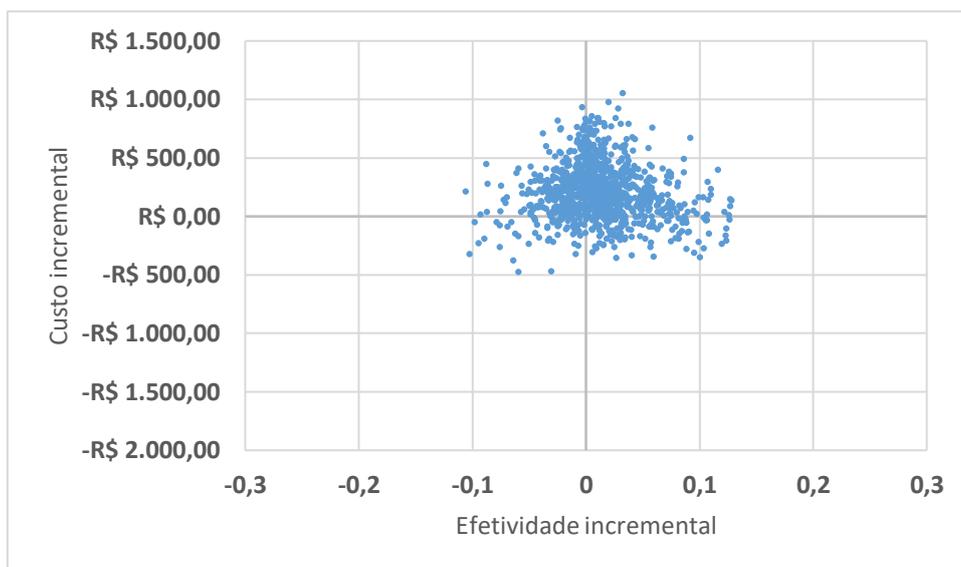
Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais impactaram o resultado a análise de custo-utilidade foram a probabilidade de melhora clínica com o cuidado usual e as utilidades de não respondedores e de

pacientes com melhora clínica, respectivamente. Os parâmetros utilizados na análise de sensibilidade são apresentados no **Anexo 2** e os resultados estão apresentados na **Figura 11**.

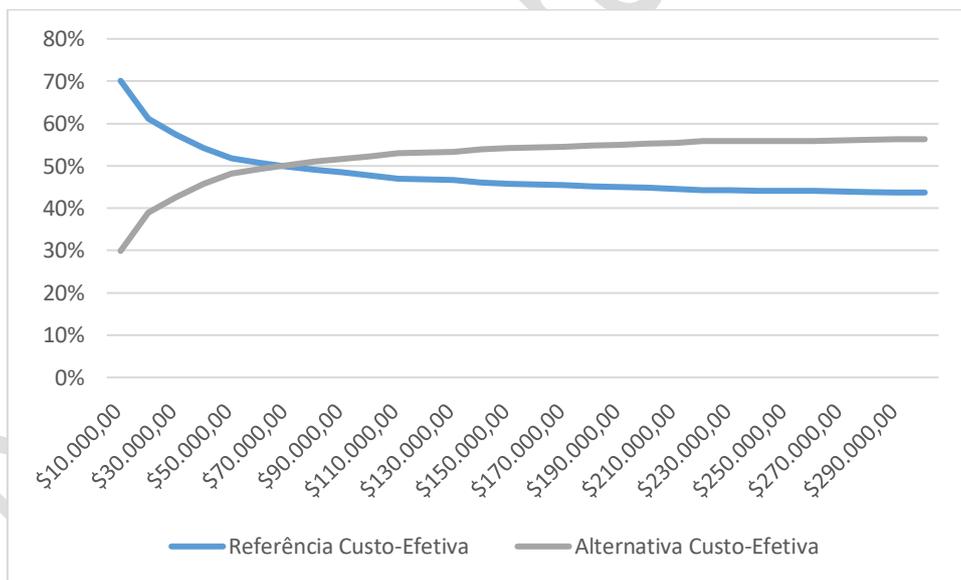


**Figura 11.** Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística para população de adolescentes e adultos

A análise de sensibilidade probabilística com 1.000 simulações, apresentada na **Figura 12**, foi realizada apenas para o cenário base. A maior parte das simulações se situaram no quadrante de maior efetividade incremental e maior custo incremental (52,7%), sendo que 39,9% do total de simulações se mostraram custo-efetivas, considerando um limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000/QALY. Parte das simulações se situaram no quadrante de menor efetividade incremental e maior custo incremental (29,4%), indicando a tecnologia como dominada, enquanto 11,8% das simulações mostraram o tacrolimo tópico como dominante (maior efetividade incremental, menor custo incremental). Apenas 6,1% das simulações mostraram a tecnologia com menor efetividade incremental e menor custo incremental. A curva de aceitabilidade é apresentada na **Figura 13**.



**Figura 12.** Análise de sensibilidade probabilística (1.000 simulações) para população de adolescentes e adultos (acima de 16 anos)



**Figura 13.** Curva de aceitabilidade para população de adolescentes e adultos

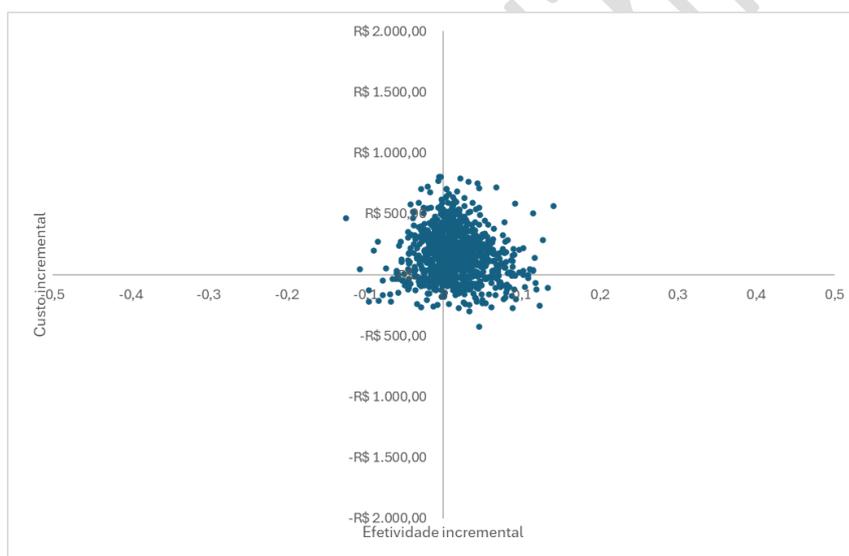
### 7.1.3 População total

A coorte dos dois modelos foi ajustada, considerando a proporção da população entre 2 e 15 anos e da população com 16 anos ou mais com base na projeção da população publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), permitindo assim a avaliação da eficiência global do tacrolimo em toda a população. O resultado

da RCEI encontrada foi de R\$ 16.566,54 por AVAQ (**Tabela 8**). O Tacrolimo foi considerado como custo-efetivo em 58,6% das simulações (**Figura 14**). Como análise de sensibilidade e por entender ser frágil o dado de custo de não-responder na análise, a análise de custo-efetividade foi recalculada fixando um valor de R\$100/ano para não-respondedores de qualquer idade. Nesse caso, a RCEI foi de R\$36.203/AVAQ, ainda assim abaixo do limiar de R\$40.000/AVAQ sugerido pelo Ministério da Saúde, evidenciando a robustez do modelo uma vez que não altera significativamente a interpretação dos resultados.

**Tabela 8** Resultados da análise de custo-utilidade para o caso base e cenários alternativos para população total.

	Custos	QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	ICER
<b>Tacrolimo</b>	R\$ 659,50	0,806			
<b>Cuidado usual</b>	R\$ 474,69	0,793	0,013	R\$ 184,81	R\$ 14.660,93



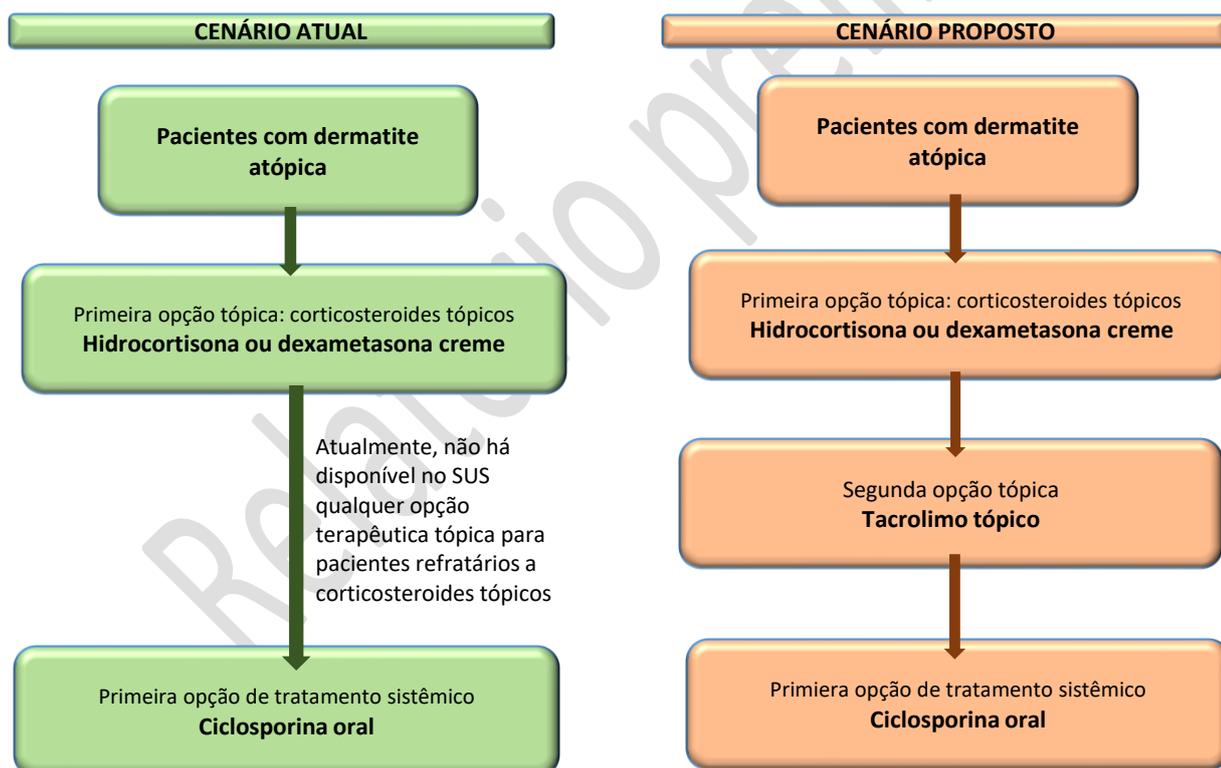
**Figura 14** Análise de sensibilidade probabilística (1.000 simulações) para população total.

## 7.2 Impacto orçamentário

Foram realizadas análises com o objetivo de simular o impacto orçamentário da incorporação do tacrolimo tópico nas concentrações de 0,3 mg/g e 1 mg/g para o tratamento da dermatite atópica no Sistema Único de Saúde (SUS). As análises de impacto orçamentário seguiram as indicações previstas em bula brasileira do medicamento (16). A **Tabela 9** apresenta as características das análises propostas e a **Figura 15**, o cenário atual de tratamento da dermatite atópica no SUS e o cenário proposto (com incorporação do tacrolimo tópico).

**Tabela 9.** Características das análises de impacto orçamentário

<b>Objetivos</b>	Avaliar o impacto orçamentário da incorporação do tacrolimo tópico para o tratamento de pacientes com dermatite atópica de qualquer gravidade refratária ao tratamento com corticosteroides tópicos sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)
<b>Intervenção</b>	Tacrolimo 0,03% (0,3 mg/g) e 0,1% (1mg/g)
<b>População-alvo</b>	Pacientes com idade igual ou superior a 2 anos com dermatite atópica de qualquer gravidade refratários ao tratamento com corticoides tópicos
<b>Comparadores</b>	Não se aplica
<b>Horizonte temporal</b>	5 anos
<b>Taxa de desconto</b>	Não se aplica
<b>Estimativa de custos</b>	Custos diretos
<b>Moeda</b>	Reais (R\$)
<b>Análise</b>	Impacto orçamentário
<b>Análise de sensibilidade</b>	Análise de sensibilidade determinística



**Figura 15.** Cenário atual do tratamento da dermatite atópica no Sistema Único de Saúde (SUS) e o cenário proposto com a incorporação do tacrolimo

Adotou-se uma perspectiva epidemiológica para a determinação da população elegível ao tratamento com tacrolimo tópico. Foram usados dados de prevalência por faixa etária e sexo da dermatite atópica no Brasil publicados pela HealthData do Institute for Health Metrics and Evaluation (62), um centro independente de pesquisa em saúde global da Universidade de Washington (62). As taxas de prevalência foram aplicadas na projeção da população brasileira entre os anos de 2025 e 2029 feitas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (63).

Devido à falta de dados robustos a respeito da proporção de utilização de tacrolimo tópico no Brasil, foram adotados dois cenários para determinação da população elegível, um baseado nas respostas de especialistas à um formulário sobre utilização de medicamentos para dermatite compartilhado pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS), com recorte para população moderada à grave (cenário 1), e outro baseado em dados da literatura (cenário 2). No cenário 1, especialistas estimaram que 13% das crianças e 20% dos adultos com dermatite atópica moderada a grave fariam uso do tacrolimo. Nesse caso, foi considerado também a proporção de 48,5% de crianças, 49,4% de adolescentes e 65% de adultos com dermatite atópica moderada a grave. No segundo cenário (cenário 2), baseado em uma revisão estruturada da literatura, foi utilizada uma proporção de 2,1% de crianças e 9,2% de adultos que fariam utilização do tacrolimo tópico para o tratamento da dermatite atópica de qualquer gravidade.

Para o modelo, assumiu-se a utilização do tacrolimo 1mg/g para a população de adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos considerando que, de acordo com a bula, o tratamento destes pacientes com uma concentração menor (0,3mg/g) fica reservado para casos de tentativa de redução de frequência de aplicação quando e se as condições clínicas permitirem (16). A estimativa do número de pacientes elegíveis nos dois cenários é apresentada no **Tabela 10**.

**Tabela 10.** Estimativa do número de pacientes com dermatite atópica elegíveis para o tratamento com tacrolimo tópico 0,3mg/g e 1mg/g entre 2025 e 2029 segundo opinião de especialistas – Cenário 1 (formulário de especialistas) e Cenário 2 (revisão da literatura)

IDADE	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário 1 (formulário)	442.664	444.674	446.711	448.474	450.071
Cenário 2 (literatura)	252.668	254.230	255.769	257.180	258.556

Tendo em vista que a população elegível para esta análise seria de pacientes refratários à utilização de corticosteroides tópicos e considerando que as únicas alternativas farmacológicas para o tratamento da dermatite atópica previstas no

PCDT são o acetato de hidrocortisona creme 10mg/g, dexametasona creme 1mg/g e ciclosporina oral, considerou-se apenas o custo do tratamento com o tacrolimo tópico para a condução da análise de impacto orçamentário.

Para o cálculo do custo do tratamento foi considerada a quantidade média mensal de bisnagas de tacrolimo tópico utilizadas para o tratamento da dermatite tópica e, para isso, foi utilizada a resposta de especialistas ao formulário compartilhado pelo DGITS em relação à quantidade do medicamento utilizada por mês. O custo foi calculado com base no preço do tacrolimo tópico em bisnaga de 10g e considerou a utilização do tacrolimo tópico 0,3 mg/g para população de crianças e adolescentes entre 2 e 15 anos e de tacrolimo 1mg/g para adolescentes e adultos com idade acima de 16 anos, conforme recomendado em bula.

A participação de mercado do tacrolimo tópico para o tratamento da dermatite atópica foi baseada em dados compartilhados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) sobre a comercialização do tacrolimo tópico. Nesse sentido, foram realizadas simulações para verificação das situações nas quais espera-se que a participação de mercado do tacrolimo se aproxime do que será observado no âmbito do SUS. Nesse sentido, a participação de mercado foi estimada em 5% no primeiro ano. Com a incorporação do tacrolimo tópico, espera-se um aumento gradual na participação de mercado nos anos subsequentes. Sendo assim, considerou-se para 2026 a participação de 7,5%; para 2027, 10%; para 2028, 12,5% e, para 2029, 15%.

A população elegível considerando a respostas de especialistas ao formulário compartilhado pelo DGITS (cenário 1) e a os dados de literatura (cenário 2), são apresentados na **Tabela 11**. Para o cenário 1, que considerou a proporção de pacientes com dermatite atópica moderada a grave que utilizam tacrolimo tópico de acordo com a respostas de especialistas, foi estimado um impacto orçamentário de R\$ 12,9 milhões no primeiro ano, atingindo R\$ 131.563.508,03 em cinco anos. Para o segundo cenário, no qual foram utilizados dados da literatura para definição da proporção de pacientes que utilizam tacrolimo tópico, foi estimado um impacto orçamentário de R\$ 7,9 milhões no primeiro ano, atingindo R\$ R\$ 80,3 milhões em cinco anos. Os resultados são apresentados na **Tabela 12**.

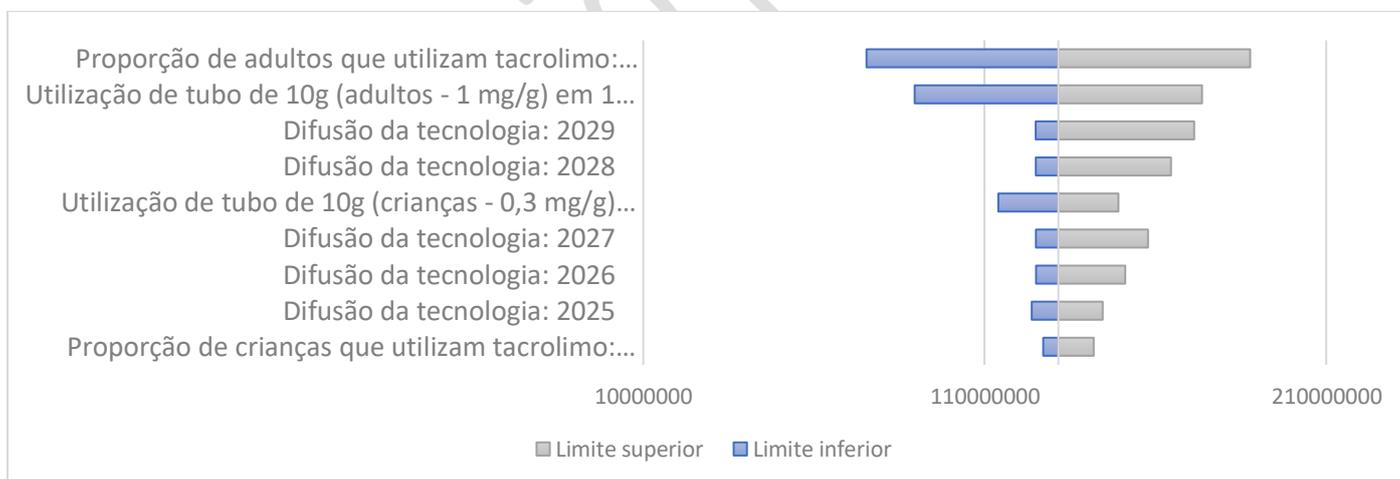
**Tabela 11.** População elegível para o tratamento com tacrolimo tópico

Cenário 1: opinião de especialistas					
	2025	2026	2027	2028	2029
2 a 15 anos	133.848	133.606	133.340	132.817	132.157
≥16 anos	308.816	311.069	313.372	315.657	317.914
Total	442.664	444.674	446.711	448.474	450.071
Cenário 2: dados da literatura					
2 a 15 anos	40.281	40.182	40.054	39.866	39.646
≥16 anos	212.386	214.048	215.715	217.314	218.910
Total	252.668	254.230	255.769	257.180	258.556

**Tabela 12.** Impacto orçamentário da incorporação do tacrolimo tópico

Conservador	2025	2026	2027	2028	2029
<b>Cenário 1: respostas de especialistas</b>					
Tacrolimo 0,3mg/g	R\$ 2.655.973,70	R\$ 3.976.745,27	R\$ 5.291.777,68	R\$ 6.588.799,09	R\$ 7.867.245,54
Tacrolimo 1mg/g	R\$ 10.328.048,87	R\$ 15.605.063,89	R\$ 20.960.800,01	R\$ 26.392.060,38	R\$ 31.896.993,59
<b>Total</b>	<b>R\$ 12.984.022,57</b>	<b>R\$ 19.581.809,16</b>	<b>R\$ 26.252.577,69</b>	<b>R\$ 32.980.859,47</b>	<b>R\$ 39.764.239,13</b>
<b>Total em 5 anos</b>	<b>R\$ 131.563.508,03</b>				
<b>Cenário 2: dados e literatura</b>					
Tacrolimo 0,3mg/g	R\$ 799.306,36	R\$ 1.196.006,38	R\$ 1.589.586,51	R\$ 1.977.689,52	R\$ 2.360.131,58
Tacrolimo 1mg/g	R\$ 7.103.054,06	R\$ 10.737.913,13	R\$ 14.428.753,25	R\$ 18.169.623,07	R\$ 21.963.663,79
<b>Total</b>	<b>R\$ 7.902.360,42</b>	<b>R\$ 11.933.919,51</b>	<b>R\$ 16.018.339,76</b>	<b>R\$ 20.147.312,59</b>	<b>R\$ 24.323.795,37</b>
<b>Total em 5 anos</b>	<b>R\$ 80.325.727,66</b>				

Os parâmetros utilizados para análise de sensibilidade do cenário 1 são apresentados no **Anexo 3**. Na análise de sensibilidade determinística do cenário 1 (respostas de especialistas), os parâmetros que mais afetaram o modelo foram a proporção de adultos que utilizaria o tacrolimo tópico, bem como a quantidade do medicamento utilizada por mês, respectivamente. Os resultados são apresentados na **Figura 16**.



**Figura 16.** Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística – cenário 1

Os parâmetros utilizados para análise de sensibilidade do cenário 2 são apresentados no **Anexo 3**. Na análise de sensibilidade determinística do cenário 2 (dados da literatura), os parâmetros que mais afetaram o modelo foi a probabilidade de utilização do tacrolimo em 12 meses para população de crianças e adultos. Os resultados são apresentados na **Figura 17**.

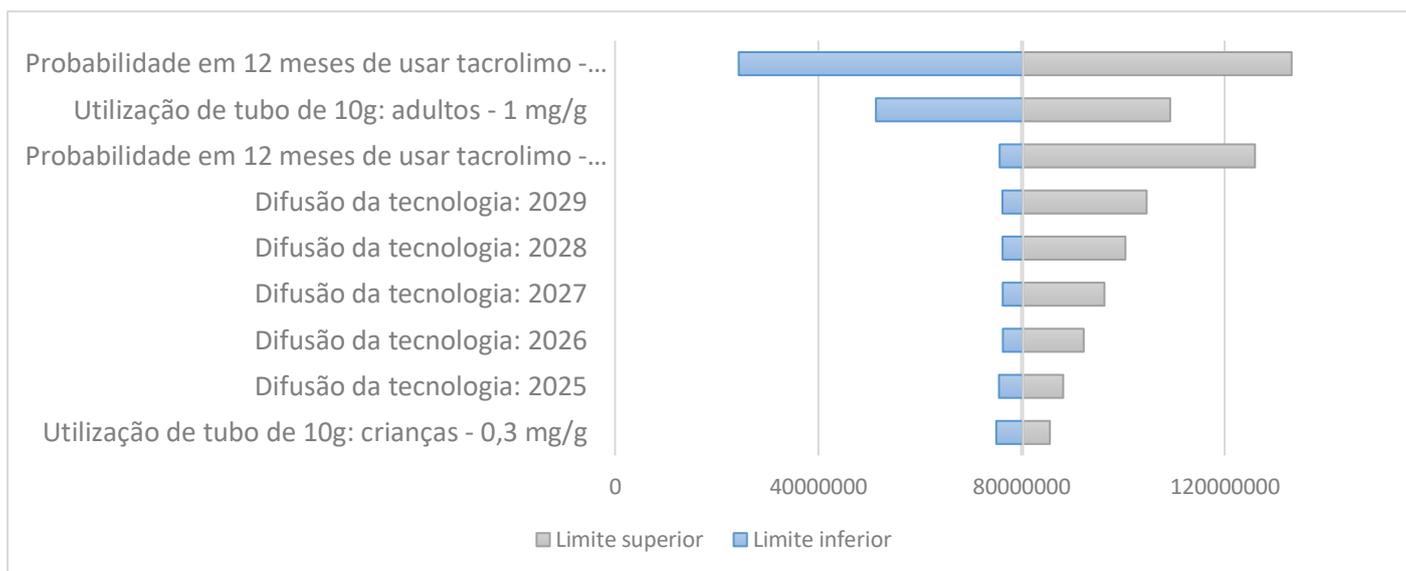


Figura 17. Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística – cenário 2

## 8. ACEITABILIDADE

Os estudos incluídos nesse PTC mostram que, de modo geral, o tacrolimo 0,3mg/g e 1mg/g possuem boa aceitabilidade por parte dos usuários. Seis ECRs apresentaram informações de descontinuação por reação adversa e os motivos mais frequentes relatados foram pruridos e queimação no local de aplicação, erupções cutâneas (65), infecção de pele e asma. Entretanto, o número de casos é relativamente pequeno, podendo ser considerados como eventos esporádicos. A maioria dos pacientes randomizados para o grupo da intervenção conseguiu concluir seus protocolos sem grandes problemas.

Os pontos mais relevantes sobre a aceitabilidade são:

- Comodidade devido à administração tópica do medicamento;
- Não há necessidade de auxílio clínico para a sua utilização, ficando a cargo apenas do paciente;
- Não requer condições especiais de armazenamento.

## 9. 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 tópicos para tratar pessoas maiores de dois anos de idade com dermatite atópica (DA). A busca foi realizada em 22 de maio e revisada em setembro de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- i. ClinicalTrials: atopic dermatitis | Not yet recruiting, recruiting, active, not recruiting, completed, enrolling by invitation studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies.
- ii. Cortellis™: current development status (Indication (Atopic dermatitis) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)).

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

Foram excluídas as tecnologias constantes no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da dermatite atópica vigente (Portaria Conjunta Saes/Secitcs Nº 34, de 20 de dezembro de 2023), além daquelas recentemente avaliadas pela Conitec para a mesma população.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram identificadas 4 tecnologias para o tratamento de pessoas maiores de dois anos de idade com dermatite atópica (DA) (Quadro 9).

**Quadro 9:** Tratamento de pessoas maiores de dois anos de idade com dermatite atópica

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)
<b>Ruxolitinibe</b>	Inibidor de JAK	Tópica	4	<b>FDA (2021)</b>	<b>CDA: favorável</b>
<b>Tapinarof</b>	Inibidor de interleucinas (IL) 6 e 17A e eotaxina-3	Tópica	3	-	-
<b>Difamilaste</b>	Inibidor de PDE4	Tópica	3	-	-
<b>Roflumilaste</b>	Inibidor de PDE4	Tópica	3	<b>FDA (2024)</b>	-

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

**Legenda:** ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS: Avaliação de tecnologia em saúde; CDA- Canadian’s drug agency; PDE4 - fosfodiesterase 4; JAK - janus quinase; IL – interleucina

Ruxolitinibe é um inibidor da janus quinase 1 e 2 (JAK 1 e 2) de uso tópico. Em outubro de 2021, o FDA aprovou o medicamento para o tratamento de curto prazo e crônico não contínuo da dermatite atópica leve a moderada em

maiores de 12 anos de idade, quando a doença não for controlada com outras terapias tópicas ou quando não elas não forem recomendadas (66-68). Não há registro na EMA e Anvisa. Não há registro nas agências sanitárias europeia e brasileira. A CDA recomenda o uso do medicamento para maiores de 12 anos, cuja doença não é adequadamente controlada com inibidores de calcineurina e corticosteroides tópicos<sup>71</sup>.

Tapinarof tópico 1%, inibidor de interleucinas (IL) 6 e 17A e eotaxina-3, foi avaliado em ensaios de fase 3, cegos, randomizados e controlados por placebo (NCT05032859, NCT05014568) (66). O medicamento está em fase de pré-registro no FDA para maiores de dois anos de idade com dermatite atópica (68-70).

Difamilaste pertence à classe dos inibidores de fosfodiesterase 4 (PDE4) e foi formulado em pomada tópica, para tratamento da dermatite atópica (66, 67). O medicamento foi avaliado no ano de 2023, em ensaio de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e segurança da pomada 1% em crianças, adolescentes e adultos com dermatite atópica leve a moderada (NCT05608343) (66). Em junho de 2022, o medicamento tópico foi lançado no Japão e não possui registro na Anvisa, EMA e FDA até o momento (68-70).

Roflumilaste 0,05% e 0,15% tópico é também inibidor de PDE-4, avaliado em ensaios de fase 3 (NCT04845620, NCT04773587), paralelos, duplos-cegos, controlados por placebo, envolvendo participantes maiores de 2 anos de idade, a fim de avaliar a eficácia e segurança do medicamento (66). O produto não possui registro nas agências sanitárias pesquisadas, Anvisa, EMA e FDA (68-70). O produto não possui registro na Anvisa e EMA; e obteve na FDA, em 2024, para o tratamento de pessoas com dermatite atópica leve a moderada, a partir de 6 anos de idade (68,69,70).

Não havia parecer sobre os referidos medicamentos na agência de avaliação de tecnologias em saúde inglesa, NICE (*National Institute for Clinical Excellence*), para DA até a elaboração e revisão desta seção (71, 72).

## 10. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

No Brasil, o tacrolimo tópico está disponível em duas dosagens (0,3mg/g e 1mg/g) para o tratamento de dermatite atópica refratária a terapias convencionais. O EMA concedeu a autorização de comercialização para o Protopic® (medicamento referência do tacrolimo) em 28 de fevereiro de 2002. No documento de aprovação do Protopic®, a agência informa sobre a existência de duas apresentações tópicas nas dosagens de 0,03mg/g e 0,1mg/g e recomenda o uso da primeira apresentação para crianças acima de 2 anos de idade e da segunda para adolescentes e adultos acima de 16 anos (20). O FDA possui registro aprovado para a utilização de tacrolimo 0,3mg/g e 1 mg/g tópico desde 2000 (73), com indicação de uso semelhante ao EMA e à Anvisa em relação as faixas etárias de utilização das duas concentrações (19).

Na diretriz publicada em agosto de 2004 pelo NICE, o uso de tacrolimo tópico é recomendado como uma opção para o tratamento de segunda linha da dermatite atópica moderada a grave em adultos e crianças com idade  $\geq 2$  anos que não tenham sido controlados por corticosteroides tópicos. Sugere-se que o medicamento seja iniciado apenas por médicos (incluindo clínicos gerais) com especial interesse e experiência em dermatologia, e somente após discussão cuidadosa com o paciente sobre os riscos e benefícios potenciais de todas as opções apropriadas de tratamento de segunda linha (40).

O Scottish Medicine Consortium (SMC) recomenda o uso de tacrolimo tópico para dermatite atópica apenas no National Health Service (NHS) na Escócia considerando prescrições realizadas por médicos com experiência em dermatologia. A razão para recomendação, segundo a agência, seria a possibilidade de oferecer o medicamento como uma opção de tratamento para adultos que são intolerantes ou para crianças e adultos que não respondem aos tratamentos tópicos convencionais. Sugere-se considerar a utilização do tacrolimo antes de iniciar o tratamento oral em casos de falta de demais medicamentos tópicos. Além disso, seu uso deve ser iniciado e supervisionado por dermatologistas da atenção secundária, com experiência no tratamento da dermatite atópica com terapia imunomoduladora. O tratamento é indicado para a prevenção de crises e para o prolongamento dos intervalos sem crises em pacientes que apresentam uma elevada frequência de exacerbações da doença (ou seja, ocorrendo 4 ou mais vezes ao ano) e que tiveram uma resposta inicial a um máximo de seis semanas de tratamento com tacrolimo tópico duas vezes ao dia (lesões eliminadas, quase eliminadas ou ligeiramente afetadas) (74-76).

A European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) possui uma diretriz baseada em consenso, publicada em 2018 (atualização de 2012), que fornece recomendações para o tratamento de dermatite atópica em adultos e crianças. As orientações foram fundamentadas na diretriz nacional baseada em evidências da Alemanha, desenvolvida *pelo* Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) e estão em conformidade com o documento de posicionamento da European Task Force of Atopic Dermatitis (ETFAD). A diretriz da EADV recomenda o uso de tacrolimo tópico 0,3mg/g ou 1mg/g para manutenção a longo prazo da dermatite atópica moderada a grave em crianças e adultos, porém não relaciona a dose com a faixa etária dos pacientes (59).

O Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) também recomenda o uso de tacrolimo 0,3mg/g para crianças e 1mg/g em adultos, considerando seu uso seguro para períodos de até um ano (77).

## 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão sistemática abrangente abordou a eficácia, a qualidade de vida e a segurança do uso de tacrolimo 0,3mg/g e 1mg/g tópico para a dermatite atópica leve, moderada e grave. Foram localizadas apenas 11 publicações

de 10 ECRs, todas com avaliações entre algumas preocupações a alto risco de viés. Apenas um dos estudos não fez uso de escala validada para mensuração dos desfechos de interesse.

Dos 10 ECRs incluídos, oito compararam o tacrolimo com placebo e dois com acetato de hidrocortisona. A certeza geral de evidências foi baixa ou muito baixa para comparação com placebo ou acetato de hidrocortisona 10mg/g em todos os desfechos e para ambas as faixas etárias de interesse. Não foram encontrados estudos que comparassem o tacrolimo com a dexametasona, a outra opção de tratamento tópico disponível no SUS.

No Brasil, o tacrolimo é indicado em bula para pacientes com dermatite tópica leve a grave, entretanto há restrições de idade conforme a dosagem, sendo essas: 0,3mg/g para pacientes  $\geq 2$  anos de idade e 1mg/g para  $\geq 16$  anos de idade. O tacrolimo 0,3mg/g e 1mg/g tópico não está incorporado ao SUS para o tratamento de dermatite atópica. Se disponível, não haveria dificuldade de implementação relacionada à dispensação do medicamento, já que não são necessárias condições especiais de armazenamento e nem necessidade de administração realizada por corpo clínico.

Levando em consideração as limitações apresentadas, as evidências disponíveis apontam que o medicamento tacrolimo é eficaz comparado ao placebo ou ao corticosteroide acetato de hidrocortisona 10mg/g. Em relação aos desfechos de segurança, não foram encontradas diferenças significantes na frequência de eventos adversos entre o tacrolimo e seus comparadores.

A razão de custo-utilidade incremental da incorporação do tacrolimo tópico 0,3 mg/g foi de R\$ 7.573,95 por AVAQ para o tratamento de crianças e adolescentes entre 2 e 15 anos e de R\$ 16.566,54 por AVAQ para a incorporação do tacrolimo tópico 1mg/g (controle) e 0,3 mg/g (controle e manutenção) para o tratamento de adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos. Há uma clara limitação das evidências científicas utilizadas no modelo. Observa-se uma escassez de estudos primários que comparem o medicamento com alternativas farmacológicas disponíveis no SUS para essa população. Nesta avaliação, os dados de quantidade utilizada foram obtidos por meio de respostas de especialistas à um formulário técnico sobre dermatite atópica elabora e compartilhado pelo DGITS. Considerando um limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000/QALY, as simulações da análise de sensibilidade probabilística indicam que em 38,3% das simulações o tacrolimo tópico se mostrou custo-efetivo para o tratamento de crianças e adolescentes entre 2 e 15 anos, enquanto para população de adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos sobe para 39,9%. Para essas populações, respectivamente, a tecnologia foi considerada dominada em 23,4% e 29,4% das simulações.

Os dois cenários considerados para o cálculo do impacto orçamentário variaram em relação à população elegível uma vez que, para o cenário 1, foram utilizados dados obtidos por meio de resposta à formulário sobre dermatite atópica compartilhado pelo DGITS e respondido por especialistas da área e com recorte para população com

dermatite moderada a grave, enquanto para o cenário 2, foram utilizados dados de revisão estruturada da literatura para definição da proporção de pacientes que utilizariam tacrolimo tópico. A variação da população influenciou na diferença do impacto orçamentário que, em cinco anos foi estimado em cerca de R\$ 131,56 milhões no cenário 1 e em R\$ 80,3 milhões no cenário 2. Ressalta-se a dificuldade em relação à disponibilidade de dados primários robustos sobre a utilização do medicamento no país, influenciando na variabilidade observada entre os cenários. No entanto, em ambos os casos, foi utilizada uma participação de mercado estimada a partir de dados de comercialização de medicamentos e considerando características da possível incorporação do tacrolimo, o que pode aproximar o modelo da realidade do SUS.

## 12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 16/2024 esteve aberta durante o período de 15/03/2024 a 24/03/2024 e recebeu dez inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos.

A participante inicia seu relato dizendo ser de Porto Alegre, RS, e não ter nenhum vínculo com a indústria. Ela é mãe de uma paciente com DA. Sua filha, hoje com dez anos de idade, tem a condição de saúde desde os três anos e meio. Segundo a representante, a maior parte das lesões de sua filha se encontra na parte posterior das pernas, principalmente nas dobras, mas também no rosto e nas dobras dos braços.

Ela faz uso constante de pomadas à base de corticoide, intercalando sua aplicação com a do tacrolimo. Além disso, utiliza outro medicamento e já usou imunossupressor.

A adoção do tacrolimo se justifica pelo fato de que não é possível utilizar medicamentos muito agressivos quando as lesões aparecem no rosto ou em regiões de dobra. Assim, a administração do medicamento avaliado visa a manter o tratamento da paciente, de forma a evitar o uso de corticoides. Nesse sentido, mostra-se bastante efetivo, ajudando a manter a integridade da pele, sobretudo nesses locais mais sensíveis.

Quando questionada sobre a idade de sua filha, a representante reafirma que ela tem dez anos de idade. Em seguida, foi perguntado há quanto tempo a paciente usa o tacrolimo. Com respeito a isso, a informante relata que a filha utiliza o medicamento em tela praticamente desde o início do seu quadro clínico. A representante informa que a paciente já utilizou tanto a apresentação de 0,3 mg/g quanto a de 1 mg/g.

Uma outra pergunta realizada refere-se à contribuição do tacrolimo para o incremento da qualidade de vida. A representante, então, fala que a tecnologia em avaliação é de grande importância, dado que sua filha é uma criança em idade escolar. Como a DA pode gerar algumas limitações na socialização, o tacrolimo mostrou-se um facilitador na manutenção de seu cotidiano e da qualidade de vida.

Ao ser perguntada sobre o acesso ao medicamento, a participante diz que ela mesma realiza a compra. Nesse ponto, destaca que o tacrolimo representa um alto custo, pois as embalagens são pequenas e o preço é bem alto. Diante de tal situação, muitas vezes a representante se vê obrigada a abrir mão do seu uso. Soma-se a isso a constatação de que um frasco não chega a durar uma semana em períodos de crise.

A representante foi também inquirida se, após o uso do tacrolimo, ainda ocorre algum tipo de lesão para a qual seja necessário o uso de corticoide e em que critérios se baseia para definir se adotará o corticoide ou o tacrolimo. Seguindo nessa linha, questiona-se por quanto tempo se faz uso da tecnologia avaliada até a remissão da crise e qual o intervalo até a necessidade de voltar a utilizá-lo.

A respondente diz que segue a orientação médica, segundo a qual, em situações de crise severa, deve-se adotar o corticoide e o tacrolimo em dias intercalados durante aproximadamente cinco dias ou até a melhora das lesões. Depois disso, é mantida a aplicação do tacrolimo entre sete e dez dias nas regiões das lesões, a fim de evitar o seu reaparecimento e o uso excessivo de corticoides. Por outro lado, quando o desconforto gerado pelas lesões não é tão grande, mas já há indícios de que pode irromper a crise, a representante administra o tacrolimo por cerca de três ou quatro dias.

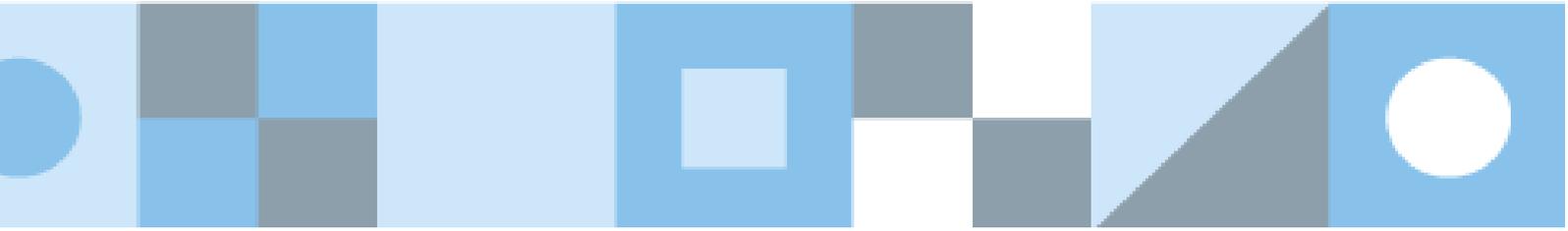
Por fim, foi perguntado sobre o tempo médio mensal de uso da tecnologia avaliada, ou ainda se há muita variação entre os meses. Acerca desse tema, a participante relata que o uso do tacrolimo ocorre, em média, durante dez dias no mês. Segundo ela, em praticamente todos os meses desde o início do ano, tem utilizado o tacrolimo. No entanto, no ano passado, essa frequência diminuiu, dada a menor ocorrência das crises. De todo modo, o custo mensal do uso do medicamento em avaliação fica em torno de R\$ 150.

### 13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Na 131ª Reunião Ordinária da Conitec ocorrida no dia 04 de julho de 2024, o Comitê de Medicamentos requisitou que informações relacionadas à quantidade do medicamento utilizado e o número de pacientes elegíveis fossem revistas pelo grupo elaborador, retirando a apreciação do medicamento da pauta. Após a correção das informações, o Comitê voltou a avaliar a demanda na 134ª Reunião Ordinária da Conitec do dia 03 de outubro de 2024.

69

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



Durante a reunião, foram apresentadas as avaliações econômicas com os novos dados de pacientes elegíveis e utilização de medicamentos. Além disso, os especialistas que participaram da reunião apontaram que o tacrolimo não é usado após falha do corticoide tópico, mas em áreas de muita absorção e risco de efeito colateral com o corticoide, como pescoço, face, dobras e genitálias. A utilização do medicamento é feita tanto de forma reativa, quando existe a lesão, como de forma proativa para evitar o surgimento de lesões e em outras regiões do corpo, evitando a utilização de medicamentos mais complexos. O Comitê deliberou, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do tacrolimo tópico 0,3mg/g ou 1mg/g para o tratamento de pacientes com dermatite atópica. Para essa recomendação, considerou que o medicamento se mostrou eficaz, seguro e custo-efetivo em relação ao placebo e a um corticoide tópico de baixa potência.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

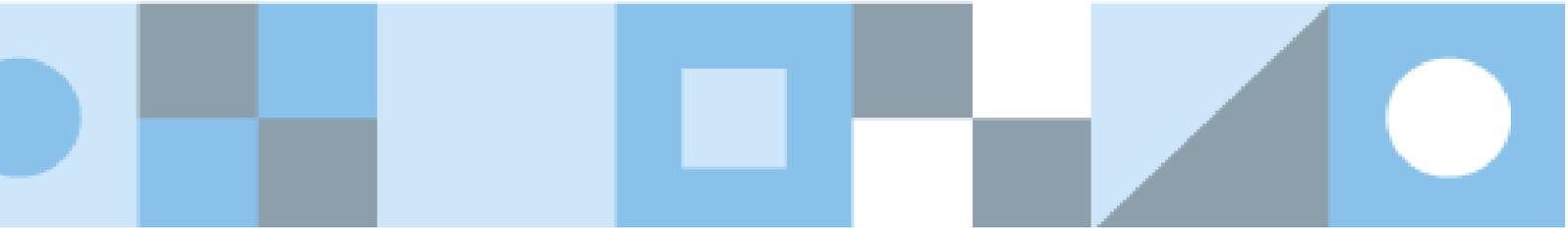
## 14. REFERÊNCIAS

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management. Guidance and guidelines. 2007.
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 Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2021.
3. 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.
4. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):590-8.
5. Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta dermato-venereologica*. 2020;100(12):adv00160-adv.
6. 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.
7. 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. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2021;126(4):417-28.e2.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Mallol 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.
12. Silverberg JI. Atopic dermatitis treatment: Current state of the art and emerging therapies. *Allergy and asthma proceedings*. 2017;38(4):243-9.
13. 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.
14. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico - Industrial da Saúde Secretaria de Ciência, 2023. Portaria conjunta SAES/SECTICS nº34, de 20 de dezembro de 2023 (Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dermatite Atópica). Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2023/portaria-conjunta-saes-sectics-no-34-pcdt-dermatite-atopica.pdf>. Accessed in: 01 de janeiro.
15. 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):157-82.
16. LEO Pharma Ltda, 2023. PROTOPIC® (tacrolimo). Pomada dermatológica 0,03% e 0,1% [Bula do profissional]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=PROTOPIC>. Accessed in: 24 de janeiro.
17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical Guidance: Atopic eczema in children management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years. 2007.
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 2024. Tacrolimo. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351004815200360/?substancia=22634>. Accessed in: 29 de janeiro.

19. Food and Drug Administration (FDA), 2024. Tacrolimus. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=200744>. Accessed in: 29 de janeiro.
20. European Medicines Agency (EMA), 2024. Taccrolimus. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/protopic>. Accessed in: 29 de janeiro.
21. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016;5(1).
22. Schmitt J, Langan S, Williams HC. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;120(6):1389-98.
23. Silverberg JI, Hong HC, Calimlim BM, Lee WJ, Teixeira HD, Collins EB, et al. Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: An Updated Network Meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(10):2247-64.
24. No authors listed. Topical tacrolimus for treatment of atopic dermatitis. *Med Lett Drugs Ther*. 2001;43(1102):33-4.
25. Rahman MF, Nandi AK, Kabir S, Kamal M, Basher MS, Banu LA. Topical Tacrolimus versus Hydrocortisone on Atopic Dermatitis in Paediatric Patients: A Randomized Controlled Trial. *Mymensingh Med J*. 2015;24(3):457-63.
26. Drake L, Prendergast M, Maher R, Breneman D, Korman N, Satoi Y, et al. The impact of tacrolimus ointment on health-related quality of life of adult and pediatric patients with atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;44:S65-72.
27. Thaçi D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, Moss C, Boccaletti V, Cainelli T, et al. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: Results of a randomized, multicentre, comparative study. *British Journal of Dermatology*. 2008;159:1348-56.
28. Paller A, Eichenfield LF, Leung DY, Stewart D, Appell M. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;44:47-57.
29. Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: Part I, efficacy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;44:28-38.
30. Soter NA, Fleischer AB Jr, Webster GF, Monroe E, Lawrence I. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part II, safety. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(1 Suppl):S39-46.
31. Reitamo S, Van Leent EJ, Ho V, Harper J, Ruzicka T, Kalimo K, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002;109(3):539-46.
32. Reitamo S, Harper J, Dboš J, Cambazard F, Bruijnzeel-Koomen C, Valk P, et al. 0.03% Tacrolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis: Results of a randomized double-blind controlled trial. *British Journal of Dermatology*. 2004;150:554-62.
33. Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, Rubins A, Dobozy A. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *The New England Journal of Medicine*. 1997;337:816-21.
34. Schachner LA, Lamerson C, Sheehan MP, Boguniewicz M, Mosser J, Raimer S, et al. Tacrolimus ointment 0.03% is safe and effective for the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in pediatric patients: Results from a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Pediatrics*. 2005;116(3):e334-42.
35. Wollenberg A, Reitamo S, Atzori F, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E, et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy*. 2008;63:742-50.
36. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DYM, Hanifin JM. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1998;102:637-44.
37. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Sterne JAC, 2019. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). Available from: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>. Accessed in: 01 de Janeiro.

38. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
39. 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. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32(6):850-78.
40. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2004. Tacrolimus and pimecrolimus for atopic eczema Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta82/resources/tacrolimus-and-pimecrolimus-for-atopic-eczema-pdf-2294815625413>. Accessed in: 01 de Fevereiro.
41. Rincón-Pérez C, Larenas-Linnemann D, Figueroa-Morales MA, Luna-Pech J, García-Hidalgo L, Macías-Weinmann A, et al. Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica en adolescentes y adultos [Mexican consensus on the diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adolescents and adults]. *Revista alergia Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico:1993)*. 2018;65:s8-s88.
42. Ministry of Health Malaysia, Persatuan Dermatologi Malaysia, Academy of Medicine Malaysia. Clinical Practice Guideline. Management of atopic eczema 2018.
43. Campos ALB, Araújo FM, Santos MALD, Santos AASD, Pires CAA. Impact of atopic dermatitis on the quality of life of pediatric patients and their guardians. *Revista Paulista de Pediatria*. 2017;35:5-10.
44. Currie CJ, Conway P. Evaluation of the Association Between EQ5D Utility and Dermatology Life Quality Index (DLQI) Score in Patients With Psoriasis. *Value in Health*. 2007;10:A470-A1.
45. Ministério da Saúde, Brasil. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. *Revista Brasileira de Linguística Aplicada*. 2014;5:134.
46. União Química Farmacêutica Nacional S/A, 2023. CORTIGEN® (acetato de hidrocortisona). Creme dermatológico 10mg/g [Bula].
47. Laboratório TEUTO Brasileiro S/A. Dexason® (acetato de dexametasona) - creme dermatológico 1mg/g [Bula do Profissional]2022.
48. 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.
49. 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.
50. Ministério da Saúde, Brasil, 2023. Banco de Preços em Saúde (BPS). Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos>. Accessed in: 29 de janeiro.
51. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). 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 2024.
52. 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. *British Journal of Dermatology*. 2023;189:674-84.
53. Barak LJA, Alemi S, Ollech A, Reiss-Huss S, Sah M, Renert-Yuval Y, et al. Treatment with Methotrexate in Infants and Toddlers with Atopic Dermatitis: A Retrospective Multi-Center Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12.
54. Schram ME, Spuls PI, Leeftang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2012;67(1):99-106.
55. Meneguín S, de Souza Matos TD, Pollo CF, Garuzi M, Miot HA, de Oliveira C. Psychometric characteristics of DLQI-BRA and Skindex-16 to measure the impact of dermatological diseases on quality of life in Brazilian patients. *PLoS ONE*. 2021;16(8):e0254882.
56. 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;389:2287-303.

57. Romero Jiménez RM, Herranz Pinto P, Campos Domínguez M, Aceituno Mata S, Bellmunt A, Prades M, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Abrocitinib Compared with Other Systemic Treatments for Severe Atopic Dermatitis in Spain. *Pharmacoecon Open*. 2024;8(2):291-302.
58. EMS S/A. Dicloridrato de hidroxizina - comprimido 25 mg [Bula do profissional]2021.
59. 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.
60. Germed Farmacêutica Ltda, 2022. Ciclosporina. Cápsula mole - 25, 50 ou 100mg [Bula].
61. Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, Bernier C, Guillet G, Lahfa M, et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2018;6:562-9.e3.
62. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2024. Health Data. Epi Visualization.
63. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2020. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>. Accessed in: 29 de janeiro.
64. Ministério da Saúde, Brasil, 2022. Associação fixa de de calcipotriol e dipropionato de betametasona para psoríase vulgar após falha de corticoide tópico isolado. Relatório de Recomendação No 736.
65. Luz GS, Carvalho MDB, Peloso SM, Higarashi IH. Prevalência das doenças diagnosticadas pelo programa de triagem neonatal em Maringá, Paraná, Brasil: 2001-2006 / Prevalence of diseases diagnosed by the Program of Neonatal Screening in Maringá, Paraná, Brazil: 2001-2006. *Rev gaúch enferm*. 2008;9(3):446-53.
66. ClinicalTrials.gov, 2024. Página inicial. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>. Accessed in: 10 de maio.
67. Cortellis™ Clarivate Analytics, 2024. Drug Report. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>. Accessed in: 10 de maio.
68. Food and Drug Administration (FDA), 2024. Página inicial. Available from: [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Accessed in: 10 de maio.
69. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), 2024. Página Inicial. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/>. Accessed in: 10 de maio.
70. European Medicines Agency (EMA), 2024. Página inicial - Medicines. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>. Accessed in: 10 de maio.
71. CDA - *Canadian's drug agency* [Internet]. Acessado em 10 de maio de 2024. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>.
72. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2024. Página inicial. Available from: <https://www.nice.org.uk/>. Accessed in: 10 de maio.
73. Fujisawa, 2000. PROTOPIC® (tacrolimo). Pomada dermatológica 0,03% e 0,1%. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2000/50777lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2000/50777lbl.pdf). Accessed in: 01 de Fevereiro.
74. Scottish Medicines Consortium (SMC), 2010. Tacrolimus 0.03% ointment (Protopic) is accepted for restricted use within NHS Scotland. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tacrolimus-protopic-fullsubmission-60810/>. Accessed in: 01 de Fevereiro.
75. Scottish Medicines Consortium (SMC), 2010. Tacrolimus 0.1% ointment (Protopic) is accepted for restricted use within NHS Scotland. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tacrolimus-protopic-01-ointment-fullsubmission-60910/>. Accessed in: 01 de Fevereiro.
76. Scottish Medicines Consortium (SMC), 2002. REASONS FOR ADVICE. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tacrolimus-ointment-protopic-fullsubmission-1202/>. Accessed in: 01 de Fevereiro.
77. Gobierno de la República, Secretaria de Salud, Secretaria de La Defensa Nacional, Secretaria de Marina, 2014. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA GPC. Tratamiento de la DERMATITIS ATÓPICA. Guía de Referencia Rápida. Available from: <https://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-706-14/RR.pdf>. Accessed in: 01 de Fevereiro.



Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

### Parecer Técnico Científico

### Tacrolimo para o tratamento da dermatite atópica

Relatório preliminar

Setembro de 2024

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação das evidências de tacrolimo tópico (0,3mg/g e 1mg/g) para o tratamento de dermatite atópica, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). 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 colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do tacrolimo para a indicação proposta, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Para a realização desta análise, foi estabelecida a seguinte pergunta de pesquisa (PICO):** o uso de tacrolimo tópico (0,3mg/g e 1mg/g) é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de dermatite atópica em pacientes acima de 2 anos de idade?

**Título/pergunta:** tacrolimo tópico para o tratamento de dermatite atópica.

**População-alvo:** pacientes acima de 2 anos de idade com dermatite de qualquer gravidade.

**Tecnologia:** tacrolimo tópico 0,3mg/g ou 1mg/g.

**Comparador:** placebo ou alternativas disponíveis no Sistema Único de Saúde (acetato de hidrocortisona creme 10mg/g e acetato de dexametasona creme 1mg/g).

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura a partir de buscas nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, Cochrane Library e BVS, realizada em 09 de maio de 2023, a fim de identificar estudos clínicos randomizados (ECRs) que avaliassem melhora clínica, qualidade de vida e segurança do tratamento com tacrolimo tópico 0,3mg/g e 1mg/g em comparação às terapias atualmente disponíveis no SUS para pacientes acima de 2 anos de idade com dermatite atópica. Foram identificados inicialmente 863 registros. Após a exclusão das duplicatas, triagem pela leitura de títulos e resumos e a elegibilidade por texto completo, foram incluídas 11 publicações com resultados de 10 ECRs, todos randomizados, duplo-cegos e multicêntricos. Nenhum ECR avaliou todos os desfechos de interesse.

**Síntese das evidências:** Os estudos foram avaliados quanto ao risco de viés com a ferramenta *Risk of Bias* (RoB 2) e a qualidade geral da evidência foi avaliada utilizando a abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação foi separada por desfechos, faixa etária (considerando a indicação prevista em bula, de acordo com a concentração do medicamento) e tempo de seguimento. Devido à heterogeneidade no relato dos resultados e às diferenças protocolares de alguns estudos, não foi possível agrupar os 10 ECRs em meta-análises. Desta forma, a avaliação por meta-análise foi conduzida quando possível. Dentre os 10 ECRs incluídos, seis incluíram crianças e adolescentes (de 2 a 16 anos), três incluíram adolescentes e adultos (a partir de 13 anos) e um incluiu crianças, adolescentes e adultos (a partir de 2 anos). Cinco estudos acompanharam os participantes por até 6 semanas, três por até 12 semanas e dois por até 52 semanas. A maioria era controlado por placebo (n=8) e apenas dois utilizaram o acetato de hidrocortisona 10mg/g como comparador. A intervenção demonstrou superioridade quando comparado ao placebo ou ao acetato de hidrocortisona para os desfechos de melhora clínica e qualidade de vida para todas as faixas etárias definidas. Em relação aos efeitos indesejáveis da intervenção, houve relatos de eventos adversos gerais e graves para ambas as concentrações de tacrolimo e para todas as faixas etárias definidas. Para todos

78

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

os desfechos analisados, os estudos apresentaram algumas preocupações ou alto risco na avaliação do risco de viés, principalmente por problemas relacionados às etapas de randomização, sigilo de alocação, cegamento e ausência de protocolo. A certeza da evidência foi classificada como baixa ou muito baixa para todos os desfechos.

**Qualidade do conjunto de evidências (GRADE):**

**Tacrolimo 0,03% versus placebo para crianças e adolescentes entre 2 e 15 anos de idade**

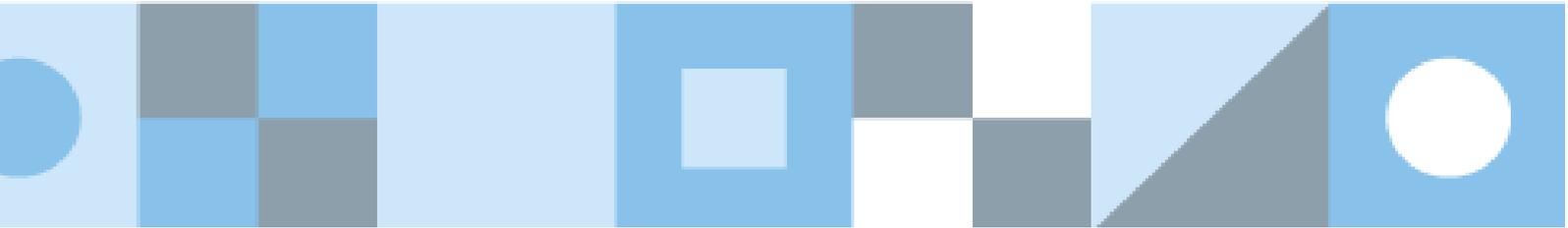
Melhora clínica	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input checked="" type="checkbox"/> Muito baixa
Qualidade de vida	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input checked="" type="checkbox"/> Muito baixa
Eventos adversos gerais	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input checked="" type="checkbox"/> Muito baixa
Eventos adversos graves	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input checked="" 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

**Tacrolimo 0,03% versus hidrocortisona para crianças e adolescentes entre 2 e 15 anos de idade**

Melhora clínica	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Qualidade de vida	Sem evidências disponíveis para o desfecho			
Eventos adversos gerais	Sem evidências disponíveis para o desfecho			
Eventos adversos graves	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input checked="" type="checkbox"/> Muito baixa
Descontinuação por eventos adversos	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input checked="" type="checkbox"/> Muito baixa

**Tacrolimo 0,1% versus placebo para adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos**

Melhora clínica	<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 type="checkbox"/> Baixa	<input checked="" type="checkbox"/> Muito baixa
Eventos adversos gerais	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input checked="" type="checkbox"/> Muito baixa
Eventos adversos graves	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input checked="" type="checkbox"/> Muito baixa
Descontinuação por eventos adversos	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input checked="" type="checkbox"/> Muito baixa



**Tacrolimo 0,03% versus placebo para adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos**

Melhora clínica ( ) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa (X) Muito baixa

Qualidade de vida ( ) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa (X) Muito baixa

Eventos adversos gerais ( ) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa (X) Muito baixa

Eventos adversos graves Sem evidências disponíveis para o desfecho

Descontinuação por eventos adversos ( ) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa (X) Muito baixa

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## 4. CONTEXTO

### 4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, segurança e custo-efetividade do medicamento tópico tacrolimo para o tratamento de dermatite atópica, visando avaliar a possibilidade de sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

### 4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

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 (1). 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 (2-4). A dose e duração do tratamento com ciclosporina deve considerar gravidade do paciente e outras morbidades (5) e, com o intuito de minimizar potenciais eventos adversos, a menor dose para controle efetivo da doença é recomendada (2).

Especificamente para o tratamento tópico, o guia prático de atualização em dermatite atópica, elaborado em conjunto com a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e a Sociedade Brasileira de Pediatria, indica a hidratação com emolientes, umectantes e substâncias oclusivas (6). Para o controle da inflamação, os medicamentos tópicos mais utilizados são os corticosteroides e os inibidores da calcineurina.

Para se definir a utilização dos corticosteroides tópicos, o guia considera: (i) utilizar um corticosteroide de maior potência por um curto período; (ii) para evitar efeito rebote, aqueles de maior potência podem ser seguidos de outro de mais baixa potência; e (iii) utilizar a menor potência que se imagina ser necessária para a região afetada, considerando, também, a idade do paciente. Os inibidores da calcineurina não são fármacos de primeira escolha e, geralmente, são utilizados nos surtos para o controle da inflamação na dermatite atópica (6). 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 (6).

No SUS, os dois corticosteroides tópicos disponíveis (acetato de hidrocortisona e dexametasona) são classificados como de potência leve (6). Não há disponíveis corticosteroides tópicos de potência média, potentes e

superpotentes ou inibidores da calcineurina. Por esse motivo, foram avaliadas a efetividade e a segurança do tacrolimo no tratamento de pacientes com dermatite atópica.

## 5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

### 5.1 Pergunta de pesquisa

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

**Pergunta:** o uso de tacrolimo tópico (0,3mg/g ou 1mg/g) é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de dermatite atópica em pacientes acima de 2 anos de idade?

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

<b>População</b>	Pacientes acima de 2 anos com dermatite atópica de qualquer gravidade
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Tacrolimo tópico 0,3mg/g ou 1mg/g
<b>Comparador</b>	Placebo ou alternativas disponíveis no SUS (acetato de hidrocortisona 10mg/g ou dexametasona creme 1mg/g)
<b>Desfechos (outcomes)</b>	<p><b>Desfechos primários:</b></p> <p>(i) Melhora clínica avaliada por escala validada<sup>1</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EASI - Índice de Área e Gravidade do Eczema</li> <li>• mEASI – Índice de Área e Gravidade do Eczema modificado</li> <li>• SCORAD - Índice de Pontuação de Dermatite Atópica</li> </ul> <p>(ii) Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos gerais</li> </ul> <p><b>Desfechos Secundários:</b></p> <p>(i) Prurido<sup>1</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escala de Avaliação Numérica de Prurido (NRS ou PP-NRS)</li> </ul> <p>(ii) Qualidade de vida<sup>1</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia - DLQI (adultos)</li> <li>• CDLQI (crianças e adolescentes); IDQoL (≤4 anos)</li> </ul> <p>(iii) Resultados de segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Descontinuação por eventos adversos</li> <li>• Eventos adversos graves</li> </ul>
<b>Delineamento de estudo</b>	Ensaio clínico randomizado

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

Fonte: autoria própria.

Notas: 1) quando um estudo relata duas ou mais medidas de eficácia (2 ou mais escalas), selecionamos o instrumento/escala/ferramenta mais alto na hierarquia.

## 5.2 População

### 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 (7). Pode ser caracterizada como dermatite atópica intrínseca, quando não associada à imunoglobulina E (IgE), e 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 (7).

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 (8). Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da dermatite atópica são históricos familiares e mutações no gene da filagrina, localizado no cromossomo 1q21.3 (8). 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 (8, 9).

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 (2, 9).

A dermatite atópica 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 dermatite atópica, incluindo o *Eczema Area and Severity Index* (EASI), o *Scoring of Atopic Dermatitis* (SCORAD), a *Investigator Global Assessment* (10), 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 (7, 11, 12). 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

<b>SCORAD</b>	<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
<b>IGA</b>	<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
<b>POEM</b>	<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
<b>NRS</b>	<i>Numerical Rating Score</i> (Escala de avaliação numérica)	Ferramenta utilizada pelo paciente para relato da intensidade da coceira
<b>DLQI</b>	<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
<b>CDLQI</b>	<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
<b>EQ-5D</b>	EuroQol 5-Dimensions	Instrumento genérico de qualidade de vida que tem sido aplicado a uma ampla gama de condições de saúde e tratamentos
<b>HADS</b>	<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) (13, 14) de dermatite atópica e adaptado de Fishbein et al, 2020 (12) e Simpson et al, 2020 (11).

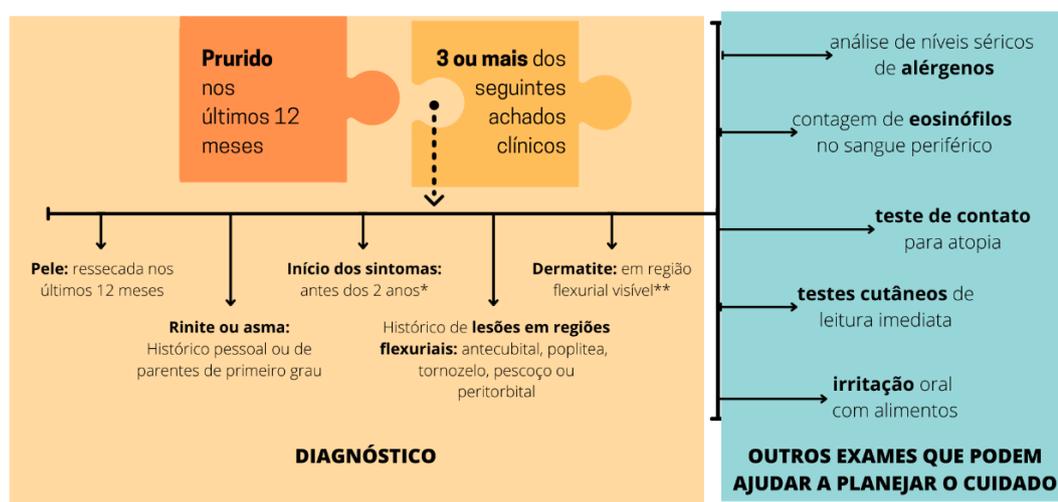
### 5.3 Aspectos epidemiológicos

Diferenças na definição da dermatite atópica tornam heterogêneos os resultados de estudos de incidência e prevalência da doença. Uma revisão sistemática que inclui estudos epidemiológicos sobre dermatite atópica na Europa, Ásia, América do Norte, América do Sul, África e na Austrália, estimou que a prevalência pontual de sintomas de dermatite atópica em crianças e adultos variou entre 1,7% a 32,8% e 1,2% a 9,7%, respectivamente (15). 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) (16). 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 (17).

Em relação à gravidade, entre crianças e adolescentes, foram observadas proporções de dermatite 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 (17). 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 dermatite atópica grave (18, 19). Esses dados, no entanto, provêm de estudos pequenos ou baseados em população hospitalar.

#### 5.4 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 (2, 20). 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 (21). 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 (1). 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 (2, 20). A combinação do diagnóstico clínico com exames laboratoriais para orientar o cuidado do paciente é descrita 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 (22).

## 5.5 Aspectos prognósticos

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 dermatite atópica (2, 8, 9). As estratégias terapêuticas para a prevenção e o tratamento dos sintomas da dermatite atópica 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 (2, 8, 9, 23).

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, e de diminuir a desidratação epidérmica associada ao banho (2, 7). Em pacientes com prurido difuso e não controlado com terapia tópica, ou em casos em que 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) (24).

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. Os inibidores tópicos da calcineurina são geralmente utilizados como agentes de segunda linha para pacientes com resposta inadequada aos corticoides tópicos. As opções sistêmicas variam entre anti-histamínicos e medicamento imunossuppressores – incluindo inibidores de leucotrienos, ciclosporina, azatioprina, micofenolato e metotrexato. Quando um paciente com DA não estiver bem controlado com terapias tópicos e sistêmicas convencionais, é indicada a introdução de terapias com imunobiológicos e inibidores da Janus-quinase (25, 26).

No SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) direcionado para o tratamento da dermatite atópica foi publicado na portaria conjunta SAES/SECTICS nº 34, de 20 de dezembro de 2023 (27). Nesse documento, o tratamento farmacológico indicado para dermatite atópica inclui dois corticosteroides tópicos, dexametasona creme (1mg/g); acetato de hidrocortisona creme (10mg/g – 1%), e a ciclosporina oral como única terapia sistêmica. Os dois medicamentos tópicos disponíveis são classificados como de potência leve (6). Não há disponíveis corticosteroides tópicos de potência média, potentes e superpotentes ou inibidores da calcineurina.

Os corticosteroides tópicos têm efeitos anti-inflamatórios e imunossuppressores, 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 (28). 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) (28). No **Quadro 3**, estão descritos alguns corticosteroides tópicos utilizados na dermatite atópica, de acordo com a sua potência (29):

**Quadro 3.** Potências relativas de corticosteroides tópicos

Classificação	Medicamento	Formulações
<b>Potência muito alta</b>	Dipropionato de betametasona	Pomada
	Propionato de clobetasol	Creme, espuma, pomada
	diacetato de diflorasona	Pomada
	Propionato de halobetasol	Pomada
<b>Alta potência</b>	Amcinonida	Pomada
	dipropionato de betametasona	Creme
	Dipropionato de betametasona	Creme, espuma, pomada, solução
	desoximetasona	Creme, pomada
	Desoximetasona	Gel
	Diacetato de Diflorasona	Creme
	Fluocinonida	Creme, gel, pomada, solução
	Halcinonida	Creme, pomada
	furoato de mometasona	Pomada
<b>Potência média</b>	Acetonido de triancinolona	Creme, pomada
	Valerato de betametasona	Creme, espuma, loção, pomada
	Pivalato de clocortolona	Creme
	Desoximetasona	Creme
	Acetonido de fluocinolona	Creme, pomada
	Flurandrenolida	Creme, pomada
	Propionato de fluticasona	Creme
	Propionato de fluticasona	Pomada
	Furoato de mometasona	Creme
<b>Potência média-baixa</b>	Acetonido de triancinolona	Creme, pomada
	Butirato de hidrocortisona	Creme, pomada, solução
	Probutato de hidrocortisona	Creme
	Valerato de hidrocortisona	Creme, pomada
<b>Baixa potência</b>	Prednicarbato	Creme
	Dipropionato de alclometasona	Creme, pomada
	Desonide	Creme, gel, espuma, pomada
	Acetonido de fluocinolona, solução	Creme, solução
	Dexametasona	Creme
	Hidrocortisona	Creme, loção, pomada, solução
	Acetato de hidrocortisona	Creme, pomada

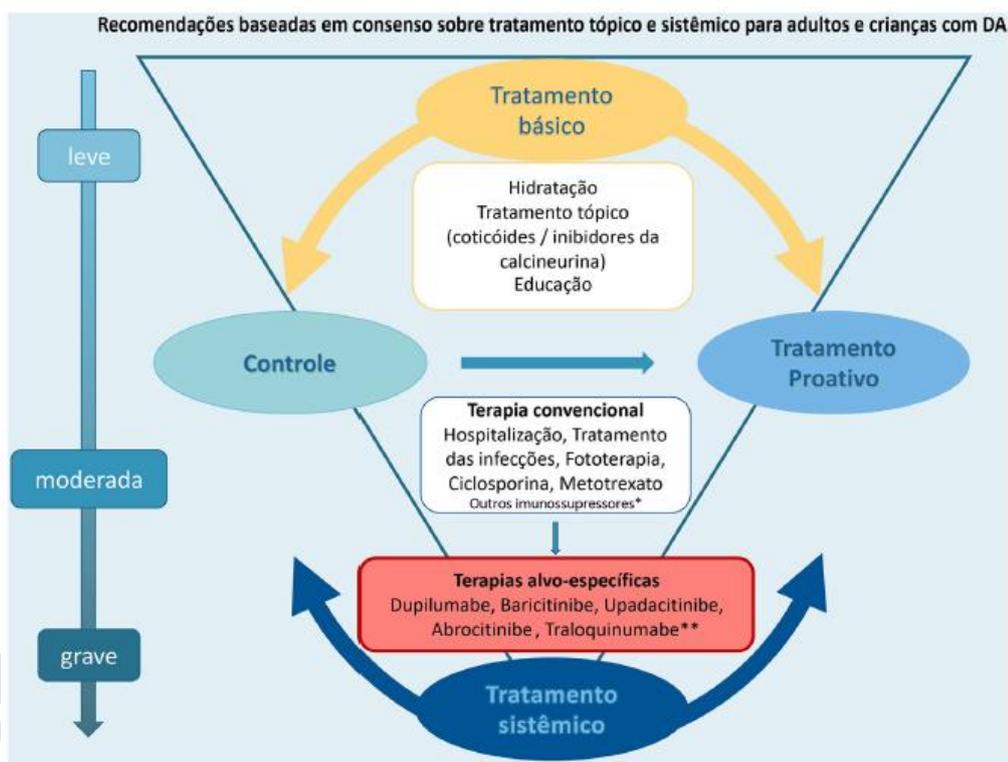
Fonte: adaptado de Eichenfield, 2014 (29).

Os inibidores da calcineurina são, geralmente, utilizados nos surtos para o controle da inflamação na dermatite atópica, sem comprometer a função imunológica do organismo (6). 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 (6).

As opções sistêmicas variam entre anti-histamínicos e medicamento imunossupressores – incluindo inibidores de leucotrienos, ciclosporina, azatioprina, micofenolato e metotrexato (25).

Quando um paciente com dermatite atópica 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) (30). As mudanças na terapia sistêmica devem ser feitas com base em tomadas de decisão e com cumprimento de metas para o tratamento. As recomendações do consenso brasileiro da Sociedade Brasileira de Dermatologia (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 (30).

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

## 5.6 Intervenção

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O tacrolimo é um imunossupressor tóxico, derivado de um fungo chamado *Streptomyces tsukubaensis* (28). Ele se liga e inibe a ação da proteína calcineurina, envolvida na ativação das células T. O principal efeito dos inibidores da calcineurina é inibir a produção de citocinas produzidas pelas células T, que levam à inflamação que produz crises na dermatite atópica (28).

### Aspectos regulatórios

O primeiro registro do tacrolimo de uso tóxico na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é de 2003 (31). Além da apresentação tóxica, há apresentação oral e injetável. O tacrolimo possui também aprovação pelo Food and Drug Administration (FDA) (32) e European Medicines Agency (EMA) (33). A bula prevê que seu uso é indicado para pacientes a partir dos dois anos de idade com dermatite atópica, com resposta ineficaz ao medicamento ou intolerantes aos tratamentos convencionais. Outras informações sobre o tacrolimo estão listadas na **Quadro 4**.

**Quadro 4.** Descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Tacrolimo tóxico 0,3mg/g e 1mg/g
Nomes comerciais	Tacrolimo <sup>1</sup> ; PROTOPIC®, TACROZ® <sup>1</sup> , TARFIC®, ATOBACH®, CROPOC® <sup>1</sup>
Apresentação	Uso adulto e pediátrico acima de 2 anos - Pomada dermatológica de 0,3 mg/g (0,03%) - bisnaga com 10 g. Uso adulto e pediátrico acima de 16 anos - Pomada dermatológica de 0,3mg/g e pomada dermatológica de 1 mg/g (0,1%) - bisnaga com 10 g ou 30 g.
Fabricantes	Multilab Industria e Comercio de Produtos Farmaceuticos LTDA; Germed Farmaceutica LTDA; EMS S/A; Legrand Pharma Indústria Farmacêutica LTDA; LEO PHARMA LTDA; Glenmark Farmacêutica LTDA; LIBBS FARMACÊUTICA LTDA.
Indicação aprovada na Anvisa	Uso adulto e pediátrico (2 anos de idade ou mais) – O tacrolimo é utilizado no tratamento de dermatite atópica em pacientes que não possuem uma boa resposta ou são intolerantes aos tratamentos convencionais. Também pode ser utilizado na manutenção do tratamento de dermatite atópica para prevenção de surtos dos sintomas e para prolongar os intervalos livres de surtos em pacientes que possuem alta frequência de exacerbação da doença (4 ou mais vezes por ano) que tiveram uma resposta inicial a um tratamento máximo de 6 semanas, 2 vezes ao dia, com tacrolimo pomada (lesões que desapareceram, lesões que quase desapareceram ou áreas levemente afetadas).
Indicação proposta	Tratamento da dermatite atópica.
	O tacrolimo tóxico pode ser utilizado por um curto período ou em tratamento intermitente de longa duração. O tratamento deve ser iniciado na primeira aparição de sinais e sintomas. Recomenda-se aplicar uma fina camada nas áreas da pele afetadas ou comumente afetadas. Pode ser utilizado em qualquer parte do corpo, incluindo a face, pescoço e áreas curvas, com exceção das membranas mucosas. No entanto, não deve ser aplicado sob oclusão. Cada região afetada da pele deve ser tratada com tacrolimo até que as lesões tenham desaparecido, quase desaparecido ou as áreas estejam levemente afetadas. Observa-se melhora dentro de uma semana após o início do tratamento. Se nenhum sinal de melhora for verificado após duas semanas de tratamento, outras opções de tratamento devem ser consideradas. Pacientes que estão respondendo a um tratamento de até 6 semanas utilizando tacrolimo duas vezes ao dia são apropriados para a

## Posologia e Forma de Administração

manutenção do tratamento. Após 12 meses de manutenção do tratamento, a necessidade de continuar o tratamento deve ser avaliada.

**Uso pediátrico entre 2 e 15 anos** - O tratamento com o tacrolimo tópico 0,3mg/g deve ser iniciado 2 vezes ao dia por até 3 semanas. Após, a frequência de aplicação deve ser reduzida para uma vez ao dia até o desaparecimento da lesão. Para a manutenção, o tacrolimo pomada 0,3mg/g deve ser aplicado uma vez ao dia, duas vezes por semana nas áreas comumente afetadas pela dermatite atópica para prevenir a progressão da lesão para surtos. Entre as aplicações, deve haver um período de 2-3 dias sem tratamento com o tacrolimo.

**Uso adulto e pediátrico acima de 16 anos** - Duas concentrações (0,3mg/g e 1mg/g) de tacrolimo estão disponíveis para pacientes acima de 16 anos. O tratamento deve ser iniciado com tacrolimo pomada 1mg/g, 2 vezes ao dia e deve continuar até o desaparecimento da lesão. Caso os sintomas reaparecerem, um tratamento com tacrolimo 1mg/g, duas vezes ao dia deve ser reiniciado. Uma tentativa deve ser feita para reduzir a frequência de aplicação ou para utilizar a concentração menor, tacrolimo 0,3mg/g pomada, se as condições clínicas permitirem. A manutenção com o tacrolimo pomada 0,3mg/g ou tacrolimo pomada 1mg/g deve ser realizada pela aplicação uma vez ao dia, duas vezes por semana nas áreas comumente afetadas pela dermatite atópica para prevenir a progressão da lesão para surtos. Entre as aplicações, deve haver um período de 2-3 dias sem tratamento com o tacrolimo. Se um sinal de surto ocorrer, o tratamento duas vezes ao dia deve ser reiniciado.

**Idosos** - Não há estudos conduzidos com idosos, no entanto, essa população de pacientes não demonstrou necessidade de qualquer ajuste de dosagem.

## Contraindicações

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos e pacientes com hipersensibilidade aos macrolídeos em geral, ao tacrolimo ou a qualquer um dos excipientes da formulação.

## Cuidados e precauções

O tacrolimo não deve ser utilizado em pacientes com imunodeficiência congênita ou adquirida ou em pacientes fazendo uso de medicamentos que causem imunossupressão. A exposição da pele a luz do sol deve ser minimizada e o uso de luz ultravioleta (UV) provenientes de um solário, terapia com UVB e UVA em combinação com psoralens (PUVA), deve ser evitada durante o uso de tacrolimo pomada. O tacrolimo tópico não deve ser aplicado em lesões que sejam consideradas como potencialmente malignas ou pré-malignas. Emolientes não devem ser aplicados na mesma área antes de duas horas após a aplicação do tacrolimo. Além disso, não é recomendado seu uso sob oclusão, nos olhos e mucosas. Caso o produto for acidentalmente aplicado nestas áreas, a pomada deve ser totalmente removida e o local deve ser lavado com água.

**Pacientes transplantados** - A exposição sistêmica prolongada a fortes imunossupressores seguida de administração sistêmica de inibidores da calcineurina tem sido associadas com um risco aumentado de desenvolver linfomas e malignidades na pele, isto deve-se a substância ativa tacrolimo, um inibidor da calcineurina. Dessa forma, os pacientes devem ser monitorados e considerar uma possível descontinuação do tratamento.

**Pacientes com insuficiência hepática** - É necessário cuidado devido a metabolização no fígado.

**Gravidez** - O tacrolimo é classificado como categoria C, sendo contraindicado durante a gravidez por conta do potencial de afetar um feto em desenvolvimento.

**Lactação** - Devido ao potencial risco de causar toxicidade reprodutiva após administração sistêmica e ser excretado no leite materno, deve-se decidir pela interrupção da amamentação ou da medicação, levando-se em consideração a

	<p>avaliação do risco/benefício. Quando utilizado, pode ser necessária monitorização clínica e/ou laboratorial do lactente.</p> <p><b>Pacientes com defeitos genéticos</b> - O uso de tacrolimo pomada em pacientes com defeitos genéticos na barreira epidérmica, tais como síndrome de Netherton, ictiose lamelar, eritroderma generalizado ou doença do enxerto versus hospedeiro cutânea, não é recomendado. Estas condições de pele podem aumentar a exposição sistêmica do tacrolimo.</p> <p><b>Pacientes com linfadenopatia</b> - Pacientes transplantados em regime de tratamento com imunossupressores têm alto risco de desenvolver linfomas; portanto, pacientes que recebem tacrolimo e desenvolvem linfadenopatia devem ser monitorados para garantir que esta linfadenopatia não irá se resolver. Linfadenopatia presente no início do tratamento deve ser investigada e mantida sob vigilância. No caso de linfadenopatia persistente, a etiologia desta patologia deve ser investigada. Na ausência de etiologia clara para esta patologia ou na presença de mononucleose infecciosa aguda, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com tacrolimo.</p> <p><b>Pacientes com insuficiência hepática</b> - O tacrolimo é extensivamente metabolizado no fígado e, embora as concentrações séricas sejam baixas nas terapias tópicas, a pomada deve ser utilizada com cuidado em pacientes com insuficiência hepática.</p>
<b>Eventos adversos</b>	<p><b>Reações adversas muito comuns</b> - Queimação e prurido no local de aplicação.</p> <p><b>Reações adversas comuns</b> - Infecção local na pele independentemente da etiologia específica, incluindo, mas não limitada a eczema herpético, foliculite, herpes simples, infecção pelo vírus do herpes, erupção variceliforme de Kaposi; intolerância ao álcool (rubor facial e irritação na pele após o consumo de bebida alcoólica); parestesia e disestesia (hiperestesia e sensação de queimação); prurido; aquecimento, eritema, dor, irritação, parestesia, dermatite e rash no local de aplicação.</p> <p><b>Reações adversas incomuns</b> - Acne.</p> <p><b>Reações com frequência desconhecida</b> - Rosácea, edema no local de aplicação e aumento dos níveis de tacrolimo no sangue.</p>
<b>Patente</b>	Esse medicamento não se encontra sob patente. Já existem genéricos e similares disponíveis.

Fonte: Bula do medicamento (34).

Notas: 1) produtos sem comercialização em 2022.

### 5.7 Preço disponível para a tecnologia

A **Tabela 1** descreve os preços divulgados pela Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) e no Banco de Preços em Saúde (BPS).

**Tabela 1.** Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18% <sup>1</sup>	Preço praticado em compras públicas <sup>2</sup>
Pomada dermatológica de tacrolimo 0,3 mg/g em bisnaga com 10 g	R\$ 52,75	R\$ 64,86
Pomada dermatológica de tacrolimo 0,3 mg/g em bisnaga com 30 g	R\$ 146,34	R\$ 129,36
Pomada dermatológica de tacrolimo 1,0 mg/g em bisnaga	R\$ 53,34	R\$ 79,00

com 10 g		
Pomada dermatológica de tacrolimo 1,0 mg/g em bisnaga com 30 g	R\$ 137,00	R\$ 120,92

Fontes: 1) Tabela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED): média do preço de tacrolimo nas apresentações de produtos indicadas. Acesso em 12/12/2023; 2) Banco de Preços em Saúde: média ponderada dos últimos 18 meses. Data de acesso: 16/03/2024. Acesso ao BPS: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acao-a-informacao/banco-de-precos> em 12/12/2023.

### 5.8 Disponibilidade no SUS

O tacrolimo tópico nas apresentações 0,3mg/g ou 1mg/g não está disponível no SUS (35).

### 5.9 Disponibilidade na Saúde Suplementar

A pomada dermatológica de tacrolimo nas apresentações 0,3mg/g ou 1mg/g não está incluída na Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) (36).

### 5.10 Comparador

Atualmente, não há disponível no SUS qualquer alternativa terapêutica tópica anterior à utilização de medicamentos sistêmicos para pacientes com dermatite atópica que apresentem falhas ou sejam intolerantes à utilização de corticosteroides tópicos. Ressalta-se que a terapia tópica é recomendada para pacientes de qualquer gravidade de dermatite atópica, sendo adjuvante de terapia sistêmicas em casos moderados e graves da doença. Nesse sentido, os comparadores utilizados nesse parecer técnico científico foram o placebo e as alternativas terapêuticas tópicos disponíveis no SUS conforme descrito no PCDT de Dermatite Atópica (27): acetato de hidrocortisona 10mg/g creme ou dexametasona creme 1mg/g.

### 5.11 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 (30, 37, 38), incluindo o consenso brasileiro da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD). Os desfechos e instrumentos principais indicados para serem utilizados em estudos clínicos, são: sinais relatados pelo médico (EASI), sintomas relatados pelo paciente (POEM e PP-NRS) e qualidade de vida em adultos (DLQI), crianças (CDLQI) e lactentes (IDQoL).

Com base em uma discussão cuidadosa com especialistas clínicos e metodologistas, foi elaborada e pré-especificada uma hierarquia dos instrumentos/escalas/ferramentas utilizados para avaliação de desfechos de dermatite atópica. Em outras palavras, quando um estudo relata duas ou mais medidas de eficácia (por exemplo, 2 ou mais escalas), selecionamos o instrumento/escala/ferramenta mais alto na hierarquia. A hierarquização das escalas foi validada por especialistas. Para avaliação da gravidade e extensão da dermatite, a hierarquização das escalas foi validada por especialistas e considerou o EASI (*Eczema Area and Severity Index*) como o principal instrumento e o

SCORAD (*Scoring of Atopic Dermatitis*) como segundo para avaliação de sinais clínicos. Para esta análise, a versão modificada a escala EASI (mEASI) foi considerada similar à sua versão original. Para a avaliação da qualidade de vida, considerou-se as ferramentas DLQI (*Dermatology Life Quality Index*), CDLQI (*Dermatology Life Quality Index ou score*) e IDQoL (*Infants' Dermatitis Quality of Life Index*). Escalas numéricas de avaliação de prurido NRS (*Numerical Rating Score*) e PP- NRS (*Peak Pruritus Numerical Rating Score*) foram priorizadas para avaliação do prurido. Quando um estudo relata duas ou mais medidas de eficácia (2 ou mais escalas), selecionamos o instrumento/escala/ferramenta mais alto na hierarquia, conforme descrito no **Quadro 1**.

### 5.12 Tipos de estudo

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 na literatura sobre o tratamento de dermatite atópica leve, moderada ou grave com tacrolimo tópico.

### 6.1 Termos de busca e base de dados

Com base na pergunta PICO definida, foi realizada uma busca nas bases de dados: MEDLINE (via Pubmed); EMBASE; Cochrane Library e LILACS (via BVS). A busca foi conduzida em 09 de maio de 2023, sem restrições para gravidade da doença, comparadores, desfechos e tipos de estudo. A **Quadro 5** detalha as estratégias de busca utilizadas para identificar as evidências para este PTC e o número de publicações encontradas.

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

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
Pubmed	((("Dermatitis, Atopic"[Mesh] OR (Atopic Dermatitis) 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 "Tacrolimus"[Mesh] OR (Prograf) OR (Prograft) OR (FR-900506) OR (FR 900506) OR (FR900506) OR (Anhydrous Tacrolimus) OR (Tacrolimus, Anhydrous) OR (Tacrolimus Anhydrous) OR (Anhydrous, Tacrolimus) OR (FK-506) OR (FK 506) OR (FK506) AND ("Administration, Topical"[Mesh] OR Drug Administration, Topical) OR (Topical Drug	578

	Administration) OR (Topical Administration) OR (Administrations, Topical) OR (Topical Administrations) OR (Administration, Topical Drug) OR (Administrations, Topical Drug) OR (Drug Administrations, Topical) OR (Topical Drug Administrations)	
Embase	'tacrolimus'/exp OR 'adoport' OR 'advagraf' OR 'astagraf' OR 'astagraf xl' OR 'capexion' OR 'cellmune (tacrolimus)' OR 'cidimus' OR 'conferoport' OR 'crilomus' OR 'dailiport' OR 'dermitopic' OR 'envarsus' OR 'envarsus xr' OR 'fk 506' OR 'fk-506' OR 'fk506' OR 'fr 900506' OR 'fr900506' OR 'fujimycin' OR 'gecrol' OR 'graceptor' OR 'hecoria' OR 'l 679934' OR 'l679934' OR 'mld 987' OR 'mld987' OR 'modigraf' OR 'mr 4' OR 'mr4' OR 'mtd 219' OR 'mtd219' OR 'mustopic oint' OR 'prograf' OR 'prograft' OR 'protopic' OR 'protopic ointment' OR 'protopy' OR 'rtu 007' OR 'rtu007' OR 'tac-lac (drug)' OR 'tacforius' OR 'tacni' OR 'tacro-cell' OR 'tacrocel' OR 'tacrolimus hydrate' OR 'tacrosolv' OR 'takrozem' OR 'talymus' OR 'tsukubaenolide' OR 'tacrolimus' AND 'topical drug administration'/exp AND ('atopic dermatitis'/exp OR atopic) AND eczema OR (coca AND sulzberger AND disease) OR (coca AND sulzberger AND syndrome) OR (dermatitis, AND atopic) OR (eczema AND atopica) OR (eczema AND endogenous) OR (eczema AND infantum) OR (eczema, AND infantile) OR (endogenous AND eczema) OR (infantile AND eczema) OR (neurodermatitis AND constitutionalis) OR (neurodermatitis AND disseminata) OR (neurodermatitis, AND atopic AND constitutional) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	126
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 (("Tacrolimo" OR "Tacrolimus" OR "Anhydrous Tacrolimus" OR "Anhydrous, Tacrolimus" OR "FK 506" OR "FK-506" OR "FK506" OR "FR 900506" OR "FR-900506" OR "FR900506" OR "Prograf" OR "Prograft" OR "Tacrolimus Anhydrous" OR "Tacrolimus, Anhydrous")))	22
Cochrane CENTRAL	#1 MeSH descriptor: [Dermatitis] explode all trees #2 Dermatitides #3 - #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Tacrolimus] explode all trees #5 FR 900506 #6 FR-900506 #7 FR900506 #8 FK 506 #9 FK506 #10 FK-506 #11 Tacrolimus, Anhydrous #12 Anhydrous, Tacrolimus #13 Anhydrous Tacrolimus #14 Tacrolimus Anhydrous #15 Prograft #16 Prograf #17 - #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 #18 MeSH descriptor: [Administration, Topical] explode all trees #19 Drug Administration, Topical #20 Topical Drug Administration #21 Drug Administrations, Topical #22 Topical Drug Administrations #23 Topical Administration #24 Administration, Topical Drug #25 Administrations, Topical #26 Administrations, Topical Drug #27 Topical Administrations #28 - #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	137

## 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 a plataforma Rayyan QCRI® (39), 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.

Para a população, considerou-se pacientes com dermatite atópica de qualquer grau de gravidade e com idade de 2 anos ou mais, assim como descrita na indicação na bula do medicamento. Como comparadores, além dos corticosteroides tópicos disponíveis no SUS, foi considerado o placebo com o intuito de avaliar aqueles pacientes que fizeram o uso dos corticosteroides tópicos de baixa potência (disponíveis no SUS) e não apresentaram melhora clínica. Isso porque o tacrolimo não é um medicamento tópico de primeira escolha.

Para os desfechos, foi realizada consulta à iniciativa *Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials* (COMET) e identificados três estudos publicados que avaliaram desfechos para dermatite atópica (26, 38, 40). Com base em uma discussão cuidadosa com especialistas clínicos e metodologistas, elaboramos e pré-especificamos uma hierarquia dos instrumentos/escalas/ferramentas. A hierarquização das escalas foi validada por especialistas e considerou o EASI - *Eczema Area and Severity Index* como o principal instrumento (assim, como sua versão modificada) e o SCORAD - *Scoring Atopic Dermatitis Index* como segundo para avaliação de sinais clínicos. Para a avaliação da qualidade de vida, considerou-se as ferramentas DLQI: *Dermatology Life Quality Index* (adultos); CDLQI: *Dermatology Life Quality Index ou score* (crianças); IDQoL: *Infants' Dermatitis Quality of Life Index* ( $\leq 4$  anos). No caso de não haver estudos utilizando especificamente as escalas consideradas para a avaliação dos sinais clínicos e da qualidade de vida, foram considerados os desfechos avaliados por outras escalas. Quando um estudo relata duas ou mais medidas de eficácia (2 ou mais escalas), selecionamos o instrumento/escala/ferramenta mais alto na hierarquia, conforme descrito no **Quadro 1**.

Os critérios para a seleção estão indicados a seguir:

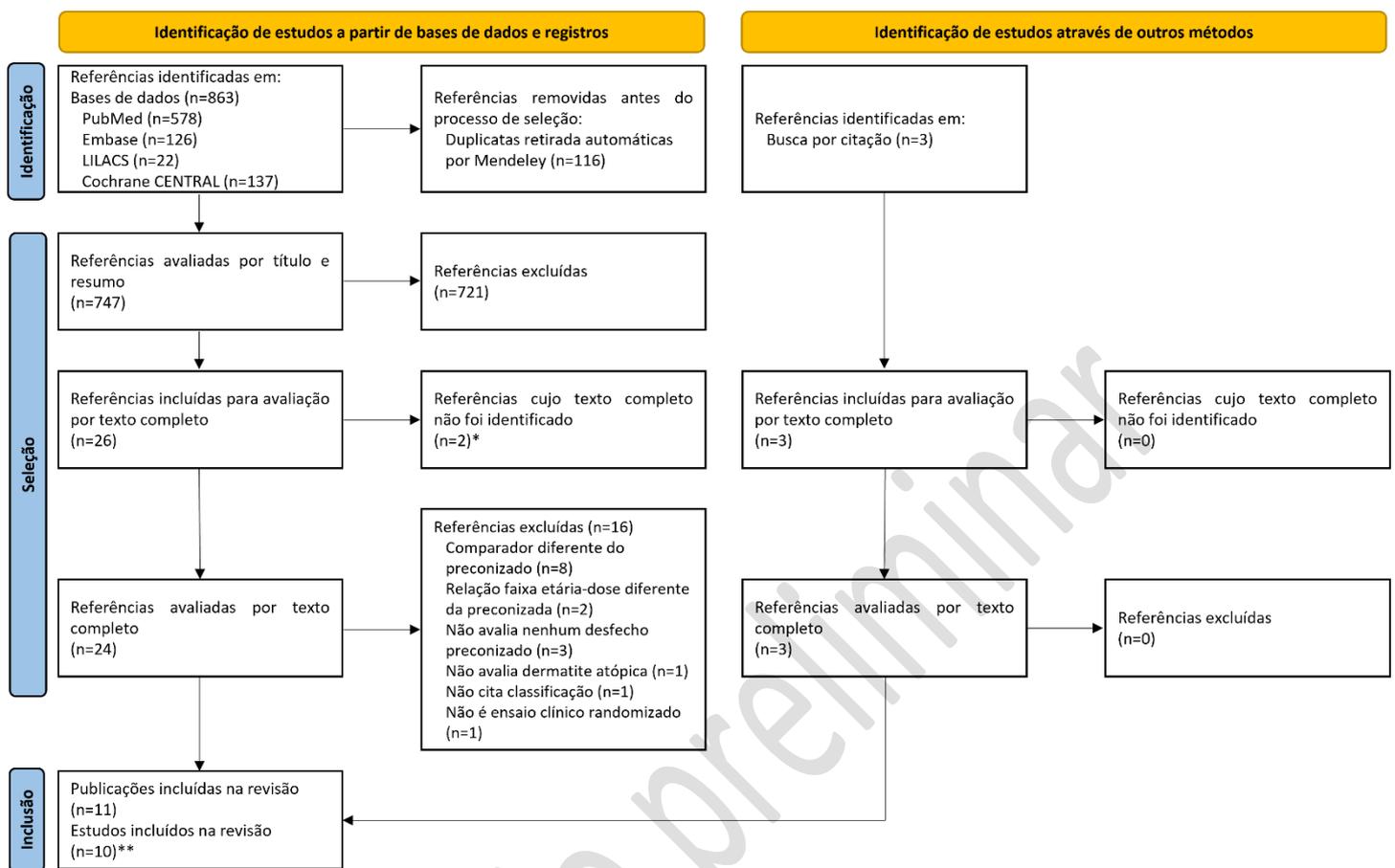
- (a) Tipos de participante: pacientes com idade superior a 2 anos com dermatite atópica leve, moderada ou grave;
- (b) Intervenção: tacrolimo tópico nas doses 0,3mg/g ou 1mg/g;
- (c) Comparador: placebo, acetato de hidrocortisona creme 10mg/g ou dexametasona creme 1mg/g;
- (d) Tipos de estudos: ensaios clínicos randomizados;

(e) Desfechos: melhora clínica, melhora do prurido, qualidade de vida e; segurança (eventos adversos gerais, eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos).

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

- (a) Estudos que fizeram análise do tacrolimo nas apresentações oral ou injetável;
- (b) Estudos que utilizaram doses não aprovadas em bula de acordo com a faixa etária dos pacientes incluídos (tacrolimo 0,3mg/g: pacientes acima de 2 anos de idade; tacrolimo 1mg/g: pacientes acima de 16 anos de idade);
- (c) Estudos que não fizeram análises de dados independentes para diferentes doses ou comparadores, quando pertinente;
- (d) Estudos que faziam análise de um tipo específico de dermatite (ex. dermatite de contato, seborreica, herpetiforme, entre outras), que não tenham a dermatite atópica como agravo de estudo; e
- (e) Publicação que não estavam em inglês, português ou espanhol.

Através das estratégias de buscas definidas, foram identificados 863 registros. Após o processo de exclusão (n=116) e de elegibilidade por título e resumo, 26 referências foram selecionadas para a avaliação por texto completo. O texto completo de duas dessas referências não foi encontrado (41, 42). Foi realizada também uma busca manual por citação, onde foram identificadas 3 referências. Após a leitura completa dos textos, foram incluídas nesta avaliação 11 publicações (43-53) com resultados de 10 ECRs (43-46, 48-53). A **Figura 3** resume os resultados do processo de elegibilidade e na **Quadro 6** estão disponíveis as referências excluídas na elegibilidade por leitura de texto completo e seus motivos de exclusão.



**Figura 3.** Fluxograma da busca e seleção dos estudos incluídos neste Parecer Técnico-Científico (PTC)

\* Topical tacrolimus for treatment of atopic dermatitis. Med Lett Drugs Ther. 2001 Apr 16;43(1102):33-4;

\* Rahman MF, Nandi AK, Kabir S, Kamal M, Basher MS, Banu LA. Topical Tacrolimus versus Hydrocortisone on Atopic Dermatitis in Paediatric Patients: A Randomized Controlled Trial. Mymensingh Med J. julho de 2015;24(3):457-63.

\*\* Ensaios clínicos randomizados.

Fonte: autoria própria.

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

Comparador
Reitamo S, Ortonne JP, Sand C, Cambazard F, Bieber T, Fölster-Holst R, et al. A multicentre, randomized, double-blind, controlled study of long-term treatment with 0.1% tacrolimus ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. Br J Dermatol. junho de 2005;152(6):1282-9.
Neumann E, Amtage D, Bruckner-Tuderman L, Mockenhaupt M. A single-center open-label long-term comparison of tacrolimus ointment and topical corticosteroids for treatment of atopic dermatitis. J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft = J Ger Soc Dermatology JDDG. julho de 2008;6(7):548-53.
Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, Cambazard F, Kalimo K, Friedmann PS, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. março de 2002;109(3):547-55.
Bieber T, Vick K, Fölster-Holst R, Belloni-Fortina A, Städtler G, Worm M, et al. Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0,03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis. Allergy. fevereiro de 2007;62(2):184-9.

Poole CD, Chambers C, Allsopp R, Currie CJ. Quality of life and health-related utility analysis of adults with moderate and severe atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment vs. topical corticosteroids. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> junho de 2010;24(6):674–8.
Mandelin J, Remitz A, Virtanen H, Reitamo S. One-year treatment with 0.1% tacrolimus ointment versus a corticosteroid regimen in adults with moderate to severe atopic dermatitis: A randomized, double-blind, comparative trial. <i>Acta Derm Venereol.</i> março de 2010;90(2):170–4.
Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Nagata T. Efficacy and safety of topical JTE-052, a Janus kinase inhibitor, in Japanese adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase II, multicentre, randomized, vehicle-controlled clinical study. <i>Br J Dermatol.</i> fevereiro de 2018;178(2):424–32.
Kawakami T, Soma Y, Morita E, Koro O, Yamamoto S, Nakamura K, et al. Safe and effective treatment of refractory facial lesions in atopic dermatitis using topical tacrolimus following corticosteroid discontinuation. <i>Dermatology.</i> 2001;203(1):32–7.
<b>Relação faixa etária-dose</b>
Pacor ML, Di Lorenzo G, Martinelli N, Mansueto P, Rini GB, Corrocher R. Comparing tacrolimus ointment and oral cyclosporine in adult patients affected by atopic dermatitis: a randomized study. <i>Clin Exp allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.</i> abril de 2004;34(4):639–45.
Perälä M, Ahola M, Mikkola T, Pelkonen AS, Remitz A, Mäkelä MJ. Young children with moderate-to-severe atopic dermatitis can be treated safely and effectively with either topical tacrolimus or mild corticosteroids. <i>Acta Paediatr.</i> março de 2020;109(3):550–6.
<b>Desfechos</b>
Wollenberg A, Sidhu MK, Odeyemi I, Dorsch B, Koehne-Volland R, Schaff M, et al. Economic evaluation of maintenance treatment with tacrolimus 0.1% ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. <i>Br J Dermatol [Internet].</i> 2008;159(6 CC-Skin):1322-1330. Available at: <a href="https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00667002/full">https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00667002/full</a>
Thaci D, Chambers C, Sidhu M, Dorsch B, Ehlken B, Fuchs S. Twice-weekly treatment with tacrolimus 0,03% ointment in children with atopic dermatitis: clinical efficacy and economic impact over 12 months. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> setembro de 2010;24(9):1040–6.
Breneman D, Fleischer ABJ, Abramovits W, Zeichner J, Gold MH, Kirsner RS, et al. Intermittent therapy for flare prevention and long-term disease control in stabilized atopic dermatitis: a randomized comparison of 3-times-weekly applications of tacrolimus ointment versus vehicle. <i>J Am Acad Dermatol.</i> junho de 2008;58(6):990–9.
<b>Não avalia dermatite atópica</b>
Kim TW, Mun JH, Jwa SW, Song M, Kim HS, Ko HC, et al. Proactive treatment of adult facial seborrheic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment: randomized, double-blind, vehicle-controlled, multi-centre trial. <i>Acta Derm Venereol [Internet].</i> 2013;93(5 CC-Skin):557-561. Available at: <a href="https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00917986/full">https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00917986/full</a>
<b>Classificação</b>
Ucak H, Demir B, Cicek D, Dertlioglu SB, Akkurt ZM, Ucmak D, et al. Efficacy of topical tacrolimus for the treatment of persistent pruritus ani in patients with atopic dermatitis. <i>J Dermatolog Treat.</i> dezembro de 2013;24(6):454–7.
<b>Não é ensaio clínico randomizado</b>
Sugiura H, Uehara M, Hoshino N, Yamaji A. Long-term efficacy of tacrolimus ointment for recalcitrant facial erythema resistant to topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis. Vol. 136, <i>Archives of dermatology.</i> United States; 2000. p. 1062–3.

### 6.3 Caracterização dos estudos incluídos

Através de uma busca abrangente da literatura científica, foram identificadas 11 publicações (43-53) com resultados de 10 ECRs (43-46, 48-53) que atendiam integralmente aos critérios de inclusão deste PTC. Todos os estudos incluídos eram randomizados, duplo-cegos e multicêntricos. A maioria era controlado por placebo (n=8) (43-46, 50-53) e apenas dois (48, 49) utilizaram o acetato de hidrocortisona 10mg/g como comparador. Observou-se maior número de interrupções do tratamento nos grupos placebo e acetato de hidrocortisona 10mg/g em todos os estudos, levando em consideração a soma de todas as causas, em comparação ao grupo tacrolimo.

Os estudos Hanifin, 2001 (46) e Soter, 2001 (47) referem-se a publicações de um mesmo estudo que realizou uma análise conjunta de dois estudos duplo-cegos, randomizados, controlados e multicêntricos - não foram relatados os estudos utilizados na análise. Embora apenas pacientes com pelo menos 16 anos fossem elegíveis, um paciente de 15 anos foi incluído.

A maioria dos estudos incluiu pacientes com dermatite atópica de gravidade moderada a grave (n=7) e apenas três estudos incluíram também pacientes com dermatite atópica de gravidade leve. Dentre os 10 ECRs (43-46, 48-53) incluídos, seis incluíram crianças e adolescentes (de 2 a 16 anos), três incluíram adolescentes e adultos (a partir de 13 anos) e um incluiu crianças, adolescentes e adultos (a partir de 2 anos). Em relação ao tempo de seguimento desses pacientes, cinco estudos acompanharam os participantes por até 6 semanas, três por até 12 semanas e dois por até 52 semanas.

Durante a seleção dos estudos, considerou-se apenas os ECRs que se enquadrassem na classificação de idade e dosagens preconizadas em bulas brasileira, sendo elas: tacrolimo 0,3mg/g para pacientes acima de dois anos de idade e tacrolimo 1mg/g para acima de 16 anos de idade.

Os estudos Thaçi, 2008 (44) e Wollenberg, 2008 (52) utilizaram um delineamento referente a um período *open-label* (mínimo de 8 dias e máximo de 6 semanas) seguido de um período de controle da doença, randomizado, duplo-cego, com acompanhamento de 52 semanas. Se um paciente apresentasse uma exacerbação da doença durante o período de controle da doença (pontuação da Avaliação Global do Investigador [IGA; do inglês, *Investigator Global Assessment*] >2), o tratamento randomizado era interrompido para aplicação de tacrolimo tópico por 1 a 6 semanas, até que a crise desaparecesse antes de retornar ao tratamento original. Em função da possibilidade de utilização da intervenção em ambos os braços (tacrolimo e placebo), esses estudos não foram incluídos em análises de dados comparativas.

Apesar do desfecho de prurido ter sido considerado, não foram encontrados estudos que o avaliassem para dermatite atópica de qualquer gravidade em pacientes acima de 2 anos de idade, utilizando-se da intervenção tacrolimo tópico (0,3mg/g ou 1mg/g) com os comparadores mencionados na PICO.

No **Quadro 7** são apresentadas as principais características dos estudos incluídos.

**Quadro 7.** Características dos estudos incluídos

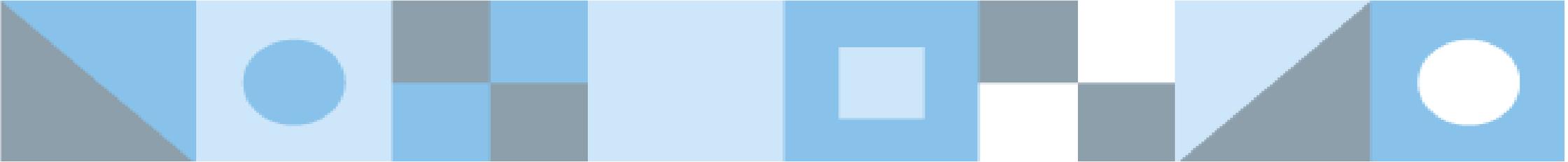
Autor, ano	Desenho	Critério diagnóstico	População	Medicamentos permitidos durante o estudo	Critérios de exclusão	Tempo de tratamento	Tempo de seguimento	Tacrolimo		Comparador	
								N randomizado, idade, sexo	Dose, período	N randomizado, idade, sexo	Medicamento, dose, período
<b>Boguniewicz, 1998 (53)</b>	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado, multicêntrico	Hanifin & Rajka	Crianças e adolescentes (7-16 anos) com dermatite atópica moderada à grave	Emolientes não medicamentosos em áreas não tratadas	Utilização de medicamentos anti-infecciosos, gravidez, idade fértil sem uso de contracepção	22 dias	5.14 semanas	n=43, idade média (DP): 10.1 anos±2,2 18 homens e 25 mulheres	0,3mg/g de tacrolimo tópico (máximo de 10g por aplicação), 2 vezes ao dia	n=44, idade média (DP): 10.4±2,2 anos 18 homens e 26 mulheres	Placebo, 2 vezes ao dia
<b>Drake, 2001 (43)</b>	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado, multicêntrico <sup>a</sup>	Hanifin & Rajka	Crianças, adolescentes e adultos (acima de 2 anos) com dermatite atópica moderada à grave	Não especificado	Não especificado	Até 12 semanas ou até 1 semana após as áreas definidas para tratamento terem sido completamente restabelecidas	12 semanas	- Tacrolimo 0,3mg/g: n=282  - Tacrolimo 1mg/g: n=177 <b>Média de idade</b> Grupo 1 (2 a 4 anos): 3 anos Adolescentes: 9 anos Grupo 2 (5 a 15 anos): 3 anos Adolescentes: 9 anos Grupo 2 (5 a 15 anos):	- 0,3mg/g de tacrolimo tópico - 1mg/g tacrolimo tópico	n=255 <b>Média de idade</b> Grupo 1 (2 a 4 anos): 3 anos Adolescentes: 9 anos Grupo 2 (5 a 15 anos): 3 anos Grupo 3 (acima de 16 anos): 39 anos	Placebo, 2 vezes ao dia

								Grupo 3 (acima de 16 anos): 39 anos			
<b>Motivos de interrupção do estudo:</b> não é descrito no estudo											
<b>Hanifin, 2001 (46)</b>	Estudo duplo- cego, randomizado, controlado, multicêntrico <sup>b</sup>	Hanifin & Rajka	Adolescentes e adultos (15- 79 anos) com dermatite atópica moderada à grave <sup>c</sup>	Não especificado	Outras doenças graves de pele, pigmentação ou cicatrizes extensas nas áreas afetadas, dermatite atópica cl clinicamente infectada, qualquer doença sistêmica que contraindique o uso de tacrolimo tópico, qualquer condição crônica não bem controlada, gravidez ou lactação	Até 12 semanas ou até 1 semana após as áreas definidas para tratamento terem sido completamente restabelecidas	12 semanas	- <b>Tacrolimo 0,3mg/g:</b> n=211, idade média (DP): 37,9±13,8 anos 94 homens e 116 mulheres  - <b>Tacrolimo 1mg/g:</b> n=209, idade média (DP): 39,3±14,5 anos 85 homens e 124 mulheres	- 0,3mg/g de tacrolimo tópico, 2 vezes ao dia  - 1mg/g tacrolimo tópico, 2 vezes ao dia	n=212, idade média (DP): 38,5±14,0 95 homens e 117 mulheres	Placebo, 2 vezes ao dia
<b>Motivos de interrupção do estudo:</b> 61 pacientes interromperam o tratamento no grupo tacrolimo 0,3mg/g: 13 por eventos adversos, 26 devido à falta de eficácia e 22 por motivos administrativos; 52 pacientes interromperam o tratamento no grupo tacrolimo 1mg/g: 11 por eventos adversos, 18 devido à falta de eficácia e 23 por motivos administrativos; 145 pacientes interromperam o tratamento no grupo placebo: 26 por eventos adversos, 95 devido à falta de eficácia e 24 por motivos administrativos											
<b>Paller, 2001 (45)</b>	Estudo duplo- cego, randomizado, controlado, multicêntrico <sup>d</sup>	Hanifin & Rajka	Crianças e adolescentes (2-15 anos) com dermatite atópica moderada à grave	Não especificado	Outras doenças graves de pele, pigmentação ou cicatrizes extensas nas áreas afetadas, dermatite atópica cl clinicamente infectada, qualquer	Até 12 semanas ou até 1 semana após as áreas definidas para tratamento terem sido completamente restabelecidas	12 semanas	n=117 Idade 2 a 6 anos - n(%): 74; 63,2% 7 a 15 anos - n(%): 43 (36,8%)	0,3mg/g de tacrolimo tópico, 2 vezes ao dia	n=116 Idade 2 a 6 anos - n(%): 72 (62,1%) 7 a 15 anos - n(%): 44 (37,9%)	Placebo, 2 vezes ao dia

					doença sistêmica que contraindique o uso de tacrolimo tópico, qualquer condição crônica não bem controlada, gravidez ou lactação			55 homens e 62 mulheres		53 homens e 63 mulheres	
<b>Motivos de interrupção do estudo:</b> 23 pacientes interromperam o tratamento prematuramente no grupo tacrolimo: seis por eventos adversos, quatro devido à falta de eficácia e 13 por motivos administrativos; 65 pacientes interromperam o tratamento prematuramente no grupo placebo: nove por eventos adversos, 46 devido à falta de eficácia e 10 por motivos administrativos											
<b>Reitamo, 2002 (48)</b>	Estudo duplo-cego, randomizado, multicêntrico	Hanifin & Rajka	Crianças e adolescentes (2-15 anos) com dermatite atópica moderada à grave	Corticosteroides inalados ou intranasais (limitados a 1mg/dia), óleo de banho e emolientes não medicamentosos	Doença cutânea grave que necessitasse de tratamento, história de eczema herpético	3 semanas	5 semanas	n=189, idade média (DP): 7,6 anos±4,4 76 homens e 113 mulheres	- 0,3mg/g de tacrolimo tópico, 2 vezes ao dia	n=185, idade média (DP): 7,2 anos±4,0 95 homens e 90 mulheres	Acetato de hidrocortisona 1%, 2 vezes ao dia
<b>Motivos de interrupção do estudo:</b> 21 pacientes interromperam o tratamento no grupo tacrolimo: três por eventos adversos, três devido à falta de eficácia, dois por retirada do consentimento, sete por utilização de terapias proibidas e seis por motivos administrativos; 20 pacientes interromperam o tratamento no grupo acetato de hidrocortisona: quatro por eventos adversos, sete devido à falta de eficácia, um por retirada do consentimento, três por utilização de terapias proibidas e cinco por motivos administrativos											
<b>Reitamo, 2004 (49)</b>	Estudo duplo-cego, randomizado, multicêntrico	Hanifin & Rajka	Crianças e adolescentes (2-15 anos) com dermatite atópica moderada à grave	Corticosteroides inalados ou intranasais (limitados a 1mg/dia), óleo de banho e emolientes não medicamentosos	Não especificado	3 semanas	5 semanas	- <b>Tacrolimo 0,3mg/g, 1 vez ao dia:</b> n=207, idade média (DP): 6,7±3,9 anos 100 homens e 107 mulheres  - <b>Tacrolimo 0,3mg/g, 2 vezes ao dia:</b> n=210, idade média (DP): 6,9±4,2 anos	- 0,3mg/g de tacrolimo tópico, 1 vez ao dia - 0,3mg/g de tacrolimo tópico, 2 vezes ao dia	n=207, idade média (DP): 7,2±4,1 anos 107 homens e 100 mulheres	Acetato de hidrocortisona 1%, 2 vezes ao dia

								95 homens e 115 mulheres			
<b>Motivos de interrupção do estudo:</b> 26 pacientes interromperam o tratamento no grupo tacrolimo 1 vez ao dia: três por eventos adversos, oito devido à falta de eficácia, seis por retirada do consentimento, cinco por utilização de terapias proibidas e quatro por outros motivos; 21 pacientes interromperam o tratamento no grupo tacrolimo 2 vezes ao dia: oito por eventos adversos, quatro devido à falta de eficácia, quatro por retirada do consentimento, um por utilização de terapias proibidas e quatro por outros motivos; 41 pacientes interromperam o tratamento no grupo acetato de hidrocortisona: seis por eventos adversos, 17 devido à falta de eficácia, 11 por retirada do consentimento, um por utilização de terapias proibidas e seis por outros motivos											
<b>Ruzicka, 1997 (50)</b>	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado, multicêntrico	Não especificado	Adolescentes e adultos (13-60 anos) com dermatite atópica moderada à grave	Emolientes ou óleo de banho	Ter recebido qualquer terapia para dermatite atópica, exceto emolientes ou anti-histamínicos, dentro de três semanas antes do início da fase de <i>washout</i>	3 semanas	3 semanas	n=54, idade média (DP): 30±12 anos 26 homens e 28 mulheres	0,3mg/g de tacrolimo tópico, 2 vezes ao dia	n=54, idade média (DP): 29±11 anos 26 homens e 28 mulheres	Placebo, 2 vezes ao dia
<b>Motivos de interrupção do estudo:</b> Sete pacientes interromperam o tratamento no grupo tacrolimo: um por eventos adversos, dois por utilização de terapias proibidas e quatro por outros motivos; 21 pacientes interromperam o tratamento no grupo placebo: cinco por eventos adversos, 13 por utilização de terapias proibidas e três por outros motivos											
<b>Schachner, 2005 (51)</b>	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado, multicêntrico	Hanifin & Rajka	Crianças e adolescentes (2-15 anos) com dermatite atópica leve a moderada	Corticosteroides intranasais ou inalados, protetor solar, emolientes não medicamentosos em áreas não tratadas	Doença de pele (diferente da dermatite atópica) na área a ser tratada, dermatite atópica clinicamente infectada, hipersensibilidade conhecida aos macrolídeos ou a qualquer um dos excipientes da pomada, uso prévio de tacrolimo tópico para dermatite atópica,	6 semanas	6 semanas	n=158, idade média (DP): 6,7±4,0 47 homens e 53 mulheres	0,3mg/g de tacrolimo tópico, 2 vezes ao dia	n=159, idade média (DP): 7±4,1 47 homens e 53 mulheres	Placebo, 2 vezes ao dia

					gravidez ou lactação						
<b>Motivos de interrupção do estudo:</b> 29 pacientes interromperam o tratamento prematuramente no grupo tacrolimo: 10 por perda de acompanhamento, sete por eventos adversos, quatro devido à falta de eficácia e oito por outros motivos; 61 pacientes interromperam o tratamento prematuramente no grupo placebo: 14 por perda de acompanhamento, 12 por eventos adversos, 20 devido à falta de eficácia e 15 por outros motivos											
<b>Thaçi, 2008 (44)</b>	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado, multicêntrico	Hanifin & Rajka	Crianças e adolescentes (2-15 anos) com dermatite atópica leve a grave	Tacrolimo tópico 0,3mg/g, anti-histamínicos sistêmicos, antagonistas de leucotrienos, antibióticos (incluindo tópicos), corticosteroides intranasais e/ou inalados, óleos de banho e emolientes não medicamentosos	Não especificado	- <i>Open-label:</i> até 6 semanas - Controle da doença: 52 semanas <sup>e</sup>	52 semanas	n=125, idade média (DP): 6,9±3,9 57 homens e 68 mulheres	0,3mg/g de tacrolimo tópico, 1 vez ao dia, 2 vezes por semana	n=125, idade média (DP): 7±4,1 62 homens e 63 mulheres	Placebo, 1 vez ao dia, 2 vezes por semana
<b>Motivos de interrupção do estudo:</b> 30 pacientes interromperam o tratamento no grupo tacrolimo: sete por retirada do consentimento, dois por não conformidade, quatro por perda de seguimento, nove por IGA >2 na avaliação da semana 6 da exacerbação da doença, cinco devido à falta de eficácia, dois por eventos adversos e um por outros motivos; 43 pacientes interromperam o tratamento no grupo placebo: 13 por retirada do consentimento, quatro por não conformidade, sete por perda de seguimento, seis por IGA >2 na avaliação da semana 6 da exacerbação da doença, oito devido à falta de eficácia e cinco por outros motivos											
<b>Wollenberg, 2008 (52)</b>	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado, multicêntrico	Hanifin & Rajka	Adolescentes e adultos (acima de 16 anos) com dermatite atópica leve a grave	Tacrolimo tópico 1mg/g, anti-histamínicos sistêmicos, antagonistas de leucotrienos, antibióticos (incluindo tópicos), corticosteroides intranasais e/ou inalados, óleos de banho e	Não especificado	- <i>Open-label:</i> até 6 semanas - Controle da doença: 52 semanas <sup>e</sup>	52 semanas	n=116, idade média (DP): 31±12 anos 49 homens e 67 mulheres	1mg/g de tacrolimo tópico, 1 vez ao dia, 2 vezes por semana	n=108, idade média (DP): 31,8±11,7 anos 39 homens e 69 mulheres	Placebo, 1 vez ao dia, 2 vezes por semana



				emolientes não medicamentosos								
<b>Motivos de interrupção do estudo:</b> 35 pacientes interromperam o tratamento no grupo tacrolimo e 53 no grupo placebo												

a. As avaliações de qualidade de vida foram realizadas durante três estudos de fase 3; b. Referente à análise conjunta de dois estudos; c. Apenas um paciente com 15 anos de idade foi incluído no estudo; d. O estudo compreende três fases; e. O estudo consistiu em um período *open-label* (mínimo 8 dias e máximo 6 semanas), seguido por um período de controle da doença (52 semanas) quando atingida uma pontuação da Avaliação Global do Investigador (IGA; do inglês, *Investigator Global Assessment*)  $\leq 2$ ; Pacientes em exacerbação da doença eram retirados do estudo para tratamento e depois randomizados novamente. DP: desvio padrão.

Relatório preliminar

Foram considerados os desfechos de interesse: EASI, mEASI ou SCORAD para melhora clínica; NRS e PP-NRS para o prurido e DLQI e CDLQI para qualidade de vida. Os desfechos de segurança foram avaliados por meio da verificação de eventos adversos gerais, eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos.

Dentre os estudos incluídos neste PTC, oito realizaram avaliação do desfecho de melhora clínica, utilizando uma escala validada, EASI ou mEASI, sendo que cinco estudos utilizaram EASI (45, 46, 50-52) e três utilizaram mEASI (48, 49, 53). Para avaliação do desfecho de melhora clínica, o estudo Ruzicka, 1997 (50) utilizou a Score 1, que analisa a extensão e gravidade da dermatite atópica através de pontuações individuais de 0 a 3 para as características de eritema, edema, prurido, exsudação ou formação de crostas, escoriação e liquenificação da pele. Devido às semelhanças com as escalas EASI e mEASI em relação ao formato de avaliação da dermatite, o Score 1 também foi utilizado para análise de melhora clínica. Em todos os estudos, as avaliações das escalas de melhora clínica foram realizadas pelo investigador de cada estudo.

Apenas três estudos realizaram a avaliação para o desfecho de qualidade utilizando as escalas DLQI ou CDLQI. A avaliação das escalas foi realizada pelos pacientes incluídos nos estudos.

Nem todos os estudos relataram os desfechos de segurança, eventos adversos ou descontinuação por eventos adversos. Dentre os 10 ECRs (43-46, 48-53) incluídos, quatro relataram eventos adversos gerais, cinco relataram eventos adversos graves e seis relataram descontinuação por eventos adversos.

O **Quadro 8** apresenta os desfechos de interesse avaliados nos estudos incluídos.

**Quadro 8.** Desfechos de interesse avaliados nos estudos incluídos

Autor, ano	Melhora clínica (ferramenta)		Qualidade de vida (ferramenta)		Desfechos		
	Investigador*	Paciente*	Investigador*	Paciente*	Eventos adversos gerais	Eventos adversos graves	Descontinuação por eventos adversos
<b>Boguniewicz, 1998 (53)</b>	mEASI (semana 5.14)	Não	Não	Não	Não	Não	Não
<b>Drake, 2001 (43)</b>	Não	Não	Não	CDLQI e DLQI (semana 12)	Não	Não	Não
<b>Hanifin, 2001 (46)</b>	EASI (semana 12)	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
<b>Paller, 2001 (45)</b>	EASI (semana 12)	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
<b>Reitamo, 2002 (48)</b>	mEASI (semana 3)	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim
<b>Reitamo, 2004 (49)</b>	mEASI (semana 3)	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim
<b>Ruzicka, 1997 (50)</b>	Score 1 (semana 3)	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim
<b>Schachner, 2005 (51)</b>	mEASI (semana 6)	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim
<b>Thaçi, 2008 (44)</b>	Não	Não	Não	CDLQI (semana 52)	Sim	Sim	Não
<b>Wollenberg, 2008 (52)</b>	Não	Não	Não	DLQI (semana 52)	Sim	Sim	Não

\*Avaliador; EASI: Eczema Area and Severity Index; mEASI: modified Eczema Area and Severity Index; DLQI, Dermatology Life Quality Index; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index.

## 6.4 Extração e análise de dados

A extração de dados foi realizada em uma planilha Excel® por dois revisores e de forma independente. Foram extraídas informações bibliográficas do estudo, fontes de financiamento, tipo de estudo, características dos pacientes, características da intervenção e do comparador e resultados dos desfechos. A extração de dados de desfecho seguiu a mesma hierarquização estabelecida na escolha dos desfechos.

Para mais de uma publicação referente ao mesmo estudo, após a coleta de dados, a análise foi conduzida considerando as publicações como um estudo único. Em casos de estudos que analisassem de forma separada diferentes regiões do corpo do mesmo grupo de pacientes, optou-se por extrair e analisar dados referentes ao tratamento em áreas mais sensíveis à intervenção (face e pescoço) de forma a evitar a dupla-contagem de pacientes. Para estudos que não relataram os dados em formato de tabela, narrativo ou qualquer outro formato numérico e disponibilizaram apenas os valores em figuras, foi utilizado o programa WebPlotDigitizer versão 4.6 (<https://apps.automeris.io/wpd/>) para realizar a extração.

Em concordância com a indicação de uso prevista pela agência regulatória brasileira (Anvisa) e associada as doses aprovadas no país, as populações foram agrupadas de forma a permitir análise de dados para dois grupos de pacientes: crianças e adolescentes entre 2 e 15 anos e adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos. Alguns estudos incluídos utilizaram doses de tacrolimo tópico não aprovadas em bula de acordo com a faixa etária dos pacientes. Nesses casos, o braço do estudo correspondente não foi considerado nas análises deste PTC.

Para possibilitar a análise, dados de desfechos foram ajustados ou imputados. Se o estudo relatava dados como mediana e intervalo interquartil ou mediana e máximo e mínimo, os dados foram convertidos em média e desvio-padrão (DP) de acordo com Shi et al, 2023 (54). Quando disponível apenas o erro-padrão, o DP foi calculado de acordo com o previsto pela Cochrane (55). Para casos em que nenhuma medida de dispersão foi relatada, o DP foi imputado de acordo com as orientações da Cochrane (55).

Os desfechos dicotômicos (eventos adversos gerais, eventos adversos graves, descontinuação por eventos adversos) foram resumidos em risco relativo (RR) e, desfechos contínuos (melhora clínica, prurido e qualidade de vida), em diferença média padronizada (DMP) - intervalos de confiança de 95% (IC95%). As estimativas de efeito das meta-análises foram calculadas usando modelos de efeitos aleatórios. Com o intuito de facilitar a interpretação da DMP, foi utilizada uma abordagem de cálculo da resposta típica média para ambos os grupos analisados, por meio da imputação de dados externos populacionais.

Foram realizadas análises de subgrupo de acordo com o comparador e a dose da intervenção uma vez que o efeito de tratamento poderia ser afetado a depender dessas características.

O ajuste e a análise de dados foram conduzidos nos programas R versão 4.3.2 e Stata versão 14.0.

## 7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Para todos os ECRs incluídos foi realizada avaliação do risco de viés utilizando o instrumento validado da Cochrane *Risk of bias* (RoB 2.0) (56). A avaliação do risco de viés foi feita por dois revisores independentes, e um terceiro revisor foi consultado em casos de discrepâncias. Nos **Quadros 9 e 10**, estão os resultados das avaliações para os 10 estudos incluídos para os desfechos de melhora clínica, qualidade de vida, eventos adversos gerais, eventos adversos graves e descontinuação para eventos adversos. Alguns estudos contemplaram a avaliação de mais de uma dosagem de tacrolimo, além de englobar todas as faixas etárias. Os desfechos foram divididos por idade (crianças e adolescentes entre 2 e 15 anos e adolescentes e adultos acima de 16 anos). Para todos os desfechos analisados, os ECRs apresentaram de algumas preocupações a alto risco de viés, apresentando principalmente problemas relacionados às etapas de randomização, sigilo de alocação, cegamento e ausência de protocolo.

**Quadro 9.** Avaliação da qualidade metodológica comparando tacrolimo e placebo ou tacrolimo e acetato de hidrocortisona em crianças e adolescente entre 2 e 15 anos de idade

	Domínio					Avaliação Geral
	Processo de Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados faltantes de desfecho	Mensuração de desfecho	Relato seletivo de desfecho	
<b>Tacrolimo 0,03% vs placebo</b>						
<b>Melhora clínica (até 12 semanas)</b>						
<b>Paller, 2001 (45)</b>	<b>Algumas preocupações</b> Método de geração da sequência de randomização foi 1:1:1, mas não informa como foi conduzido o sigilo de alocação	<b>Baixo risco</b> Pesquisadores, pacientes, responsáveis dos pacientes, coordenadores e outras pessoas no local do estudo estavam cegados e o método de mascaramento foi julgado como adequado	<b>Baixo risco</b> A perda de participantes não foi balanceada entre os grupos avaliados, no entanto, todos os participantes que receberam pelo menos uma dose da intervenção foram considerados na análise de dados	<b>Baixo risco</b> Foi utilizada escala validada. Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Algumas preocupações</b>
<b>Schachner, 2005 (51)</b>	<b>Baixo risco</b> Método de geração da sequência de randomização foi por produzido por computador, não há diferença estatística entre grupos e julgado como adequado	<b>Baixo risco</b> Pesquisadores, pacientes, responsáveis dos pacientes e corpo clínico estavam cegados e o método de mascaramento foi julgado como adequado.	<b>Baixo risco</b> Análise por intenção de tratar foi utilizada para lidar com possíveis perdas	<b>Baixo risco</b> Foi utilizada escala validada. Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Algumas preocupações</b>
<b>Boguniewicz, 1998 (53)</b>	<b>Baixo risco</b> Método de geração da sequência de randomização foi por randomização estratificada em blocos e realizado por computador, não há diferença estatística entre grupos e julgado como adequado	<b>Baixo risco</b> Pesquisadores, pacientes, coordenadores e patrocinador estavam cegados e o método de mascaramento foi julgado como adequado.	<b>Algumas preocupações</b> A perda de participantes não foi balanceada entre os grupos avaliados.	<b>Baixo risco</b> Foi utilizada escala validada. Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Algumas preocupações</b>
<b>Qualidade de vida (até 52 semanas)</b>						

<b>Drake, 2001</b> (43)	<b>Alto risco</b> Método de geração da sequência de randomização não é informado. A ausência de informações sobre a randomização foi julgada como não adequado.	<b>Algumas preocupações</b> O estudo não descreve quais envolvidos estavam cegados	<b>Baixo risco</b> Apesar da perda significativa de participantes todos os participantes que receberam pelo menos uma dose da intervenção foram considerados na análise de dados	<b>Algumas preocupações</b> Foi utilizado uma escala validada, entretanto houve algumas modificações nela por parte do desenvolvedor.	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Alto risco</b>
<b>Thaçi, 2008</b> (44)	<b>Baixo risco</b> Método de geração da sequência de randomização foi por randomização estratificada com utilização de envelopes selados para garantir o sigilo de alocação.	<b>Baixo risco</b> Conforme o protocolo, o estudo foi conduzido em quádruplo-cego (pacientes, pesquisadores, responsáveis pelos pacientes e avaliadores de desfecho) e o método de mascaramento foi julgado como adequado.	<b>Baixo risco</b> A perda de participantes não foi balanceada entre os grupos avaliados, no entanto, todos os participantes que receberam pelo menos uma dose da intervenção foram considerados na análise de dados	<b>Algumas preocupações</b> Foi utilizado uma escala validada, mas pode haver diferença na mensuração de dados para as faixas etárias de 2-6 anos e 7-15anos.	<b>Baixo risco</b> O desfecho planejado no protocolo foi apresentado no artigo. Os dados que produziram o resultado foram calculados conforme protocolo dentro do período de cegamento e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b>
<b>Eventos adversos gerais</b>						
<b>Schachner, 2005</b> (51)	<b>Baixo risco</b> Método de geração da sequência de randomização foi por randomização realizada por computador e julgado como adequado	<b>Baixo risco</b> Pesquisadores, pacientes, responsáveis dos pacientes e corpo clínico estavam cegados e o método de mascaramento foi julgado como adequado.	<b>Baixo risco</b> Análise por intenção de tratar foi utilizada para lidar com possíveis perdas	<b>Algumas preocupações</b> Foi utilizado o relato de sintomas pelo paciente ou cuidador, mas pode haver diferença no relato de dados para as duas faixas etárias (2-6 anos) e (7-15 anos), exercendo um impacto substancial neste desfecho	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Algumas preocupações</b>
<b>Thaçi, 2008</b> (44)	<b>Baixo risco</b> Método de geração da sequência de randomização foi por randomização estratificada com utilização de envelopes selados para garantir o sigilo de alocação.	<b>Baixo risco</b> Conforme o protocolo, o estudo foi conduzido em quádruplo-cego (pacientes, pesquisadores, responsáveis pelos pacientes e avaliadores de desfecho) e o método de mascaramento foi julgado como adequado.	<b>Baixo risco</b> A perda de participantes não foi balanceada entre os grupos avaliados, no entanto, todos os participantes que receberam pelo menos uma dose da intervenção foram considerados na análise de dados	<b>Algumas preocupações</b> Foi utilizado o relato de sintomas pelo paciente ou cuidador, mas pode haver diferença na mensuração de dados para as faixas etárias 2-6 anos e 7-15 anos, exercendo impacto neste desfecho	<b>Algumas preocupações</b> O desfecho apresentado no artigo não foi localizado no protocolo	<b>Algumas preocupações</b>
<b>Eventos adversos graves</b>						
<b>Boguniewicz, 1998</b> (53)	<b>Baixo risco</b> Método de geração da sequência de randomização foi	<b>Baixo risco</b> Pesquisadores, pacientes, coordenadores e patrocinador	<b>Algumas preocupações</b>	<b>Baixo risco</b> Foi utilizado o relato de sintomas pelo paciente. Método de	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a	<b>Algumas preocupações</b>

	por randomização estratificada em blocos e realizado por computador, não há diferença estatística entre grupos e julgado como adequado	estavam cegados e o método de mascaramento foi julgado como adequado.	A perda de participantes não foi balanceada entre os grupos avaliados.	mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	avaliação do relato seletivo de desfecho	
Schachner, 2005 (51)	<b>Baixo risco</b> Método de geração da sequência de randomização foi por randomização realizada por computador e julgado como adequado	<b>Baixo risco</b> Pesquisadores, pacientes, responsáveis dos pacientes e corpo clínico estavam cegados e o método de mascaramento foi julgado como adequado.	<b>Baixo risco</b> Análise por intenção de tratar foi utilizada para lidar com possíveis perdas	<b>Algumas preocupações</b> Foi utilizado o relato de sintomas pelo paciente ou cuidador, mas pode haver diferença no relato de dados para as duas faixas etárias (2-6 anos) e (7-15 anos), exercendo um impacto substancial neste desfecho	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Algumas preocupações</b>
Thaçi, 2008 (44)	<b>Baixo risco</b> Método de geração da sequência de randomização foi por randomização estratificada com utilização de envelopes selados para garantir o sigilo de alocação.	<b>Baixo risco</b> Conforme o protocolo, o estudo foi conduzido em quádruplo-cego (pacientes, pesquisadores, responsáveis pelos pacientes e avaliadores de desfecho) e o método de mascaramento foi julgado como adequado.	<b>Baixo risco</b> A perda de participantes não foi balanceada entre os grupos avaliados, no entanto, todos os participantes que receberam pelo menos uma dose da intervenção foram considerados na análise de dados	<b>Algumas preocupações</b> Foi utilizado o relato de sintomas pelo paciente ou cuidador, mas pode haver diferença na mensuração de dados para as faixas etárias 2-6 anos e 7-15 anos, exercendo impacto neste desfecho	<b>Algumas preocupações</b> O desfecho apresentado no artigo não foi localizado no protocolo	<b>Algumas preocupações</b>
<b>Descontinuação por eventos adversos</b>						
Boguniewicz, 1998 (53)	<b>Baixo risco</b> Método de geração da sequência de randomização foi por randomização estratificada em blocos e realizado por computador, não há diferença estatística entre grupos e julgado como adequado	<b>Baixo risco</b> Pesquisadores, pacientes, coordenadores e patrocinador estavam cegados e o método de mascaramento foi julgado como adequado.	<b>Algumas preocupações</b> A perda de participantes não foi balanceada entre os grupos avaliados.	<b>Baixo risco</b> O estudo avaliou o número de pacientes que descontinuaram o tratamento em relação ao número total de pacientes no grupo. Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Algumas preocupações</b>
Paller, 2001 (45)	<b>Algumas preocupações</b> Método de geração da sequência de randomização foi 1:1:1, mas não informa como foi conduzido o sigilo de alocação	<b>Baixo risco</b> Pesquisadores, pacientes, responsáveis dos pacientes, coordenadores e outras pessoas no local do estudo estavam cegados e o método de mascaramento foi julgado como adequado	<b>Baixo risco</b> A perda de participantes não foi balanceada entre os grupos avaliados, no entanto, todos os participantes que receberam pelo menos uma dose da intervenção foram considerados na análise de dados	<b>Baixo risco</b> O estudo avaliou o número de pacientes que descontinuaram o tratamento em relação ao número total de pacientes no grupo. Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Algumas preocupações</b>

Schachner, 2005 (51)	<b>Baixo risco</b> Método de geração da sequência de randomização foi por randomização realizada por computador e julgado como adequado	<b>Baixo risco</b> Pesquisadores, pacientes, responsáveis dos pacientes e corpo clínico estavam cegados e o método de mascaramento foi julgado como adequado.	<b>Baixo risco</b> Análise por intenção de tratar foi utilizada para lidar com possíveis perdas	<b>Baixo risco</b> O estudo avaliou o número de pacientes que descontinuaram o tratamento em relação ao número total de pacientes no grupo. Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Algumas preocupações</b>
<b>Tacrolimo 0,03% vs acetato de hidrocortisona 1%</b>						
<b>Melhora clínica (até 12 semanas)</b>						
Reitamo, 2002 (48)	<b>Alto risco</b> Estudo multicêntrico com randomização em único bloco produzido pelo patrocinador. Não informa como foi conduzido o sigilo de alocação e existe uma grande possibilidade de ter ocorrido um viés de seleção	<b>Baixo risco</b> Estudo conduzido em duplo-cego e o método de mascaramento foi julgado como adequado	<b>Baixo risco</b> Análise por intenção de tratar foi utilizada para lidar com possíveis perdas	<b>Baixo risco</b> Foi utilizada escala validada. Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Alto risco</b>
Reitamo, 2004 (49)	<b>Algumas preocupações</b> Não informa como foi conduzido a geração da sequência de randomização e o sigilo de alocação	<b>Baixo risco</b> Estudo conduzido em duplo-cego e o método de mascaramento foi julgado como adequado.	<b>Baixo risco</b> Análise por intenção de tratar foi utilizada para lidar com possíveis perdas	<b>Baixo risco</b> Foi utilizada escala validada. Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Algumas preocupações</b>
<b>Eventos adversos graves</b>						
Reitamo, 2002 (48)	<b>Alto risco</b> Estudo multicêntrico com randomização em único bloco produzida pelo patrocinador. Não informa como foi conduzido o sigilo de alocação e existe uma grande possibilidade de ter ocorrido um viés de seleção.	<b>Baixo risco</b> Estudo conduzido em duplo-cego e o método de mascaramento foi julgado como adequado	<b>Baixo risco</b> Análise por intenção de tratar foi utilizada para lidar com possíveis perdas	<b>Algumas preocupações</b> Foi utilizado o relato de sintomas pelo paciente ou cuidador, mas pode haver diferença no relato de dados para as duas faixas etárias (2-6 anos) e (7-15 anos), podendo exercer um impacto neste desfecho	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Alto risco</b>
Reitamo, 2004 (49)	<b>Algumas preocupações</b>	<b>Baixo risco</b>	<b>Baixo risco</b>	<b>Algumas preocupações</b> Foi utilizado o relato de sintomas	<b>Algumas preocupações</b>	

	Não informa como foi conduzido a geração da sequência de randomização e o sigilo de alocação	Estudo conduzido em duplo-cego e o método de mascaramento foi julgado como adequado.	Análise por intenção de tratar foi utilizada para lidar com possíveis perdas	pelo paciente ou cuidador, mas pode haver diferença no relato de dados para as duas faixas etárias (2-6 anos) e (7-15 anos), exercendo um impacto substancial neste desfecho	Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Alto risco</b>
<b>Descontinuação por eventos adversos</b>						
<b>Reitamo, 2002 (48)</b>	<b>Alto risco</b> Estudo multicêntrico com randomização em único bloco produzida pelo patrocinador. Não informa como foi conduzido o sigilo de alocação e existe uma grande possibilidade de ter ocorrido um viés de seleção.	<b>Baixo risco</b> Estudo conduzido em duplo-cego e o método de mascaramento foi julgado como adequado	<b>Baixo risco</b> Análise por intenção de tratar foi utilizada para lidar com possíveis perdas	<b>Baixo risco</b> O estudo avaliou o número de pacientes que descontinuaram o tratamento em relação ao número total de pacientes no grupo. Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Alto risco</b>
<b>Reitamo, 2004 (49)</b>	<b>Algumas preocupações</b> Não informa como foi conduzido a geração da sequência de randomização e o sigilo de alocação	<b>Baixo risco</b> Estudo conduzido em duplo-cego e o método de mascaramento foi julgado como adequado.	<b>Baixo risco</b> Análise por intenção de tratar foi utilizada para lidar com possíveis perdas	<b>Baixo risco</b> O estudo avaliou o número de pacientes que descontinuaram o tratamento em relação ao número total de pacientes no grupo. Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Algumas preocupações</b>

**Quadro 10.** Avaliação da qualidade metodológica comparando tacrolimo e placebo em adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos

	Domínio					Avaliação Geral
	Processo de Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados faltantes de desfecho	Mensuração de desfecho	Relato seletivo de desfecho	
<b>Tacrolimo 0,1% vs placebo</b>						
<b>Melhora clínica (até 12 semanas)</b>						
<b>Hanifin, 2001 (46)</b>	<b>Algumas preocupações</b>	<b>Algumas preocupações</b>	<b>Baixo risco</b>	<b>Baixo risco</b>	<b>Algumas preocupações</b>	<b>Alto risco</b>

	Método de geração da sequência de randomização foi 1:1:1, mas não informa como foi conduzido o sigilo de alocação	O estudo não descreve quais envolvidos estavam cegados	A perda de participantes não foi balanceada entre os grupos avaliados, no entanto, todos os participantes que receberam pelo menos uma dose da intervenção foram considerados na análise de dados.	Foi utilizada escala validada. Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Alto risco</b>
<b>Qualidade de vida (até 52 semanas)</b>						
<b>Drake, 2001 (43)</b>	<b>Alto risco</b> Método de geração da sequência de não é informado. A ausência de informações sobre a randomização foi julgada como não adequado.	<b>Algumas preocupações</b> O estudo não descreve quais envolvidos estavam cegados	<b>Baixo risco</b> Apesar da perda significativa de participantes todos os participantes que receberam pelo menos uma dose da intervenção foram considerados na análise de dados	<b>Baixo risco</b> Foi utilizada escala validada. Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado.	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Alto risco</b>
<b>Wollenberg, 2008 (52)</b>	<b>Baixo risco</b> Método de geração da sequência de randomização foi por randomização estratificada com utilização de envelopes selados para garantir o sigilo de alocação.	<b>Algumas preocupações</b> Foi observado um desvio de intenção pretendida pois o paciente é tratado com a própria intervenção no período de exacerbação. O estudo não descreve quais envolvidos estavam cegados	<b>Baixo risco</b> A perda de participantes não foi balanceada entre os grupos avaliados, no entanto, todos os participantes que receberam pelo menos uma dose da intervenção foram considerados na análise de dados	<b>Baixo risco</b> Foi utilizada escala validada. Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado.	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Algumas preocupações</b>
<b>Eventos adversos gerais</b>						
<b>Wollenberg, 2008 (52)</b>	<b>Baixo risco</b> Método de geração da sequência de randomização foi por randomização estratificada com utilização de envelopes selados para garantir o sigilo de alocação.	<b>Algumas preocupações</b> Foi observado um desvio de intenção pretendida pois o paciente é tratado com a própria intervenção no período de exacerbação. O estudo não descreve quais envolvidos estavam cegados	<b>Baixo risco</b> A perda de participantes não foi balanceada entre os grupos avaliados, no entanto, todos os participantes que receberam pelo menos uma dose da intervenção foram considerados na análise de dados	<b>Baixo risco</b> Foi utilizado o relato de sintomas pelo paciente. Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado.	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Algumas preocupações</b>
<b>Eventos adversos graves</b>						
<b>Wollenberg, 2008 (52)</b>	<b>Baixo risco</b> Método de geração da sequência de randomização foi por randomização	<b>Algumas preocupações</b> Foi observado um desvio de intenção pretendida pois o paciente é tratado com a própria	<b>Baixo risco</b> A perda de participantes não foi balanceada entre os grupos avaliados, no entanto, todos os	<b>Baixo risco</b> Foi utilizado o relato de sintomas pelo paciente. Método de mensuração do desfecho foi	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a	

	estratificada com utilização de envelopes selados para garantir o sigilo de alocação.	intervenção no período de exacerbção. O estudo não descreve quais envolvidos estavam cegados	participantes que receberam pelo menos uma dose da intervenção foram considerados na análise de dados	apropriado e julgado como adequado	avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Algumas preocupações</b>
<b>Descontinuação por eventos adversos</b>						
<b>Hanifin, 2001 (46)</b>	<b>Algumas preocupações</b> Método de geração da sequência de randomização foi 1:1:1, mas não informa como foi conduzido o sigilo de alocação	<b>Algumas preocupações</b> O estudo não descreve quais envolvidos estavam cegados	<b>Baixo risco</b> A perda de participantes não foi balanceada entre os grupos avaliados, no entanto, todos os participantes que receberam pelo menos uma dose da intervenção foram considerados na análise de dados.	<b>Baixo risco</b> O estudo avaliou o número de pacientes que descontinuaram o tratamento em relação ao número total de pacientes no grupo. Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Alto risco</b>
<b>Tacrolimo 0,03% vs placebo</b>						
<b>Melhora clínica (até 12 semanas)</b>						
<b>Ruzicka, 1997 (50)</b>	<b>Algumas preocupações</b> Geração da sequência de randomização foi por randomização estratificada, mas não informa como foi conduzido o sigilo de alocação	<b>Baixo risco</b> Pesquisadores, pacientes, coordenadores e patrocinador estavam cegados e o método de mascaramento foi julgado como adequado	<b>Baixo risco</b> Análise por intenção de tratar foi utilizada para lidar com possíveis perdas	<b>Alto risco</b> Foi utilizada uma escala não validada. Método de mensuração do desfecho foi não considerado apropriado	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Alto risco</b>
<b>Hanifin, 2001 (46)</b>	<b>Algumas preocupações</b> Método de geração da sequência de randomização foi 1:1:1, mas não informa como foi conduzido o sigilo de alocação	<b>Algumas preocupações</b> O estudo não descreve quais envolvidos estavam cegados	<b>Baixo risco</b> A perda de participantes não foi balanceada entre os grupos avaliados, no entanto, todos os participantes que receberam pelo menos uma dose da intervenção foram considerados na análise de dados.	<b>Baixo risco</b> Foi utilizada escala validada. Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Alto risco</b>
<b>Qualidade de vida</b>						
<b>Drake, 2001 (43)</b>	<b>Alto risco</b> Método de geração da sequência de não é informado. A ausência de informações sobre a randomização foi julgada como não adequada.	<b>Algumas preocupações</b> O estudo não descreve quais envolvidos estavam cegados	<b>Baixo risco</b> Apesar da perda significativa de participantes todos os participantes que receberam pelo menos uma dose da intervenção foram considerados na análise de dados	<b>Baixo risco</b> Foi utilizada escala validada. Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado.	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Alto risco</b>

Eventos adversos gerais						
<b>Ruzicka, 1997 (50)</b>	<b>Algumas preocupações</b> Geração da sequência de randomização foi por randomização estratificada, mas não informa como foi conduzido o sigilo de alocação	<b>Baixo risco</b> Pesquisadores, pacientes, coordenadores e patrocinador estavam cegados e o método de mascaramento foi julgado como adequado	<b>Baixo risco</b> Análise por intenção de tratar foi utilizada para lidar com possíveis perdas	<b>Baixo risco</b> Foi utilizado o relato de sintomas pelo paciente. Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho.	<b>Algumas preocupações</b>
Descontinuação por eventos adversos						
<b>Ruzicka, 1997 (50)</b>	<b>Algumas preocupações</b> Geração da sequência de randomização foi por randomização estratificada, mas não informa como foi conduzido o sigilo de alocação	<b>Baixo risco</b> Pesquisadores, pacientes, coordenadores e patrocinador estavam cegados e o método de mascaramento foi julgado como adequado	<b>Baixo risco</b> Análise por intenção de tratar foi utilizada para lidar com possíveis perdas	<b>Baixo risco</b> O estudo avaliou o número de pacientes que descontinuaram o tratamento em relação ao número total de pacientes no grupo. Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Algumas preocupações</b>
<b>Hanifin, 2001 (46)</b>	<b>Algumas preocupações</b> Método de geração da sequência de randomização foi 1:1:1, mas não informa como foi conduzido o sigilo de alocação	<b>Algumas preocupações</b> O estudo não descreve quais envolvidos estavam cegados	<b>Baixo risco</b> A perda de participantes não foi balanceada entre os grupos avaliados, no entanto, todos os participantes que receberam pelo menos uma dose da intervenção foram considerados na análise de dados.	<b>Baixo risco</b> O estudo avaliou o número de pacientes que descontinuaram o tratamento em relação ao número total de pacientes no grupo. Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Alto risco</b>

Relatório

## 8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

Neste PTC, foram definidos como desfechos: melhora clínica (avaliada pelas escalas EASI, mEASI ou SCORAD), qualidade de vida (avaliada pelas escalas DLQI ou CDLQI) e segurança (eventos adversos gerais, eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos). A análise de dados considerou a indicação prevista em bula, de acordo com a concentração do medicamento.

Devido à heterogeneidade no relato dos resultados e a diferenças protocolares de alguns estudos, não foi possível agrupar os 10 ECRs (43-46, 48-53) em meta-análises. Portanto, somente alguns estudos foram incluídos nas meta-análises e outros foram avaliados somente de forma narrativa.

As meta-análises foram separadas por desfechos, faixas etárias e tempo de seguimento.

### 8.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

#### Melhora clínica avaliada por escala validada

##### Melhora clínica para crianças e adolescentes até 15 anos em até 12 semanas

Foram incluídos: (1) três ECRs na análise de melhora clínica para crianças e adolescentes até 15 anos em até 12 semanas para comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e placebo (45, 51, 53) e (2) três ECRs para comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e acetato de hidrocortisona 10mg/g (48, 49). Vale ressaltar que o estudo Boguniewicz, 1998 (53) incluiu pacientes de 16 anos de idade. Todavia, a média de idade em ambos os grupos avaliados (tacrolimo 0,3mg/g e placebo) ficou em torno de 10 anos. O tempo de seguimento dos estudos variou entre 3 e 12 semanas e os dados foram resumidos como diferença média padronizada, considerando um intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Não foram encontrados estudos que avaliassem o tacrolimo 0,3 mg/g em relação à dexametasona creme 1mg/g.

#### - Tacrolimo 0,3 mg/g versus placebo

Para o desfecho de melhora clínica, em pacientes até 15 anos com dermatite atópica leve a grave, foi realizada uma meta-análise incluindo três ECRs (45, 51, 53), com um total de 319 pacientes randomizados para a tacrolimo 0,3 mg/g e 369 pacientes para placebo (veículo). Na análise pelo modelo de efeitos aleatórios, foi obtida uma diferença média padronizada de -0,79 (IC95%: -1,07 a -0,50) da comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e placebo. As análises mostraram heterogeneidade estatística substancial ( $I^2=65\%$ ,  $p=0,06$ ). Apesar disso, todos os estudos incluídos apresentaram maior melhora clínica para o grupo intervenção quando comparado ao placebo e o resultado obtido não apresenta amplos intervalos de confiança. A representação gráfica da meta-análise está apresentada na **Figura 4**.

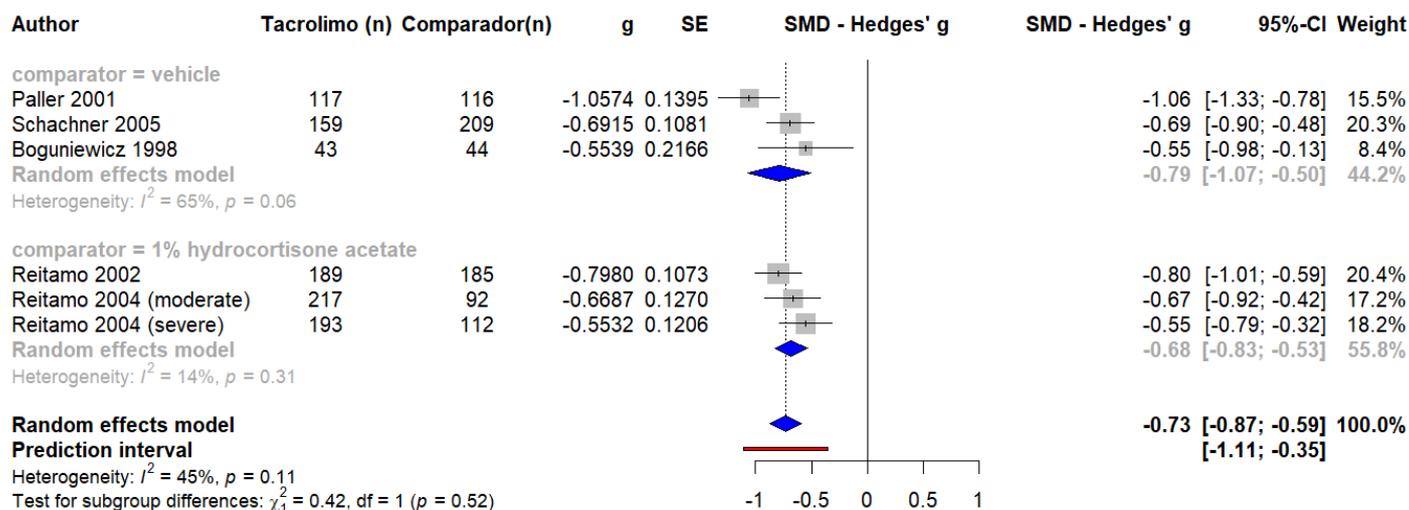
Com base na imputação de dados externos, pode-se dizer que essa diferença média padronizada representa uma resposta típica média na escala EASI de -12,79 pontos (IC95%: -16,8 a -8,6) para o grupo tacrolimo 0,3mg/g e de -1,47 pontos (IC95%: -10,26 a 7,32) para o grupo placebo. Considerando que a escala EASI, utilizada para mensuração do desfecho, é interpretada de maneira proporcional ao valor obtido, ou seja, quanto menor o escore, menores são os sinais clínicos da doença, a avaliação do desfecho demonstrou uma redução mais acentuada na escala EASI para pacientes que utilizaram tacrolimo 0,3mg/g em comparação aos que utilizaram placebo, indicando maior melhora clínica e benefício associados à intervenção. As análises mostraram que aproximadamente a cada três pacientes tratados com a intervenção, um paciente adicional apresentará um efeito favorável em comparação aos pacientes tratados com placebo

#### - Tacrolimo 0,3 mg/g versus acetato de hidrocortisona 10mg/g

Para o desfecho de melhora clínica, em pacientes até 15 anos com dermatite atópica leve a grave, foi realizada uma meta-análise incluindo três ECRs (48, 49), com um total de 599 pacientes randomizados para a tacrolimo e 389 pacientes para acetato de hidrocortisona. Na análise pelo modelo de efeitos aleatórios, foi obtida uma diferença média padronizada obtida foi de -0,68 (IC95%: -0,83 a -0,53). As análises mostraram heterogeneidade estatística baixa ( $I^2=14\%$ ;  $p=0,31$ ) na comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e acetato de hidrocortisona 10mg/g. Além disso, o resultado obtido não apresenta amplos intervalos de confiança. A representação gráfica da meta-análise está apresentada na **Figura 4**.

Sua representação na resposta típica média na escala EASI é de -16,9 pontos (IC95%: -19,1 a -14,8) para o grupo tacrolimo 0,3mg/g e de -7,2 pontos (IC95%: -10,1 a -4,3) para o grupo acetato de hidrocortisona 10mg/g. A avaliação do desfecho demonstrou uma redução mais acentuada na escala EASI para pacientes que utilizaram tacrolimo 0,3mg/g em comparação aos que utilizaram acetato de hidrocortisona 10mg/g, indicando maior melhora clínica e benefício associados à intervenção.

As análises mostraram que aproximadamente a cada quatro pacientes tratados com a intervenção, um paciente adicional apresentará um efeito favorável em comparação aos pacientes tratados com acetato de hidrocortisona 10mg/g.



**Figura 4.** Melhora clínica para pacientes com dermatite atópica até 15 anos no período de até 12 semanas

#### Melhora clínica para adolescentes e adultos acima de 16 anos em até 12 semanas

Foram incluídos: (1) dois ECRs na análise de melhora clínica para adolescentes e adultos acima de 16 anos em até 12 semanas para comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e placebo (46, 50) e (2) um ECR para comparação entre tacrolimo 1mg/g e placebo (46). Vale ressaltar que o estudo Hanifin, 2001 (46) incluiu um paciente de 15 anos de idade em suas análises. O tempo de seguimento dos estudos variou entre 3 e 12 semanas e os dados foram resumidos como diferença média padronizada, considerando um intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Não foram encontrados estudos que avaliassem o tacrolimo 0,3 mg/g em relação ao acetato de hidrocortisona 10mg/g e à dexametasona creme 1mg/g.

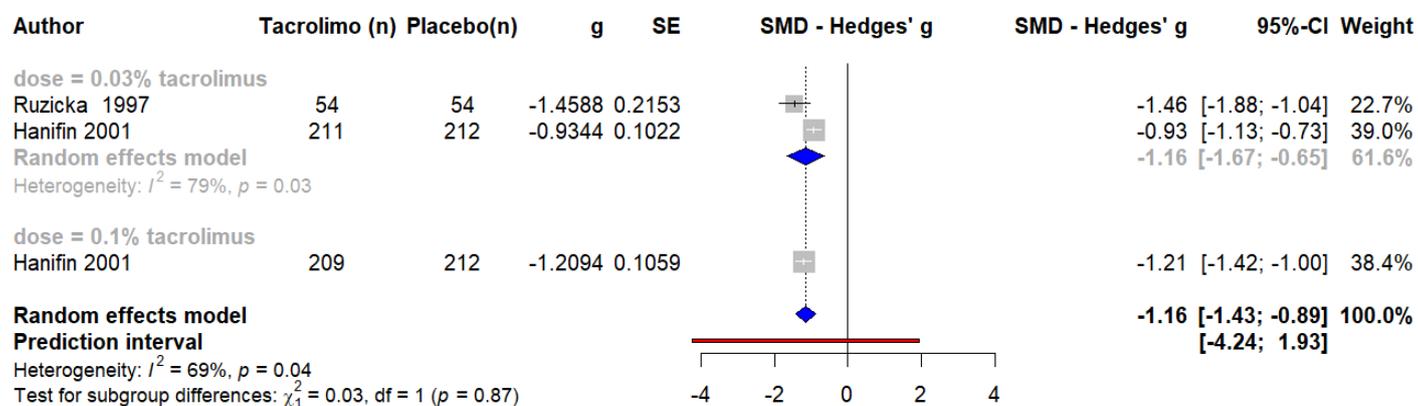
#### - Tacrolimo 0,3 mg/g versus placebo

Para o desfecho de melhora clínica em pacientes acima de 16 anos com dermatite atópica leve a grave, foi realizada uma meta-análise incluindo dois ECRs (46, 50), com um total de 265 pacientes randomizados para a tacrolimo 0,3 mg/g e 266 pacientes para placebo (veículo). Na análise pelo modelo de efeitos aleatórios, foi obtida uma diferença média padronizada de -1,16 (IC95%: -1,67 a -0,65). As análises mostraram heterogeneidade estatística alta ( $I^2=79\%$ ,  $p=0,03$ ) na comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e placebo. Apesar disso, os estudos apresentaram intervalos de confiança estreitos. A representação gráfica da meta-análise está apresentada na **Figura 5**.

Com base em dados externos, pode-se dizer que esse tamanho de efeito representa uma resposta típica média na escala EASI de -22,43 pontos (IC95%: -28,7 a -16,13) para o grupo tacrolimo 0,3mg/g e de -8,1 pontos (IC95%: -19,93 a 3,73) para o grupo placebo.

### - Tacrolimo 1 mg/g versus placebo

A análise da comparação entre tacrolimo 1mg/g e placebo foi derivada de apenas um ECR (46) e a diferença obtida foi de -1,21 (IC95%: -1,42 a -1,00) (**Figura 5**). Sua representação na resposta típica média na escala EASI é de -23,04 pontos (IC95%: -25,6 a -20,45) para o grupo tacrolimo 1mg/g e de -8,1 pontos (IC95%: -19,93 a 3,73) para o grupo placebo. Considerando que a escala EASI, utilizada para mensuração do desfecho, é interpretada de maneira proporcional ao valor obtido, ou seja, quanto menor o escore, menores são os sinais clínicos da doença, a avaliação do desfecho demonstrou uma redução mais acentuada na escala EASI para pacientes que utilizaram tacrolimo 0,3mg/g ou tacrolimo 1mg/g em comparação aos que utilizaram placebo, indicando maior melhora clínica e benefício associados à intervenção. As análises mostraram que aproximadamente a cada três pacientes tratados com a intervenção, um paciente adicional apresentará um efeito favorável em comparação aos pacientes tratados com o placebo.



**Figura 5.** Melhora clínica para pacientes com dermatite atópica acima de 16 anos em até 12 semanas

O estudo Wollenberg, 2008 (52) avaliou o desfecho de melhora clínica, utilizando a escala EASI, em adolescentes e adultos acima de 16 anos, porém, não foi incluído na meta-análise devido a diferenças de protocolo (período *open-label* e utilização da intervenção, tacrolimo 1mg/g, em casos de exacerbação em ambos os braços do estudo, levando a utilização cumulativa da intervenção semelhante nos dois grupos ao final do estudo) e tempo de seguimento (52 semanas). Os autores apresentaram os resultados de linha de base e de desfecho, porém, não foram apresentados dados

de dispersão. O estudo apresentou uma mediana na linha de base na escala EASI de 1,6 (intervalo: 0,0–33,7) pontos para o grupo tacrolimo 1mg/g (n=116) e de 2,0 (intervalo: 0,0–12,8) pontos para o grupo placebo (n=108). Já a mediana do desfecho foi de 1,8 (intervalo: 0,0–22,2) pontos para o grupo tacrolimo 1mg/g (n=116) e de 3,2 (intervalo: 0,0–53,7) pontos para o grupo placebo (n=108). Considerando a interpretação da escala EASI, discutida acima, os resultados sugerem uma discreta melhora clínica durante o tratamento com tacrolimo 1mg/g em comparação ao grupo placebo em 52 semanas.

### Qualidade de vida avaliada por escala validada

#### Qualidade de vida para crianças e adolescentes até 15 anos em até 52 semanas

Foram identificados dois estudos para o desfecho de qualidade de vida de pacientes até 15 anos em até 52 semanas, Thaçi, 2008 (44) e Drake, 2001 (43). Optou-se por não realizar meta-análise devido a diferenças de protocolo e tempo de seguimento divergentes. Os estudos apresentaram tempo de seguimento distintos (52 e 12 semanas, respectivamente) e, além disso, o estudo Thaçi, 2008 (44) possui diferenças importantes em relação ao seu protocolo. O estudo permitiu a utilização da intervenção, tacrolimo 0,3mg/g, em casos de exacerbação em ambos os braços do estudo, levando a utilização cumulativa da intervenção semelhante nos dois grupos ao final do estudo.

Os resultados do estudo Thaçi, 2008 (44) foram analisados divididos em dois grupos: crianças (2 a 4 anos), crianças e adolescentes (5 a 15 anos). Os autores apresentaram os resultados de linha de base e de desfecho, porém, não foram apresentados dados de dispersão. Para crianças (2 a 4 anos) a diferença média do grupo tacrolimo 0,3mg/g foi de 0,6 ponto (n=125), enquanto para o grupo placebo foi de 1,2 pontos (n=125). Para crianças e adolescentes (5 a 15 anos) a diferença média no grupo tacrolimo 0,3mg/g (n=125) e para o grupo placebo (n=125) foi de 0,3 e 1,3 pontos, respectivamente. Considerando que a escala CDLQI, utilizada para mensuração do desfecho, é interpretada de maneira inversamente proporcional ao valor obtido, ou seja, quanto maior o escore, pior é a qualidade de vida do paciente, a avaliação do desfecho não evidenciou diferenças na qualidade de vida de pacientes tratados com tacrolimo 0,3mg/g em comparação ao grupo placebo em ambas as faixas etárias, exceto por uma discreta piora observada no grupo crianças e adolescentes para o grupo placebo no desfecho. Essa discreta piora foi observada mesmo após utilização da intervenção, tacrolimo 0,3mg/g, em casos de exacerbação no grupo placebo.

O estudo Drake, 2001 (43) também realizou as análises dividindo os grupos por faixa etária, crianças (2 a 4 anos) e crianças e adolescentes (5 a 15 anos). Além disso, os autores descreveram os resultados como a diferença média em relação a linha de base e seu erro padrão (EP). O grupo crianças (2 a 4 anos) apresentou uma diferença média (EP) na escala CDLQI de -30,8 (2,7) pontos para o grupo tacrolimo 0,3mg/g (n=50) e de -7,9 (2,8) pontos para o grupo placebo (n=43), enquanto o grupo crianças e adolescentes (5 a 15 anos) apresentou uma diferença média (EP) de -24,4 (2,1) pontos

para o grupo tacrolimo 0,3mg/g (n=56) e de -8,1 (2,2) pontos para o grupo placebo (n=52). Em relação à comparação entre os grupos, a diferença média entre os grupos tacrolimo 0,3mg/g e placebo foi de -22,9 (18,75) para o grupo crianças (2 a 4 anos) e de -16,3 (15,78) para o grupo crianças e adolescentes (5 a 15 anos), indicando que o grupo tacrolimo apresentou melhor qualidade de vida em relação ao grupo placebo. Além disso, o grupo crianças apresentou resultado favorável em relação ao grupo crianças e adolescentes. Ao contrário do estudo Thaçi, 2008 (44) e considerando a interpretação da escala na mensuração do desfecho, os resultados mostraram que houve uma diferença favorável ao tacrolimo 0,3mg/g na qualidade de vida em comparação ao grupo placebo para todas as faixas etárias, indicando melhora na qualidade de vida e benefício associados à intervenção.

### **Qualidade de vida para adolescentes e adultos acima de 16 anos em até 52 semanas**

Foram identificados dois estudos para o desfecho de qualidade de vida de pacientes adolescentes e adultos acima de 16 anos em até 52 semanas, Drake, 2001 (43) e Wollenberg, 2008 (52). Optou-se por não realizar meta-análise devido a diferenças de protocolo e tempo de seguimento divergentes. Os estudos apresentaram tempo de seguimento distintos (12 e 52 semanas, respectivamente) e, além disso, o estudo Wollenberg, 2008 (52) possui diferenças importantes em relação ao seu protocolo. O estudo permitiu a utilização da intervenção, tacrolimo 1 mg/g, em casos de exacerbação em ambos os braços do estudo, levando a utilização cumulativa da intervenção semelhante nos dois grupos ao final do estudo. A avaliação dos resultados foi realizada somente de forma narrativa, sendo que os dois estudos descreveram os resultados como a diferença média em relação a linha de base.

O estudo Wollenberg, 2008 (52) avaliou o desfecho de qualidade de vida, utilizando a escala DLQI em adolescentes e adultos acima de 16 anos. Os autores apresentaram os resultados de linha de base e de desfecho, porém, não foram apresentados dados de dispersão. O estudo apresentou uma média na linha de base na escala DLQI de 4,8 pontos para o grupo tacrolimo 1mg/g (n=116) e de 4,8 pontos para o grupo placebo (n=108). Já a média do desfecho foi de 3,6 pontos para o grupo tacrolimo 1mg/g (n=116) e de 6,8 pontos para o grupo placebo (n=108). Considerando a interpretação da escala DLQI, discutida acima, os resultados sugerem uma melhora na qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento com tacrolimo 1mg/g em comparação ao grupo placebo.

O estudo Drake, 2001 (43) também avaliou a escala DLQI, sendo que o grupo de adultos ( $\geq 16$  anos) apresentou uma diferença média (EP) na escala de -21,1 (1,4) pontos para o grupo tacrolimo 0,3mg/g (n=176), de -27,1 (1,4) pontos para o grupo tacrolimo 1mg/g (n=177) e de -5,6 (1,4) para o grupo placebo (n=160). Em relação a comparação entre os grupos, a diferença média entre os grupos tacrolimo e placebo foi de -15,5 (18,16) para o grupo tacrolimo 0,3mg/g e de -21,5 (18,19) para o grupo tacrolimo 1mg/g, indicando que o grupo tacrolimo 1mg/g apresentou melhor qualidade de vida em relação ao grupo tacrolimo 0,3mg/g, sendo que ambas as concentrações de tacrolimo se mostraram superiores ao

placebo. Assim como no estudo Wollenberg, 2008 (52), os resultados do estudo Drake, 2001 (43) também sugerem uma melhora na qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento com tacrolimo 0,3mg/g ou 1mg/g em comparação ao grupo placebo.

## 8.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

### Segurança

#### Eventos adversos gerais em crianças e adolescentes até 15 anos

Foram identificados dois estudos para o desfecho de eventos adversos gerais em pacientes até 15 anos, Thaçi, 2008 (44) e Schachner, 2005 (51). Optou-se por não realizar meta-análise devido a diferenças de protocolo e tempo de seguimento. Os estudos apresentaram tempo de seguimento distintos (52 e 6 semanas, respectivamente) e, além disso, o estudo Thaçi, 2008 possui diferenças importantes em relação ao seu protocolo. O estudo permitiu a utilização da intervenção, tacrolimo 0,3mg/g, em casos de exacerbação em ambos os braços do estudo, levando a utilização cumulativa da intervenção semelhante nos dois grupos ao final do estudo. A avaliação dos resultados foi realizada somente de forma narrativa.

Em relação aos resultados do estudo Thaçi, 2008 (44), foi relatada a ocorrência de eventos adversos gerais em 40 pacientes no grupo tacrolimo 0,3mg/g (n=125) e em 37 pacientes no grupo placebo (n=125). No estudo Schachner, 2005 (51), foi relatada a ocorrência de eventos adversos gerais com uma frequência de 36,7% no grupo tacrolimo 0,3mg/g (n=158) e 45,3% no grupo placebo (n=159), sendo aumento de coceira o evento adverso mais frequente observado nos dois grupos. Para o desfecho de eventos adversos gerais, o estudo Schachner, 2005 (51) apresentou um RR de 0,81 (IC95%: 0,62 a 1,05) na comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e placebo. Este resultado indica que o tratamento com tacrolimo 0,3mg/g pode representar um risco menor de eventos adversos gerais em comparação ao placebo.

#### Eventos adversos gerais em adolescentes e adultos acima de 16 anos

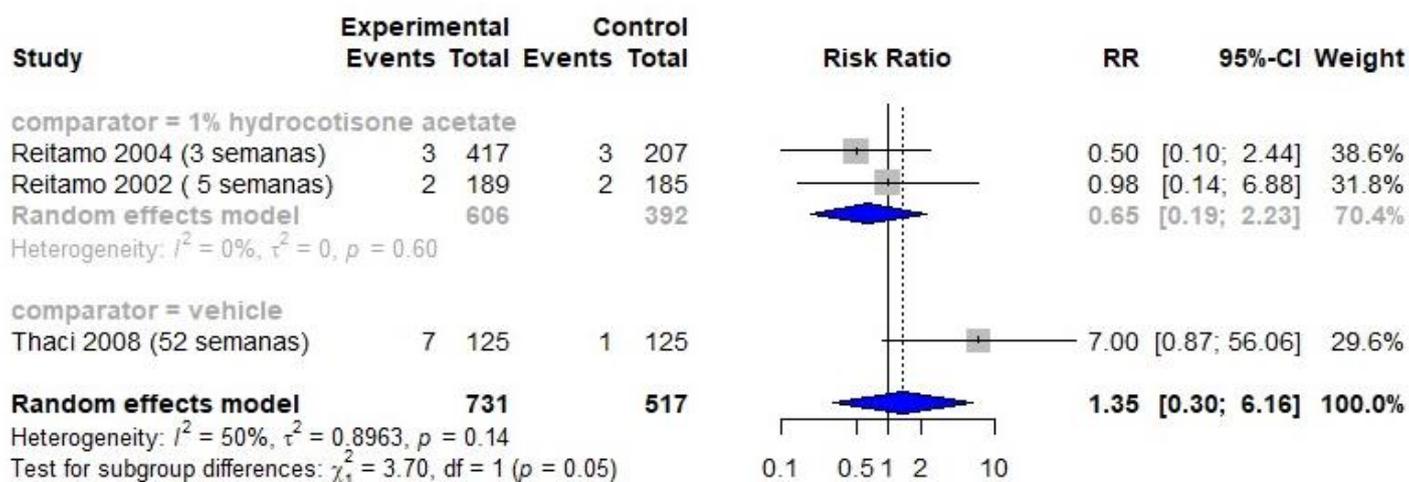
Foram identificados dois estudos para o desfecho de eventos adversos gerais em pacientes acima de 16 anos, Wollenberg, 2008 (52) e Ruzicka, 1997 (50). Optou-se por não realizar meta-análise devido a diferenças de protocolo e tempo de seguimento. Os estudos apresentaram tempo de seguimento distintos (52 e 3 semanas, respectivamente) e, além disso, o estudo Wollenberg, 2008 (52) possui diferenças importantes em relação ao seu protocolo. O estudo permitiu a utilização da intervenção, tacrolimo 1mg/g, em casos de exacerbação em ambos os braços do estudo, levando a utilização cumulativa da intervenção semelhante nos dois grupos ao final do estudo. A avaliação dos resultados foi realizada somente de forma narrativa.

Em relação aos resultados do estudo Wollenberg, 2008 (52), foi relatada a ocorrência de eventos adversos gerais em 47 pacientes no grupo tacrolimo 1mg/g (n=116) e em 38 pacientes no grupo placebo (n=108), sendo prurido no local da aplicação e foliculite os eventos adversos mais comuns nos dois grupos. No estudo Ruzicka, 1997 (50), foi relatada a ocorrência de eventos adversos gerais em 32 pacientes no grupo tacrolimo 0,3mg/g (n=54) e em 23 pacientes no grupo placebo (n=54). Neste estudo, a sensação de queimação no local de aplicação foi o único evento adverso com maior incidência no grupo tacrolimo em relação ao grupo placebo.

### Eventos adversos graves em crianças e adolescentes até 15 anos

Na análise de eventos adversos graves em crianças e adolescentes até 15 anos com dermatite atópica leve a grave foram incluídos dois ECRs para comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e acetato de hidrocortisona 10mg/g (48, 49) e um ECR para comparação entre tacrolimo 0,03mg/g e placebo (44). O tempo de seguimento dos estudos variou entre 3 e 52 semanas e os dados foram resumidos como risco relativo (RR), considerando um intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Para esse desfecho, foi obtido um RR de 0,65 (IC95%: 0,19 a 2,23) na comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e acetato de hidrocortisona 10mg/g, indicando, sem significância estatística, que o tacrolimo 0,03 mg/g pode representar um risco menor na apresentação de eventos adversos graves em comparação ao acetato de hidrocortisona 10mg/g. A comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e placebo, relatada por Thaçi, 2008 (44), indicou um RR de 7,00 (IC95%: 0,87 a 56,06), indicando que o tratamento com tacrolimo pode representar um risco maior de um evento adverso grave ocorrer em relação ao grupo placebo. As análises não mostraram heterogeneidade estatística. Além disso, os estudos apresentaram amplos intervalos de confiança em ambas as análises. A representação gráfica da meta-análise está apresentada na **Figura 6**.



**Figura 6.** Eventos adversos graves em pacientes com dermatite atópica até 15 anos

### Eventos adversos graves em adolescentes e adultos acima de 16 anos

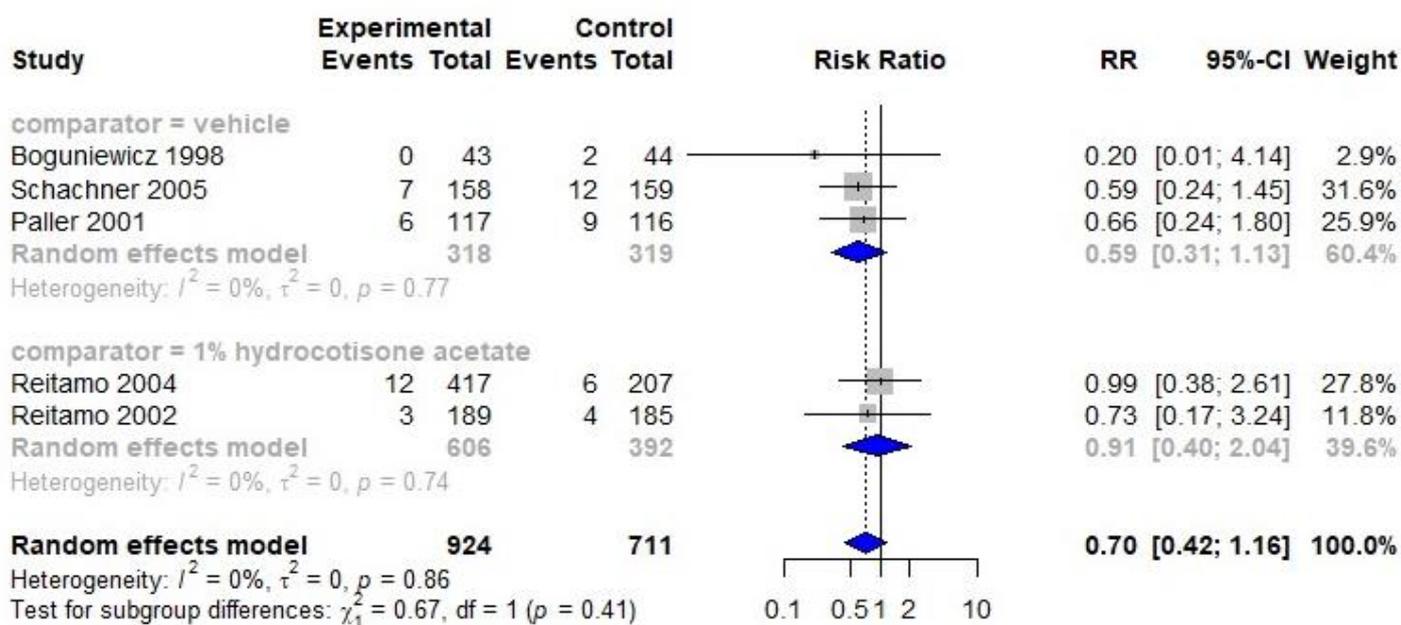
Foi identificado apenas um estudo para o desfecho de eventos adversos graves em adolescentes e adultos acima de 16 anos, Wollenberg, 2008 (52). Esse estudo permitiu a utilização da intervenção, tacrolimo 1mg/g, em casos de exacerbação em ambos os braços do estudo, levando a utilização cumulativa da intervenção semelhante nos dois grupos ao final do estudo. O tempo de seguimento do estudo foi de 52 semanas. Optou-se pela avaliação de seus resultados de forma narrativa.

Em relação aos resultados, foi relatada a ocorrência de eventos adversos graves em 5 pacientes no grupo tacrolimo 1mg/g (n=116) e em 3 pacientes no grupo placebo (n=108), todavia, somente dois eventos foram considerados relacionados ao tratamento. Um paciente do grupo tacrolimo 1mg/g desenvolveu uma infecção no local da aplicação em ambas as mãos e outro paciente do grupo placebo relatou eczema herpético, sendo esses eventos relacionados ao estudo.

### Descontinuação por eventos adversos em crianças e adolescentes até 15 anos

Na análise de descontinuação por eventos adversos em crianças e adolescentes até 15 anos com dermatite atópica leve a grave foram incluídos três ECRs para comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e placebo (45, 51, 53) e dois ECRs para comparação entre tacrolimo 0,03mg/g e acetato de hidrocortisona 10mg/g (48, 49). O tempo de seguimento dos estudos variou entre 3 e 12 semanas e os dados foram resumidos como risco relativo (RR), considerando um intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Para esse desfecho foi obtido um RR de 0,59 (IC95%: 0,31 a 1,13) na comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e placebo, enquanto a comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e acetato de hidrocortisona 10mg/g mostrou um RR de 0,91 (IC95%: 0,40 a 2,04). Ambos resultados indicam, sem significância estatística, que o tratamento com tacrolimo 0,3mg/g pode representar um risco menor na descontinuação por eventos adversos em comparação ao acetato de hidrocortisona 10mg/g ou placebo. As análises não mostraram heterogeneidade estatística em ambas as comparações. Além disso, alguns estudos apresentaram amplos intervalos de confiança em ambas as análises. A representação gráfica da meta-análise está apresentada na **Figura 7**.



**Figura 7.** Descontinuação por eventos adversos em pacientes com dermatite atópica até 15 anos

#### Descontinuação por eventos adversos em adolescentes e adultos acima de 16 anos

Foram incluídos três ECRs na análise de descontinuação por eventos adversos em adolescentes e adultos acima de 16 anos para comparação entre tacrolimo 0,3mg/g ou 1mg/g e placebo (46, 50), sendo o estudo Hanifin, 2001 (46) considerado para as duas comparações. O tempo de seguimento dos estudos variou entre 3 e 12 semanas e os dados foram resumidos como risco relativo (RR), considerando um intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Para esse desfecho foi obtido um RR de 0,47 (IC95%: 0,25 a 0,86) na comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e placebo, enquanto a comparação com tacrolimo 1mg/g mostrou um RR de 0,94 (IC95%: 0,56 a 1,58). Ambos resultados indicam, sem significância estatística, que o tratamento com tacrolimo 0,3mg/g ou 1mg/g pode representar um risco menor na descontinuação por eventos adversos em comparação ao placebo. As análises não mostraram heterogeneidade estatística na comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e placebo. Além disso, um dos estudos apresentou amplo intervalo de confiança. A representação gráfica da meta-análise está apresentada na **Figura 8**.

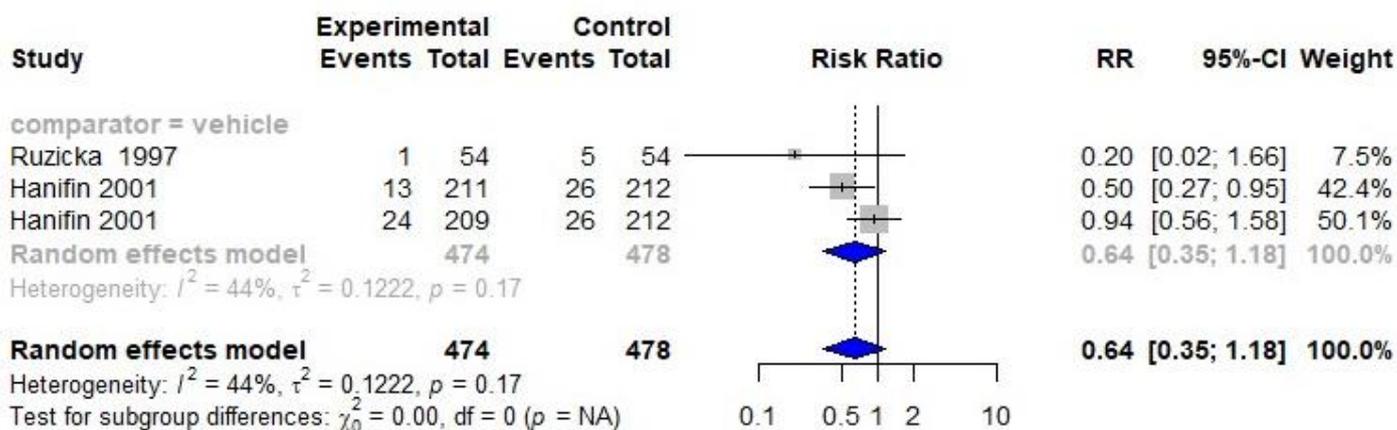


Figura 8. Descontinuação por eventos adversos em pacientes com dermatite atópica acima de 16 anos

## 9. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Na avaliação da certeza das evidências usando a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE) (57) foram incluídos os resultados de até 12 ou até 52 semanas de seguimento, considerando as faixas etárias e os desfechos de interesse. As avaliações estão apresentadas nos **Quadros 11 e 12**, de acordo com a faixa etária. A certeza geral da evidência foi baixa ou muito baixa na comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e placebo, assim como na comparação entre tacrolimo 0,3mg/g e acetato de hidrocortisona 1%, para crianças e adolescente entre 2 e 15 anos de idade, em todos os desfechos. O mesmo padrão foi observado na avaliação de tacrolimo 1mg/g e placebo ou tacrolimo 0,3mg/g e placebo, para adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos, em todos os desfechos.

**Quadro 11.** Avaliação da qualidade da evidência comparando tacrolimo e placebo ou tacrolimo e acetato de hidrocortisona em crianças e adolescentes entre 2 e 15 anos de idade

Tacrolimo 0,03% vs placebo											
Avaliação da certeza das evidências							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência
Estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Tacrolimo 0,03%	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
<b>Melhora clínica (até 12 semanas)</b>											
3 Paller, 2001 (45) Schachner, 2005 (51) Boguniewicz, 1998 (53)	ECR	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	não grave	nenhum	319	369	-	DMP <b>0.79 SD menor</b> (1.07 menor para 0.5 menor)	⊕○○○ Muito baixa
<b>Qualidade de vida (até 52 semanas)</b>											
2 Thaçi, 2008 (44) Drake, 2001 (43)	ECR	muito grave <sup>a</sup>	grave <sup>d</sup>	muito grave <sup>e</sup>	grave <sup>f</sup>	nenhum	No estudo avaliado em 12 semanas (Drake, 2001 (43)), observou-se uma média de qualidade de vida de -21.1 para o grupo intervenção (tacrolimo 0,03%) e de -5.6 para o placebo. O decréscimo da CDLQI score reflete em uma melhor qualidade de vida a curto prazo. No estudo avaliado em 52 semanas (Thaçi, 2008 (44)), observou-se que os resultados para qualidade de vida, para crianças e adolescentes até 15 anos, não mostraram diferenças significativas na comparação entre o grupo intervenção e placebo.			⊕○○○ Muito baixa	
<b>Eventos adversos gerais</b>											
2 Thaçi, 2008 (44) Schachner, 2005 (51)	ECR	grave <sup>a</sup>	grave <sup>g</sup>	muito grave <sup>h</sup>	não grave	nenhum	No estudo avaliado em 6 semanas (Schachner, 2005 (51)), observou-se maior frequência de eventos adversos gerais no grupo placebo (45.3%) em comparação ao grupo intervenção (36.7%). Já no estudo avaliado em 52 semanas (Thaçi, 2008 (44)), observou-se maior ocorrência de eventos adversos gerais nos pacientes do grupo intervenção (40 eventos) em comparação ao grupo placebo (37 eventos).			⊕○○○ Muito baixa	

### Eventos adversos graves

1 Thaçi, 2008 (44)	ECR	grave <sup>a</sup>	não avaliado <sup>i</sup>	muito grave <sup>j</sup>	muito grave <sup>l</sup>	nenhum	7/125 (5.6%)	1/125 (0.8%)	<b>RR 7.00</b> (0.87 para 56.06)	<b>48 mais por 1.000</b> (de 1 menos para 440 mais)	⊕○○○ Muito baixa
--------------------------	-----	--------------------	---------------------------	--------------------------	--------------------------	--------	--------------	--------------	-------------------------------------	--	---------------------

### Descontinuação por eventos adversos

3 Paller, 2001 (45) Schachner, 2005 (51) Boguniewicz, 1998 (53)	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>m</sup>	nenhum	13/318 (4.1%)	23/319 (7.2%)	<b>RR 0.59</b> (0.31 para 1.13)	<b>30 menos por 1.000</b> (de 50 menos para 9 mais)	⊕⊕○○ Baixa
---	-----	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------	---------------	------------------------------------	--	---------------

### Tacrolimo 0,03% vs acetato de hidrocortisona 1%

Avaliação da certeza das evidências							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência
Estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Tacrolimo 0,03%	Acetato de hidrocortisona 1%	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	

### Melhora clínica (até 12 semanas)

2 Reitamo, 2002 (48) Reitamo, 2004 (49)	ECR	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	599	389	-	<b>DMP 0.68 SD menor</b> (0.83 menor para 0.53 menor)	⊕⊕○○ Baixa
---	-----	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-----	-----	---	--	---------------

### Eventos adversos graves

2 Reitamo, 2002 (48) Reitamo, 2004 (49)	ECR	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>m</sup>	nenhum	5/606 (0.8%)	5/392 (1.3%)	<b>RR 0.65</b> (0.19 para 2.23)	<b>4 menos por 1.000</b> (de 10 menos para 16 mais)	⊕○○○ Muito baixa
---	-----	--------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	--------------	--------------	------------------------------------	--	---------------------

### Descontinuação por eventos adversos

2 Reitamo, 2002 (48) Reitamo, 2004 (49)	ECR	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>m</sup>	nenhum	15/606 (2.5%)	10/392 (2.6%)	<b>RR 0.91</b> (0.40 para 2.04)	<b>2 menos por 1.000</b> (de 15 menos para 27 mais)	⊕○○○ Muito baixa
---	-----	--------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------	---------------	---------------------------------------	---	---------------------

**a.** Os estudos apresentaram problemas em domínios relevantes para avaliação do desfecho; **b.** Há inconsistência devido a uma evidência de heterogeneidade substancial e estatística; **c.** Um dos estudos (Boguniewicz, 1998 (53)) incluiu pacientes de até 16 anos; houve variação em relação à gravidade da doença dos pacientes incluídos (leve a grave ou moderada a grave); houve variação na escala utilizada entre os estudos (EASI ou mEASI); **d.** Um dos estudos (Thaçi, 2008 (44)) apresentou tamanho amostral pequeno; o *change score* dos estudos foi variável; **e.** Os estudos utilizaram tempos de seguimento diferentes (12 e 52 semanas); houve variação em relação à gravidade da doença dos pacientes incluídos (leve a grave ou moderada a grave); houve variação na escala utilizada entre os estudos (CDLQI ou DLQI); um dos estudos (Thaçi, 2008 (44)) utilizou a intervenção nos dois braços durante um período de exacerbação; **f.** Tamanho mínimo ótimo da informação não adequado; **g.** Os estudos apresentaram variação em relação ao número de eventos adversos observados; **h.** Os estudos utilizaram tempos de seguimento diferentes (6 e 52 semanas); um dos estudos (Thaçi, 2008 (44)) utilizou a intervenção nos dois braços durante um período de exacerbação; **i.** A análise baseada em apenas um ECR impossibilitou a avaliação de heterogeneidade estatística; **j.** O estudo utilizou a intervenção nos dois braços durante um período de exacerbação; **l.** Tamanho mínimo ótimo da informação não adequado; Os limites do IC incluem o efeito nulo e cruzam o limiar de dano considerável; **m.** Os limites do IC incluem o efeito nulo e cruzam o limiar de dano considerável.

**ECR:** Ensaio clínico randomizado; **IC:** Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo; **DMP:** Diferença média padronizada.

#### Quadro 12. Avaliação da qualidade da evidência comparando tacrolimo e placebo em adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos

##### Tacrolimo 0,1% vs placebo

Avaliação da certeza das evidências							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência
Estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Tacrolimo 0,1%	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	

##### Melhora clínica (até 12 semanas)

1 Hanifin, 2001 (46)	ECR	muito grave <sup>a</sup>	não avaliado <sup>b</sup>	não grave	não grave	nenhum	209	212	-	SMD <b>1.21 SD menor</b> (1.42 menor para 1 menor)	⊕⊕○○ Baixa
----------------------------	-----	--------------------------	---------------------------	-----------	-----------	--------	-----	-----	---	---	---------------

##### Qualidade de vida (até 52 semanas)

2 Drake, 2001 (43) Wollenberg, 2008 (52)	ECR	muito grave <sup>a</sup>	grave <sup>c</sup>	grave <sup>d</sup>	não grave	nenhum	293	268	-	DMP <b>0.81 SD menor</b> (1.54 menor para 0.08 menor)	⊕○○○ Muito baixa
--	-----	--------------------------	--------------------	--------------------	-----------	--------	-----	-----	---	--	---------------------

#### Eventos adversos gerais

1 Wollenberg, 2008 (52)	ECR	grave <sup>a</sup>	não avaliado <sup>b</sup>	grave <sup>e</sup>	grave <sup>f</sup>	nenhum	Em 52 semanas, observou-se uma maior proporção de pacientes com eventos adversos gerais no grupo intervenção (40.52%) em comparação ao grupo placebo (35.19%).			⊕○○○ Muito baixa
-------------------------------	-----	--------------------	---------------------------	--------------------	--------------------	--------	--	--	--	---------------------

#### Eventos adversos graves

1 Wollenberg, 2008 (52)	ECR	grave <sup>a</sup>	não avaliado <sup>b</sup>	grave <sup>e</sup>	grave <sup>f</sup>	nenhum	Em 52 semanas, observou-se uma maior proporção de pacientes com eventos adversos graves nos pacientes do grupo intervenção (4.31%) em comparação ao grupo placebo (2.78%).			⊕○○○ Muito baixa
-------------------------------	-----	--------------------	---------------------------	--------------------	--------------------	--------	--	--	--	---------------------

#### Descontinuação por eventos adversos

1 Hanifin, 2001 (46)	ECR	muito grave <sup>a</sup>	não avaliado <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>g</sup>	nenhum	24/209 (11.5%)	26/212 (12.3%)	<b>RR 0.94</b> (0.56 para 1.58)	<b>7 menos por 1.000</b> (de 54 menos para 71 mais)	⊕○○○ Muito baixa
----------------------------	-----	--------------------------	---------------------------	-----------	--------------------	--------	----------------	----------------	------------------------------------	--	---------------------

### Tacrolimo 0,03% vs placebo

Avaliação da certeza das evidências							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência
Estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Tacrolimo 0,03%	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	

#### Melhora clínica (até 12 semanas)

2 Hanifin, 2001 (46) Ruzicka, 1997 (50)	ECR	muito grave <sup>a</sup>	grave <sup>c</sup>	grave <sup>h</sup>	não grave	nenhum	265	266	-	DMP <b>1.16 SD menor</b> (1.67 menor para 0.65 menor)	⊕○○○ Muito baixa
---	-----	--------------------------	--------------------	--------------------	-----------	--------	-----	-----	---	--	---------------------

### Qualidade de vida (até 52 semanas)

1 Drake, 2001 (43)	ECR	muito grave <sup>a</sup>	não avaliado <sup>b</sup>	grave <sup>i</sup>	grave <sup>f</sup>	nenhum	176	160	-	DMP <b>0.85 SD menor</b> (1.07 menor para 0.63 menor)	⊕○○○ Muito baixa
--------------------------	-----	--------------------------	---------------------------	--------------------	--------------------	--------	-----	-----	---	--	---------------------

### Eventos adversos gerais

1 Ruzicka, 1997 (50)	ECR	grave <sup>a</sup>	não avaliado <sup>b</sup>	grave <sup>i</sup>	grave <sup>f</sup>	nenhum	Em 3 semanas, observou-se uma maior proporção de pacientes com eventos adversos gerais no grupo intervenção (59.26%) em comparação ao grupo placebo (42.6%).			⊕○○○ Muito baixa
-------------------------	-----	--------------------	---------------------------	--------------------	--------------------	--------	--	--	--	---------------------

### Descontinuação por eventos adversos

2 Hanifin, 2001 (46) Ruzicka, 1997 (50)	ECR	muito grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>h</sup>	grave <sup>i</sup>	nenhum	14/265 (5.3%)	31/266 (11.7%)	<b>RR 0.47</b> (0.25 para 0.86)	<b>62 menos por 1.000</b> (de 87 menos para 16 menos)	⊕○○○ Muito baixa
---	-----	--------------------------	-----------	--------------------	--------------------	--------	---------------	----------------	------------------------------------	--	---------------------

a. Os estudos apresentaram problemas em domínios relevantes para avaliação do desfecho; b. A análise baseada em apenas um ECR impossibilitou a avaliação de heterogeneidade estatística; c. Há inconsistência devido a uma evidência de heterogeneidade considerável e estatística; d. Os estudos apresentaram tempo de seguimento diferentes (12 e 52 semanas); houve variação em relação à gravidade da doença dos pacientes incluídos (leve a grave ou moderada a grave); um dos estudos (Drake, 2001 (43)) não informou sobre as co-intervenções; um dos estudos (Wollenberg, 2008 (52)) utilizou a intervenção nos dois braços durante um período de exacerbação; e. O estudo utilizou a intervenção nos dois braços durante um período de exacerbação; f. Tamanho mínimo ótimo da informação não adequado; g. Os limites do IC incluem o efeito nulo e cruzam o limiar de dano considerável; h. O estudo Hanifin, 2001 (46) incluiu pacientes a partir de 15 anos e o estudo Ruzicka, 1997 (50) incluiu pacientes a partir de 13 anos; houve variação na escala utilizada entre os estudos (EASI ou Score 1); i. Tempo de acompanhamento do estudo foi de 12 semanas; j. O estudo incluiu dois grupos de pacientes: 13 a 60 anos e acima de 16 anos; l. Os limites do IC cruzam o limiar de dano considerável.

ECR: Ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo; DMP: Diferença média padronizada.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa revisão sistemática abordou sobre a eficácia, qualidade de vida e segurança no uso do tacrolimo 0,3mg/g e 1mg/g tópico para a dermatite atópica leve, moderada e grave. Foram localizadas apenas 11 publicações de 10 ensaios clínicos randomizados (ECRs), todas com avaliações entre algumas preocupações a alto risco de viés.

Dos 10 ECRs incluídos, oito compararam o tacrolimo com placebo e dois com acetato de hidrocortisona. A certeza geral de evidências foi baixa ou muito baixa para comparação com placebo ou acetato de hidrocortisona em todos os desfechos.

No Brasil, o tacrolimo é indicado em bula para pacientes com dermatite atópica leve a grave, entretanto há restrições de idade conforme a dosagem, sendo essas: 0,3mg/g para pacientes  $\geq 2$  anos de idade e 1mg/g para  $\geq 16$  anos de idade. O tacrolimo 0,3mg/g e 1mg/g tópico não está incorporado ao Sistema Único de Saúde para o tratamento de dermatite atópica. Se disponível, não haveria expectativa de dificuldade de implementação relacionados à dispensação do medicamento, pois não requer condições especiais de armazenamento e nem necessidade de administração realizada por corpo clínico.

Levando em consideração as limitações apresentadas, as evidências disponíveis apontam que o medicamento é eficaz comparado ao placebo ou ao corticosteroide acetato de hidrocortisona 1%. Em relação aos desfechos de segurança, não foram encontradas diferenças significantes na frequência de eventos adversos entre o tacrolimo e seus comparadores.

## 11. REFERÊNCIAS

1. Silverberg NB. Atopic dermatitis prevention and treatment. *Cutis*. 2017;100(3):173-7.
2. Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyrom R, Chunharas A, Chantaphakul H, Aunhachoke K, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2021.
3. 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.
4. 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. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32(6):850-78.
5. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordero KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(2):327-49.
6. 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):157-82.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management. Guidance and guidelines. 2007.
8. 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.
9. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):590-8.
10. Luz GS, Carvalho MDB, Pelloso SM, Higarashi IH. Prevalência das doenças diagnosticadas pelo programa de triagem neonatal em Maringá, Paraná, Brasil: 2001-2006 / Prevalence of diseases diagnosed by the Program of Neonatal Screening in Maringá, Paraná, Brazil: 2001-2006. *Rev gaúch enferm*. 2008;9(3):446-53.
11. 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.
12. 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.
13. Ministério da Saúde, Tecnologia Secretaria de Ciência, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS, Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT. Relatório de recomendação - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dermatite Atópica: 2023. Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/20230418\\_relatorio\\_de\\_recomendacao\\_pcdt\\_dermatite\\_atopica\\_cp\\_09.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/20230418_relatorio_de_recomendacao_pcdt_dermatite_atopica_cp_09.pdf).
14. Ministério da Saúde, Brasil. Relatório de Recomendação - Versão preliminar do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Dermatite Atópica: 2023. Available from.
15. Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta dermato-venereologica*. 2020;100(12):adv00160-adv.
16. 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.
17. 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. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2021;126(4):417-28.e2.
18. 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.

19. 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.
20. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(2):338-51.
21. Avena-Woods C. Overview of Atopic Dermatitis. 2017.
22. 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. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*. 2017;1(2).
23. 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.
24. Mallol 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.
25. Silverberg JI. Atopic dermatitis treatment: Current state of the art and emerging therapies. *Allergy and asthma proceedings*. 2017;38(4):243-9.
26. 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.
27. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico - Industrial da Saúde Secretaria de Ciência. Portaria conjunta SAES/SECTICS nº34, de 20 de dezembro de 2023 (Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dermatite Atópica): 2023. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2023/portaria-conjunta-saes-sectics-no-34-pcdt-dermatite-atopica.pdf>.
28. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical Guidance: Atopic eczema in children management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years. 2007.
29. 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.
30. 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.
31. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Tacrolimo: 2024. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351004815200360/?substancia=22634>.
32. Food and Drug Administration (FDA). Tacrolimus: 2024. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=200744>.
33. European Medicines Agency (EMA). Taccrolimus: 2024. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/protopic>.
34. LEO Pharma Ltda. PROTOPIC® (tacrolimo). Pomada dermatológica 0,03% e 0,1% [Bula do profissional]: 2023. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=PROTOPIC>.
35. Ministério da Saúde, Tecnologia Secretaria de Ciência, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) [recurso eletrônico] Brasília: 2022. 181]. Available from: <https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>.
36. Agência Nacional de Saúde Complementar (ANS). Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde [atualizado em março de 2024]: 2021. Available from: [https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/atualizacao-do-rol-de-procedimentos/Anexo\\_II\\_DUT\\_2021\\_RN\\_465.2021\\_RN599.pdf](https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/atualizacao-do-rol-de-procedimentos/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_RN599.pdf).
37. Schmitt J, Williams H, HOME Development Group. Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME). Report from the First International Consensus Meeting (HOME 1), 24 July 2010, Munich, Germany. *British Journal of Dermatology*. 2010;163(6):1166-8.

38. Schmitt J, Langan S, Williams HC. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;120(6):1389-98.
39. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016;5(1).
40. Silverberg JI, Hong HC, Calimlim BM, Lee WJ, Teixeira HD, Collins EB, et al. Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: An Updated Network Meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(10):2247-64.
41. No authors listed. Topical tacrolimus for treatment of atopic dermatitis. *Med Lett Drugs Ther*. 2001;43(1102):33-4.
42. Rahman MF, Nandi AK, Kabir S, Kamal M, Basher MS, Banu LA. Topical Tacrolimus versus Hydrocortisone on Atopic Dermatitis in Paediatric Patients: A Randomized Controlled Trial. *Mymensingh Med J*. 2015;24(3):457-63.
43. Drake L, Prendergast M, Maher R, Breneman D, Korman N, Satoi Y, et al. The impact of tacrolimus ointment on health-related quality of life of adult and pediatric patients with atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;44:S65-72.
44. Thaçi D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, Moss C, Boccaletti V, Cainelli T, et al. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: Results of a randomized, multicentre, comparative study. *British Journal of Dermatology*. 2008;159:1348-56.
45. Paller A, Eichenfield LF, Leung DY, Stewart D, Appell M. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;44:47-57.
46. Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: Part I, efficacy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;44:28-38.
47. Soter NA, Fleischer AB Jr, Webster GF, Monroe E, Lawrence I. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part II, safety. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(1 Suppl):S39-46.
48. Reitamo S, Van Leent EJ, Ho V, Harper J, Ruzicka T, Kalimo K, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002;109(3):539-46.
49. Reitamo S, Harper J, Dbos J, Cambazard F, Bruijnzeel-Koomen C, Valk P, et al. 0.03% Tacrolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis: Results of a randomized double-blind controlled trial. *British Journal of Dermatology*. 2004;150:554-62.
50. Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, Rubins A, Dobozy A. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *The New England Journal of Medicine*. 1997;337:816-21.
51. Schachner LA, Lamerson C, Sheehan MP, Boguniewicz M, Mosser J, Raimer S, et al. Tacrolimus ointment 0.03% is safe and effective for the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in pediatric patients: Results from a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Pediatrics*. 2005;116(3):e334-42.
52. Wollenberg A, Reitamo S, Atzori F, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E, et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy*. 2008;63:742-50.
53. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DYM, Hanifin JM. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1998;102:637-44.
54. Shi J, Luo D, Wan X, Liu Y, Liu J, Bian Z, Tong T. Detecting the skewness of data from the five-number summary and its application in meta-analysis. *Stat Methods Med Res*. 2023;32(7):1338-60.
55. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [atualizado em março de 2011]: 2011. Available from: [https://handbook-5-1.cochrane.org/front\\_page.htm](https://handbook-5-1.cochrane.org/front_page.htm).
56. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Sterne JAC. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2): 2019. Available from: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>.
57. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.

## ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA

### Análise de Custo-Efetividade

### Tacrolimo para o tratamento da dermatite atópica

Relatório preliminar

Setembro de 2024

## 1. APRESENTAÇÃO

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

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

Relatório preliminar

### 3. INTRODUÇÃO

No Brasil, o tacrolimo tópico está disponível em duas doses: 0,3 mg/g (0,03%) para uso adulto e pediátrico acima de 2 anos e 1 mg/g (0,1%) para uso adulto e pediátrico acima dos 16 anos (1). Até o momento, sob perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), nenhuma análise de custo-efetividade foi realizada comparando o tacrolimo tópico em qualquer uma das doses aprovadas pela Anvisa.

Segundo a bula, o tacrolimo tópico é indicado para pacientes que não possuem boa resposta ou são intolerantes a tratamentos convencionais, podendo ser utilizado para alívio de sintomas e controle de surtos ou como tratamento de manutenção para prevenção de surtos se considerado conveniente e reavaliado após 12 meses. A bula, no entanto, não define o que seriam tratamentos convencionais (1). No geral, diretrizes clínicas internacionais recomendam o tacrolimo tópico como segunda linha de tratamento para casos em que a dermatite não foi controlada com a utilização de corticoides tópicos (2–4). Na prática, o tacrolimo tópico pode ser utilizado de forma mais segura em áreas mais sensíveis, como face e genitais, e por pacientes com indicação de terapia tópica, mas que apresentam eventos adversos decorrentes do uso de corticosteroides tópicos (4).

O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da Dermatite Atópica, publicado em 2023, prevê três alternativas farmacológicas para o tratamento de pacientes diagnosticados com dermatite atópica (5). Dois dos medicamentos previstos no documento são corticoides tópicos: acetato de hidrocortisona creme 10mg/g e dexametasona creme 1mg/g (5,6). O PCDT recomenda ainda a ciclosporina oral (cápsulas de 25mg, 50mg e 10mg ou solução oral de 10mg/mL) para casos de dermatite atópica moderada a grave. Não é previsto no PCDT, no entanto, outras alternativas farmacológicas mais potentes que poderiam ser utilizadas como opções terapêuticas antes de iniciar o tratamento com ciclosporina oral (5).

Atualmente, não há disponível no SUS qualquer alternativa terapêutica tópica anterior à utilização de medicamentos sistêmicos para pacientes com dermatite atópica que apresentem falhas ou sejam intolerantes à utilização de corticosteroides tópicos. Ressalta-se que a terapia tópica é recomendada para pacientes de qualquer gravidade de dermatite atópica, sendo adjuvante de terapia sistêmicas em casos moderados e graves da doença (2,4,7,8). O tacrolimo tópico ainda não foi avaliado para incorporação no SUS para o tratamento da dermatite atópica ou de qualquer outra condição em saúde.

Nesse sentido, em função da falta de medicamentos tópicos disponíveis no SUS com indicação de uso para pacientes não responsivos ou com indicação ao uso de corticosteroides tópicos, é proposta uma avaliação econômica que compare o tacrolimo tópico com o cuidado usual considerando as indicações de dose previstas em bula. As análises

serão conduzidas seguindo as indicações de dose e faixa etária previstas na bula do tacrolimo tópico (1). Foram construídos dois modelos de custo-efetividade, um para pacientes com idade entre 2 e 15 anos e outro com idade igual ou superior a 16 anos. Optou-se por realizar análises individuais a depender da população uma vez que: (1) as concentrações do tacrolimo tópico com indicação em bula variam de acordo com a idade dos pacientes, sendo que para aqueles com idade entre 2 e 15 anos está indicado apenas o tacrolimo 0,3mg/g, enquanto pacientes com idade acima de 16 anos podem utilizar as duas concentrações (0,3 mg/g e 1 mg/g); (2) os dados de melhora clínica e de qualidade de vida utilizados nesta avaliação e provenientes de estudos primários identificados por meio de revisão sistemática e analisados por meio de meta-análise, como descrito no Anexo 1, também fazem distinção em relação à idade da população, sendo observada diferenças entre as populações em relação aos dois parâmetros. Essa divisão foi feita por a bula não indicar concentrações iguais nessas duas faixas etárias. As principais características estão descritas no **Quadro 1**.

**Quadro 1.** Características do modelo de análise de custo-efetividade do tacrolimo tópico para o tratamento da dermatite atópica

	Entre 2 e 15 anos	Com 16 anos ou mais
<b>Objetivos</b>	Avaliar se o tacrolimo tópico para o tratamento da dermatite atópica, em comparação ao cuidado usual, é custo-efetivo em uma perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)	Avaliar se o tacrolimo tópico para o tratamento da dermatite atópica, em comparação ao cuidado usual, é custo-efetivo em uma perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)
<b>Intervenção</b>	Tacrolimo tópico 0,3mg/g (0,03%)	Tacrolimo tópico 0,3mg/g (0,03%) Tacrolimo tópico 1mg/g (0,1%)
<b>População-alvo</b>	Pacientes com dermatite atópica de qualquer gravidade com idade entre 2 e 15 anos refratários ao tratamento com corticoides tópicos	Pacientes com dermatite atópica de qualquer gravidade com idade igual ou superior a 16 anos refratários ao tratamento com corticoides tópicos
<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema Único de Saúde	Sistema Único de Saúde
<b>Comparadores</b>	Cuidado usual	Cuidado usual
<b>Horizonte temporal</b>	1 ano	1 ano
<b>Taxa de desconto</b>	Não se aplica	Não se aplica
<b>Medidas de efetividade</b>	Anos de vida ajustados pela qualidade ( <i>quality-adjusted life years, QALYs</i> )	Anos de vida ajustados pela qualidade ( <i>quality-adjusted life years, QALYs</i> )
<b>Estimativa de custos</b>	Custos diretos	Custos diretos
<b>Moeda</b>	Reais (R\$)	Reais (R\$)
<b>Análise</b>	Custo-utilidade	Custo-utilidade
<b>Modelo escolhido</b>	Árvore de decisão	Árvore de decisão
<b>Análise de sensibilidade</b>	Análise de sensibilidade determinística e probabilística	Análise de sensibilidade determinística e probabilística

## 4. MÉTODOS

### 4.1 Crianças e adolescentes entre 2 a 15 anos

#### 4.1.1 População-alvo

Recomenda-se tratamento com terapias tópicas (incluindo inibidores da calcineurina, como o tacrolimo) associadas ou não a outros medicamentos para pacientes com dermatite atópica de gravidade leve, moderada ou grave (2,4,8). Assim, nesse modelo, foram considerados pacientes com idade entre 2 e 15 diagnosticados com dermatite atópica de qualquer gravidade, refratária ao tratamento com corticosteroides tópicos.

#### 4.1.2 Perspectiva

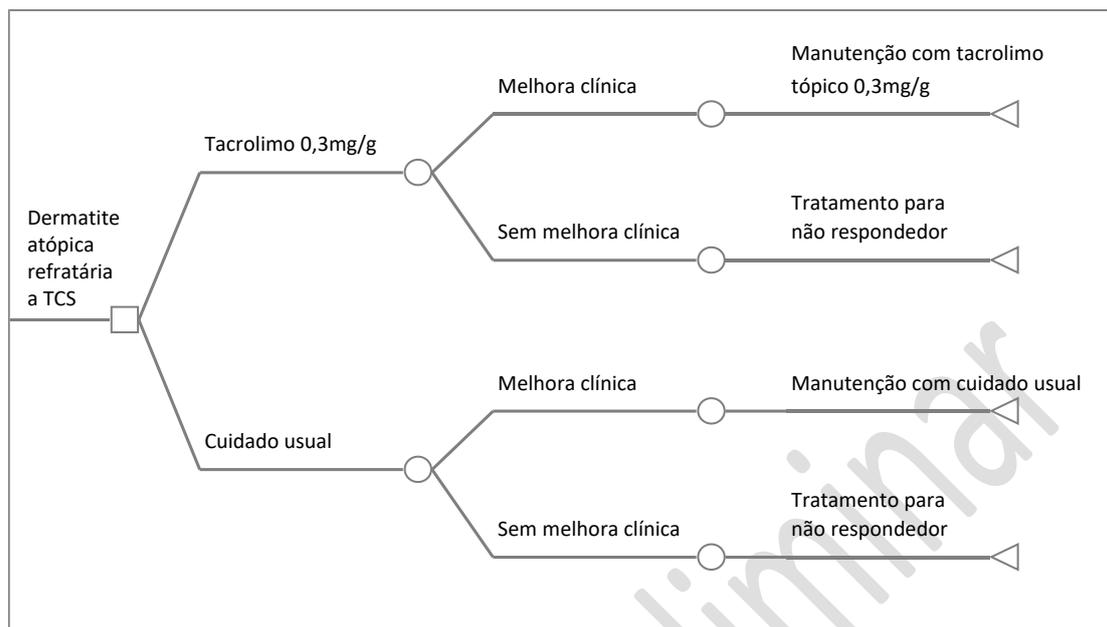
A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

#### 4.1.3 Estrutura do modelo econômico

O tratamento da dermatite atópica com tacrolimo tópico pode envolver uma fase de controle de sintomas seguida de uma fase de manutenção. Conforme previsto em bula aprovada pela Anvisa, o tacrolimo tópico na concentração de 0,3 mg/g deve ser utilizado para o tratamento de crianças e adolescentes com idade entre 2 e 15 anos tanto no regime de controle de sintomas, como no tratamento de manutenção. Nessa análise, utiliza-se uma estrutura de árvore de decisão para simular as duas fases do tratamento da dermatite atópica com tacrolimo tópico 0,3 mg/g.

A árvore de decisão foi construída considerando a probabilidade de se obter a melhora clínica do paciente em cada um dos braços, avaliada pela escala *Eczema Area and Severity Index* (EASI). A melhora clínica foi associada à entrada do paciente em um regime de manutenção com a intervenção ou o comparador – a depender do braço do modelo. Pacientes que não atingiram melhora clínica foram considerados como não respondedores, entrando em uma configuração de cuidado que considera a utilização de medicamentos e procedimentos com o objetivo de controlar a doença. O modelo é apresentado na Figura 1.

**Figura 1.** Árvore de decisão para crianças e adolescentes com idade entre 2 a 15 anos



TCS: corticosteroides tópicos

#### 4.1.4 Horizonte temporal

Para o modelo, utilizou-se um horizonte temporal de um ano – tempo no qual, segundo a bula, a utilização do medicamento deve ser reavaliada. Como previsto em bula, a utilização do tacrolimo tópico em regime de controle de sinais e sintomas da dermatite atópica foi simulada para um período de curto prazo (6 semanas) (1). Para pacientes que atingiram a melhora clínica em tratamento de curto prazo, considerou-se a adoção de um regime de manutenção a longo prazo (46 semanas), assim como previsto em bula. O braço do comparador seguiu a mesma configuração imposta ao tacrolimo: regime de controle de sintomas de 6 semanas e, em caso de melhora clínica a curto prazo, tratamento de manutenção de 46 semanas.

#### 4.1.5 Intervenção e comparador

Para o tratamento de crianças e adolescentes com idade entre 2 e 15 anos, está prevista em bula a indicação de uso do tacrolimo tópico na concentração de 0,3mg/g (0,03%) (1). Em função da falta de medicamentos tópicos disponíveis no SUS com indicação de uso para pacientes não responsivos ou com intolerantes ao uso de corticosteroides tópicos, o comparador utilizado foi cuidado usual, baseado nos grupos dos ensaios clínicos randomizados que fizeram uso do veículo do medicamento (placebo). Com o intuito de refletir a prática clínica, foi considerado como cuidado usual, apenas no custeio, a utilização de dos dois medicamentos tópicos disponibilizados pelo SUS para o tratamento da dermatite atópica (acetato de hidrocortisona creme e dexametasona creme), retratando

a prática de que o paciente não seja privado de cuidado farmacológico. Como não há tratamentos tópicos disponíveis no SUS para pacientes que não responderam aos corticosteroides tópicos disponíveis, foi construindo um segundo cenário no qual o Cuidado Usual foi baseado apenas na hidratação das lesões, a qual não é financiada pelo SUS.

#### 4.1.6 Desfechos

Foi elaborado um modelo de custo-utilidade no qual a efetividade foi avaliada utilizando anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ).

- **Probabilidade de melhora clínica**

O desfecho utilizado para a construção da avaliação econômica foi a probabilidade de melhora clínica dos pacientes nos dois braços de tratamento.

Os dados de melhora clínica utilizados são provenientes da meta-análise da comparação entre tacrolimo tópico 0,3mg/g e seu veículo para crianças e adolescentes com idade entre 2 e 15 anos. Para possibilitar a utilização do resultado da meta-análise no modelo econômico, os dados de diferença média padronizada foram convertidos para a escala EASI por meio da imputação de dados de desvio padrão populacional da escala EASI e resposta típica do comparador a curto prazo, também na escala EASI – ambos aplicados para a população de interesse. Foi considerada uma diferença mínima clinicamente relevante de 6,6 pontos para a escala EASI, de acordo com o descrito na literatura (9), para cada um dos braços de tratamento. A conversão para dados de probabilidade foi realizada no Stata versão 14.0 por meio de distribuição cumulativa normal.

No curto prazo, os resultados da meta-análise sugerem que a probabilidade de melhora clínica, pela escala EASI, é de 0,66 para pacientes em tratamento com tacrolimo tópico 0,3mg/g e 0,36 para pacientes que utilizaram apenas o veículo (placebo) (10–12).

- **Qualidade de vida**

Apesar de dois estudos que avaliaram qualidade de vida terem sido incluídos na revisão realizada neste relatório, um deles foi desconsiderado devido a uma possível diferença relevante da qualidade de vida populacional do estudo quando comparada à realidade brasileira (13). Assim, para a construção da análise de custo-utilidade, foram utilizados os dados referentes ao grupo de pacientes com idade entre 5 e 15 anos relatados no estudo de Thaçi et al., 2008 (14), que comparou o tacrolimo tópico com seu veículo (placebo). A mudança na qualidade de vida para cada um dos grupos avaliados, expressa na escala *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI), foi aplicada à qualidade de vida basal para pacientes brasileiros com idade entre 5 e 16 anos (15) e convertida para dados de utilidade (16).

- **Mortalidade**

Não foram consideradas diferenças em mortalidade dos grupos intervenções e do grupo Cuidado Usual. Por se tratar de um modelo de horizonte temporal de 1 ano, os dados de mortalidade foram desconsiderados.

#### 4.1.7 Estimativas de recursos e custos associados

Os custos diretos considerados no modelo foram: custos de tratamento com as terapias selecionadas e custo de 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 (17).

Para população de crianças e adolescentes entre 2 e 15 anos, a quantidade mensal de tacrolimo tópico utilizada foi obtida por meio de respostas de especialistas à um formulário sobre dermatite atópica elaborado e compartilhado pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS). No formulário foi indicada a quantidade média utilizada de tacrolimo tópico para o tratamento da dermatite atópica em crianças e adolescentes durante 1 mês.

Esperando-se que seja improvável o cuidado usual do paciente com dermatite atópica não considerar qualquer tratamento e com o intuito de refletir a prática clínica, para o custeio do cuidado usual foi utilizado, como pressuposto, a utilização dos dois medicamentos tópicos disponibilizados pelo SUS para o tratamento da dermatite atópica – retratando a prática de que o paciente não seja privado de cuidado farmacológico. Assumiu-se uma utilização média mensal semelhante ao indicado em resposta de especialistas ao formulário compartilhado pelo DGITS considerando as semelhanças físico-químicas entre a intervenção e o comparador. Considerando os dois corticosteroides disponíveis no SUS, o modelo assumiu uma proporção de utilização de 50% para cada um deles. Um segundo cenário foi construído, desconsiderando qualquer custo com o cuidado usual (cenário alternativo).

Para o cálculo do custo do tratamento foi considerada a quantidade média de bisnagas de tacrolimo tópico utilizadas por mês e, para isso, foi utilizada a resposta de especialistas ao formulário compartilhado pelo DGITS em relação à quantidade do medicamento utilizada por mês. O custo foi calculado com base no preço do tacrolimo tópico em bisnaga de 10g e considerou a utilização do tacrolimo tópico 0,3 mg/g para população de crianças e adolescentes entre 2 e 15 anos, conforme recomendado em bula (1). O custo do tratamento mensal é apresentado na **Tabela 1**.

**Tabela 1.** Custo do tratamento para pacientes para pacientes entre 2 e 15 anos

Parâmetro	Preço da bisnaga de 10g <sup>1</sup>	Quantidade da bisnaga por mês	Gramas utilizadas por mês	Custo mensal
Utilização de bisnaga de 10g: crianças - 0,3 mg/g	R\$ 55,12	0,60	6 gramas	R\$ 33,07

NA: não se aplica.

Notas: <sup>1</sup>Tabela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). PMVG 18%. Acesso em 13/09/2024.

- **Pacientes que não apresentaram melhora clínica**

O custo do tratamento para os pacientes que não tiveram melhora clínica foi baseado nas proporções da utilização de medicamentos descritos em um estudo, publicado por Andersen et al., 2019 (20), que avaliou a utilização de recursos em saúde, incluindo medicamentos e acesso a serviços, para crianças e adultos diagnosticados em âmbito hospitalar na Dinamarca. Além dos recursos descritos por Andersen et al., 2019 (20), utilizou-se a proporção de pacientes que consultam a emergência, descrito por Chovatiya et al., 2022 (21). Por entender que os recursos foram estimados com base em diferentes estudos da literatura, os quais incluíam estudos não brasileiros, a estimativa dos recursos e quantidades utilizadas foram validadas por um dermatologista especialista no dia no dia 20/03/2024. A **Tabela 2** apresenta os custos para pacientes que não apresentaram melhora clínica. Com o objetivo de aproximar o modelo da prática clínica, foram considerados medicamentos e procedimentos utilizados para o tratamento de pacientes não respondedores, mas que não estão incorporados ao SUS. Nesse sentido, foi construído um cenário alternativo considerando custo zero para esses medicamentos.

**Tabela 2.** Custos dos tratamentos para pacientes que não apresentaram melhora clínica para pacientes entre 2 e 15 anos

	Proporção de utilização de tratamentos	Custo unitário da tecnologia	Utilização (ano)	Custo anual	Fonte
<b>Hospitalização</b>	50%	R\$ 224,91	1,55	R\$ 174,31	Andersen, 2019 (20). SIGTAP 03.03.08.005-1.
<b>Visita à emergência</b>	65%	R\$ 11,00	6	R\$ 42,90	Chovatiya, 2022 (21). SIGTAP 03.01.06.009-6.
<b>Consulta com especialista</b>	100%	R\$ 10,00	13,55	R\$ 135,50	Andersen, 2019 (20). SIGTAP 03.01.01.007-2.
<b>Anti-histamínicos orais (comprimido)</b>	35,00%	R\$ 0,28	74,34	R\$ 7,29	Andersen, 2019 (20). Hidroxizina 25mg - Bula (0,7 mg/Kg de peso, 3 vezes ao dia) por, no máximo, 10 dias. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses (22). Data: 29/02/2024. Peso: IBGE (23).
<b>Antibióticos (comprimido)</b>	68,00%	R\$ 0,54	70	R\$ 25,70	Andersen, 2019 (20). Cefalexina 500mg. 1000 mg/dia por 14 dias: 2 a 3 vezes ao ano. BPS - média ponderada dos últimos

					18 meses (22). Data: 29/02/2024.
<b>Ciclosporina oral (cápsula 50 mg)</b>	10,00%	R\$ 2,28	640	R\$ 145,92	Andersen, 2019 (20). Ciclosporina (50mg) 5mg/kg/dia por 10 semanas e 2,5 mg/kg/dia até 1 ano. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses (22). Data: 29/02/2024. Peso: IBGE (23).
<b>Metotrexato (comprimido 2,5mg)</b>	70,00%	R\$ 0,70	245,44	R\$ 120,27	Andersen, 2019 (20). Flohr, 2023 (24); Levitt, 2023 (25). Metotrexato (2.5mg) 0.4mg/kg/semana - off-label. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses (22). Data: 29/02/2024. Peso: IBGE (23)
<b>Acetato de hidrocortisona 1% (bisnaga 20g)</b>	50,0%	R\$ 8,22	6	R\$ 24,66	Andersen, 2019 (20). Pressuposto: 1 tubo por mês. BPS - média ponderada dos últimos 18 meses (22). Data: 29/02/2024.
<b>Dexametasona: creme (0,1%) – (bisnaga 10,00 g)</b>	50,0%	R\$ 1,34	6	R\$ 4,02	Andersen, 2019 (20). Pressuposto: 1 tubo por mês. Preço: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses (22). Data: 29/02/2024.
<b>Antidepressivos (comprimido)</b>	8,0%	R\$ 0,43	436,8	R\$ 15,10	Andersen, 2019 (20). Cloridrato de amitriptilina 25mg. Preço: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses (22). Data: 20/03/2024. Dose semanal considerando 30mg/dia.
<b>Total</b>				<b>R\$ 680,56</b>	

#### 4.1.8 Desconto

Por se tratar de um modelo com horizonte temporal de um ano, nenhuma taxa de desconto foi aplicada no modelo, seguindo as recomendações do Ministério da Saúde (17).

#### 4.1.9 Resumo dos parâmetros utilizados no modelo para o caso base para população de pacientes entre 2 e 15 anos

Os parâmetros utilizados no modelo estão descritos na **Tabela 3**.

**Tabela 3.** Parâmetros utilizados no modelo para crianças e adolescentes (2 a 15 anos)

Parâmetro	Utilizado no modelo	Fonte
Probabilidade de melhora clínica com tacrolimo 0,3 mg/g	0,66	Dados de diferença média padronizada da revisão sistemática convertidos para probabilidade.
Probabilidade de melhora clínica com cuidado usual	0,36	Dados de diferença média padronizada da revisão sistemática convertidos para probabilidade.
Utilidade de pacientes que atingiram melhora clínica	0,81	Thaçi, 2008 (14); Currie e Conway, 2007 (16)
Utilidade de pacientes que não atingiram melhora clínica	0,78	Thaçi, 2008 (14).; Currie e Conway, 2007 (16)
Custo mensal: tacrolimo 0.03% (R\$/mês)	R\$ 33,07	Thaçi, 2008 (14). PMVG18%. Acesso em 13/09/2024. Bula do medicamento (22).
Custo mensal: cuidado usual (R\$/mês)	R\$ 5,16	Thaçi, 2008 (14). BPS - média ponderada dos últimos 18 meses para todas as apresentações. Acesso em 29/02/2024. Bula dos medicamentos (18,19).
Custo mensal: não respondedor (R\$/mês)	R\$ 56,71	BPS - média ponderada dos últimos 18 meses para todas as apresentações. Acesso em 29/02/2024. Custos descritos na Tabela 2.

#### 4.1.10 Análise de sensibilidade para população de pacientes entre 2 e 15 anos

Foram realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística com o objetivo de avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros. Na análise de sensibilidade determinística um único parâmetro por vez foi variado com base em seu valor no cenário base, mantendo-se os demais parâmetros constantes. A análise de sensibilidade probabilística multivariada foi conduzida por meio de simulação de Monte Carlo de segunda ordem, onde variáveis do modelo foram associadas com distribuições probabilísticas em um total de 1000 simulações.

Os parâmetros utilizados nas análises estão descritos na **Tabela 4**.

**Tabela 4.** Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade

Descrição do parâmetro	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Probabilidade de melhora clínica com tacrolimo 0,3mg/g	0,55	0,76	Dados de diferença média padronizada da revisão sistemática convertidos para probabilidade.

<b>Probabilidade de melhora clínica com cuidado usual</b>	0,16	0,6	Dados de diferença média padronizada da revisão sistemática convertidos para probabilidade.
<b>Custo mensal: tacrolimo 0,3mg/g (R\$/mês)</b>	R\$ 33,07	R\$ 5,51	Custo: PMVG18%. Acesso em 13/09/2024. Quantidade: Thaçi, 2008 (14). Posologia: bula (1).
<b>Custo mensal: cuidado usual (R\$/mês)</b>	R\$ 5,16	R\$ 0,00	Custo: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses do acetato de hidrocortisona creme, bisnagas de 15, 20 e 30g (22). Acesso em 29/02/2024. Quantidade: Thaçi, 2008 (14). Posologia: bula (18).
<b>Custo mensal: não respondedor (R\$/mês)</b>	R\$ 56,71	R\$ 94,91	Custo: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses (22). Acesso em 29/02/2024. Custos descritos na Tabela 2.
<b>Utilidade de pacientes respondedores</b>	0,68	0,94	DLQI: Thaçi, 2008 (14). Conversão para dados de utilidade: Currie e Conway, 2017 (16).
<b>Utilidade de pacientes não respondedores</b>	0,91	0,65	DLQI: Thaçi, 2008 (14). Conversão para dados de utilidade: Currie e Conway, 2018 (16).

## 4.2 Adolescentes e adultos com idade superior a 16 anos

### 4.2.1 População-alvo

Recomenda-se tratamento com terapias tópicas (incluindo inibidores da calcineurina, como o tacrolimo) associadas ou não a outros medicamentos para pacientes com dermatite atópica de gravidade leve, moderada ou grave (2,4,8). Assim, nesse modelo, foram considerados pacientes com idade igual ou superior a 16 anos diagnosticados com dermatite atópica de qualquer gravidade, refratária ao tratamento com corticosteroides tópicos.

### 4.2.2 Perspectiva

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

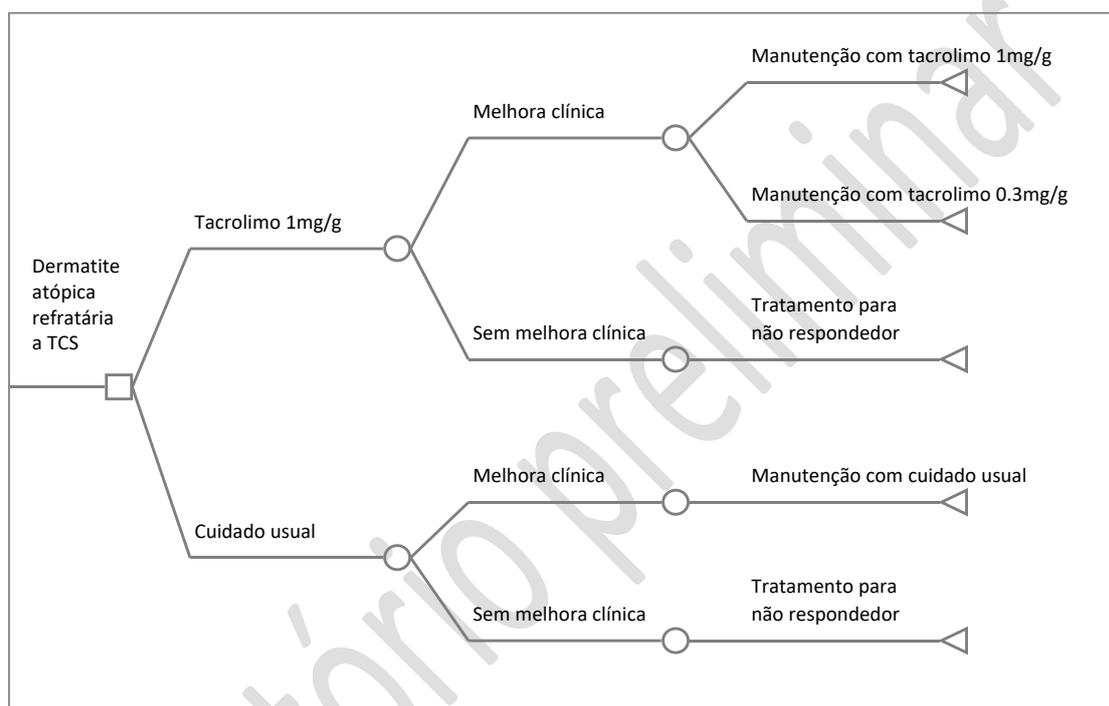
### 4.2.3 Estrutura do modelo econômico

O tratamento da dermatite atópica com tacrolimo tópico pode envolver uma fase de controle de sintomas seguida de uma fase de manutenção. Conforme previsto em bula, o tacrolimo tópico 1mg/g deve ser utilizado para controle de sintomas de pacientes com idade igual ou superior a 16 anos, enquanto na fase de manutenção podem ser utilizadas as concentrações de 1mg/g ou 0,3mg/g a depender da resposta do paciente. Nesta análise, utiliza-se uma estrutura de árvore de decisão para modelar o controle de sintomas com tacrolimo tópico 1mg/g seguido de tratamento de manutenção com qualquer uma das concentrações do medicamento.

A árvore de decisão foi construída considerando a probabilidade de se obter a melhora clínica do paciente em cada um dos braços – tacrolimo 1mg/g ou veículo. A melhora clínica foi associada à entrada do paciente no regime de manutenção com a intervenção ou o comparador – a depender do braço do modelo. Pacientes que não atingiram

melhora clínica foram considerados como não respondedores, entrando em uma configuração de cuidado que considera a utilização de medicamentos e procedimentos com o objetivo de controlar a doença. O modelo é apresentado na **Figura 2**.

**Figura 2.** Árvore de decisão para população de adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos



#### 4.2.4 Horizonte temporal

Para o modelo, utilizou-se um horizonte temporal de um ano – tempo no qual, segundo a bula, a utilização do medicamento deve ser reavaliada. Como previsto em bula, a utilização do tacrolimo tópico em regime de controle de sinais e sintomas da dermatite atópica foi simulada para um período de curto prazo (6 semanas) (1). Para pacientes que atingiram a melhora clínica em tratamento de curto prazo, considerou-se a adoção de um regime de manutenção a longo prazo (46 semanas). O braço do comparador seguiu a mesma configuração imposta ao tacrolimo: regime de controle de sintomas dentro de 6 semanas e, em caso de melhora clínica a curto prazo, tratamento de manutenção de 46 semanas.

#### 4.2.5 Intervenção e comparador

Para pacientes com idade igual ou superior a 16 anos, está prevista em bula utilização do tacrolimo tópico na concentração de 1mg/g (0,1%) para o tratamento inicial da dermatite atópica no regime de controle de sintomas. A depender da resposta do paciente, podem ser utilizadas as concentrações de 0,3mg/g e 1mg/g para o tratamento de manutenção em até um ano (1). Nesse sentido, a intervenção avaliada é o tacrolimo 1 mg/g em regime de controle de sintomas, associado à um tratamento de manutenção com tacrolimo 0,3mg/g ou 1mg/g. Em função da falta de medicamentos tópicos disponíveis no SUS com indicação de uso para pacientes não responsivos ou com intolerantes ao uso de corticosteroides tópicos, o comparador utilizado foi cuidado usual, baseado nos grupos dos ensaios clínicos randomizados que fizeram uso do veículo do medicamento (placebo). Com o intuito de refletir a prática clínica, foi considerado como cuidado usual, apenas no custeio, a utilização de dos dois medicamentos tópicos disponibilizados pelo SUS para o tratamento da dermatite atópica (acetato de hidrocortisona creme e dexametasona creme), retratando a prática de que o paciente não seja privado de cuidado farmacológico. Como não há tratamentos tópicos disponíveis no SUS para pacientes que não responderam aos corticosteroides tópicos disponíveis, foi construindo um segundo cenário no qual o cuidado usual foi baseado apenas na hidratação das lesões, a qual não é financiada pelo SUS.

#### 4.2.6 Desfechos

Foi elaborado um modelo de custo-utilidade no qual a efetividade foi avaliada utilizando anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ).

- **Probabilidade de melhora clínica**

O desfecho utilizado para a construção da avaliação econômica foi a probabilidade de melhora clínica dos pacientes nos dois braços de tratamento.

Os dados de melhora clínica utilizados são provenientes da meta-análise da comparação entre tacrolimo tópico 1mg/g e veículo para pacientes com idade igual ou superior a 16 anos. Para possibilitar a utilização do resultado da meta-análise no modelo econômico, os dados de diferença média padronizada foram convertidos para a escala EASI por meio da imputação de dados de desvio padrão populacional da escala EASI e resposta típica no placebo a curto prazo, também na escala EASI – ambos aplicados para a população de interesse. Foi considerada uma diferença mínima clinicamente relevante de 6,6 pontos para a escala EASI, de acordo com o descrito na literatura (9), para cada um dos braços de tratamento. A conversão para dados de probabilidade foi realizada no Stata versão 14.0 por meio de distribuição cumulativa normal.

Os resultados da meta-análise sugerem que a probabilidade de melhora clínica, pela escala EASI, é de 0,91 para pacientes em tratamento com tacrolimo tópico 1mg/g obtiveram melhora clínica durante o regime de controle de sintomas de curto prazo e de 0,55 para pacientes obtiveram melhora clínica no grupo placebo (26,27).

- **Probabilidade de iniciar tratamento de manutenção com tacrolimo tópico 1 mg/g**

A probabilidade de iniciar o tratamento de manutenção com tacrolimo tópico 1 mg/g foi estimada com base na diferença de escore na escala EASI em comparação ao baseline para o grupo tacrolimo tópico 1 mg/g descrito no estudo Hanifin et al., 2001 (26). A conversão para dados de probabilidade foi realizada no Stata versão 14.0 por meio de distribuição cumulativa normal. Para isso, foi considerada uma diferença mínima clinicamente relevante de 6,6 pontos para a escala EASI (9).

- **Qualidade de vida**

Apesar de dois estudos que avaliaram qualidade de vida terem sido incluídos na revisão realizada neste relatório, um deles foi desconsiderado devido a uma possível diferença relevante da qualidade de vida populacional do estudo quando comparada à realidade brasileira (13). Assim, para a construção da análise de custo-utilidade, foram utilizados os dados referentes ao estudo de Wollenberg et al., 2008 (28) – incluído na revisão sistemática realizada neste relatório que comparou o tacrolimo tópico com seu veículo. A mudança na qualidade de vida para cada um dos grupos avaliados, expressa na escala *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), foi aplicada à qualidade de vida basal para pacientes brasileiros (29) e convertida para dados de utilidade (16).

- **Mortalidade**

Não foram consideradas diferenças em mortalidade dos grupos intervenções e do grupo Cuidado Usual. Por se tratar de um modelo de horizonte temporal de 1 ano, os dados de mortalidade foram desconsiderados.

#### 4.2.7 Estimativas de recursos e custos associados

Os custos diretos considerados no modelo foram: custos de tratamento com as terapias selecionadas e custo de 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 (17).

Para população de adolescentes e adultos, a quantidade mensal de tacrolimo tópico utilizada foi obtida por meio de respostas de especialistas à um formulário sobre dermatite atópica elaborado e compartilhado pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS). No formulário foi indicada a quantidade média utilizada de tacrolimo tópico para o tratamento da dermatite atópica em adolescentes e adultos acima de 16 anos durante 1 mês.

Com o intuito de refletir a prática clínica, foi considerado, a nível de custeio, a utilização de dos dois medicamentos tópicos disponibilizados pelo SUS para o tratamento da dermatite atópica – retratando a prática de que o paciente não seja privado de cuidado farmacológico. Assumiu-se uma utilização média mensal semelhante ao

indicado em resposta de especialistas ao formulário compartilhado pelo DGITS considerando as semelhanças físico-químicas entre a intervenção e o comparador. Considerando os dois corticosteroides disponíveis no SUS, o modelo assumiu uma proporção de utilização de 50% para cada um deles. Um segundo cenário foi construído, desconsiderando qualquer custo com o cuidado usual (cenário alternativo).

Para o cálculo do custo do tratamento foi considerada a quantidade média de bisnagas de tacrolimo tópico utilizadas por mês e, para isso, foi utilizada a resposta de especialistas ao formulário compartilhado pelo DGITS em relação à quantidade do medicamento utilizada por mês. O custo foi calculado com base no preço do tacrolimo tópico em bisnaga de 10g e considerou a utilização do tacrolimo tópico 0,3 mg/g para população de adolescentes e adultos com idade acima de 16 anos, conforme recomendado em bula (1). O custo do tratamento mensal é apresentado na **Tabela 5**.

**Tabela 5.** Custos dos tratamentos para adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos

Parâmetro	Preço da bisnaga de 10g <sup>1</sup>	Quantidade da bisnaga por mês	Gramas utilizadas por mês	Custo mensal
Utilização de bisnaga de 10g: adultos - 0,3 mg/g	R\$ 55,12	1	10 gramas	R\$ 55,12
Utilização de bisnaga de 10g: adultos - 1 mg/g	R\$ 55,74	1	10 gramas	R\$ 55,74

NA: não se aplica.

Notas: <sup>1</sup>Tabela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). PMVG 18%. Acesso em 13/09/2024.

- **Pacientes que não apresentaram melhora clínica**

O custo do tratamento para os pacientes que não tiveram melhora clínica foi baseado nas proporções da utilização de medicamentos descritos em um estudo, publicado por Arruda et al., 2021 (30), que avaliou o manejo da doença em pacientes adultos com dermatite atópica atendidos em hospitais de referência no Brasil. Além dos recursos descritos por Arruda et al, 2021 (30), utilizou-se a proporção de pacientes que fizeram o uso dos corticosteroides tópicos como medicamento de resgate, descrito por Blauvelt USA 2017 (31) para o braço placebo. As utilizações de outros recursos que não medicamentos, foram extraídas da análise de custo-efetividade publicada por Romero Jiménez et al., 2023 (32). Os autores avaliaram dados de utilização de recursos para estimar os recursos de pacientes com dermatite atópica na Espanha. Por entender que os recursos foram estimados com base em diferentes estudos da literatura, os quais incluíam estudos não brasileiros, a estimativa dos recursos e quantidades utilizadas foram validadas por um dermatologista especialista no dia 21/02/2024. A **Tabela 6** apresenta os custos para pacientes não respondedores à terapia. Com o objetivo de aproximar o modelo da prática clínica, foram considerados medicamentos e procedimentos utilizados para o tratamento de pacientes não respondedores, mas que não estão incorporados ao SUS. Nesse sentido, foi construído um cenário alternativo considerando custo zero para esses medicamentos.

**Tabela 6.** Custos dos tratamentos para pacientes que não responderam à terapia

	Proporção de utilização de tratamentos	Custo unitário da tecnologia	Utilização (ano)	Custo anual	Fonte
Hospitalização	50%	R\$ 224,91	3	R\$ 337,37	Jiménez, 2023 (32). SIGTAP 03.03.08.005-1
Visita à emergência	100%	R\$ 11,00	3	R\$ 33,00	Jiménez, 2023 (32). SIGTAP 03.01.06.009-6
Consulta com especialista	100%	R\$ 10,00	21,20	212	Jiménez, 2023 (32). SIGTAP 03.01.01.007-2
Fototerapia (sessões)	4,30%	R\$ 4,00	50	8,6	Arruda, 2021 (30). SIGTAP: 50 sessões anuais
Anti-histamínicos orais (comprimido)	40,00%	R\$ 0,28	30	R\$ 3,36	Arruda, 2021 (30). Hidroxizina 25mg - Bula (3 comprimidos/dia) por 10 dias (33). Preço: BPS - 29/02/2024 (22).
Antibióticos (comprimido)	30,00%	R\$ 0,54	28	R\$ 4,54	Arruda, 2021 (30). Cefalexina 500mg-Bula (1000 mg/dia) por 14 dias. Guideline Europeu (34). Preço: BPS - 29/02/2024 (22).
Ciclosporina oral (cápsula 50 mg)	12,80%	R\$ 2,28	1502	R\$ 438,34	Arruda, 2021(30). Ciclosporina 5mg/kg por 10 semanas e 2,5 mg/kg até 1 ano (35). Peso: IBGE (23). Preço: BPS - 29/02/2024 (22).
Metotrexato (comprimido 2,5mg)	15,00%	R\$ 0,70	208	R\$ 21,84	Arruda, 2021 (30). Metotrexato 15 mg/semana - off-label (36). Preço: BPS - 29/02/2024 (22).
Acetato de hidrocortisona 1% (bisnaga 20g)	47%	R\$ 8,22	6	R\$ 23,18	Blauvelt, 2017 (31). Pressuposto: 1 tubo por mês. Preço: BPS - 29/02/2024 (22).
Dexametasona: creme (0,1%) – (bisnaga 10,00 g)	47%	R\$ 1,34	6	R\$ 3,78	Blauvelt, 2017 (31). Pressuposto: 1 tubo por mês; Preço: BPS - 29/02/2024 (22).
<b>Total</b>				<b>R\$ 1.086,00</b>	

#### 4.2.8 Desconto

Por se tratar de um modelo com horizonte temporal de um ano, nenhuma taxa de desconto foi aplicada no modelo, seguindo as recomendações do Ministério da Saúde (17).

#### 4.2.9 Resumo dos parâmetros utilizados no modelo para o caso base para população de pacientes com idade igual ou superior a 16 anos

Os parâmetros utilizados no modelo estão descritos na **Tabela 7**.

**Tabela 7.** Parâmetros utilizados no modelo para adolescentes e adultos

Parâmetro	Utilizado no modelo	Fonte
Probabilidade de melhora clínica com tacrolimo 1mg/g	0,91	Dados de diferença média padronizada da revisão sistemática convertidos para probabilidade.
Probabilidade de iniciar manutenção com tacrolimo 1mg/g	0,72	Hanifin, 2001 - probabilidade de obter melhora clínica no grupo tacrolimo 0.1% (26).
Probabilidade de melhora clínica com cuidado usual	0,55	Dados de diferença média padronizada da revisão sistemática convertidos para probabilidade.
Utilidade de pacientes que atingiram melhora clínica	0,81	Wollenberg, 2008 (28). Currie e Conway, 2007 (16).
Utilidade de pacientes que não atingiram melhora clínica	0,77	Wollenberg, 2008 (28). Currie e Conway, 2007 (16).
Custo mensal: tacrolimo 0,3 mg/g	R\$ 55,12	Wollenberg, 2008 (28). PMVG18%. Acesso em 13/09/2024. Bula do medicamento (1).
Custo mensal: tacrolimo 1mg/g (R\$/mês)	R\$ 55,74	Wollenberg, 2008 (28). PMVG18%. Acesso em 13/09/2024. Bula do medicamento (1).
Custo mensal: cuidado usual (R\$/mês)	R\$ 8,61	Wollenberg, 2008 (28). BPS - média ponderada dos últimos 18 meses para todas as apresentações (22). Acesso em 29/02/2024. Bula dos medicamentos (18,19).
Custo mensal: não respondedor (R\$/mês)	R\$ 90,50	BPS - média ponderada dos últimos 18 meses para todas as apresentações. Acesso em 29/02/2024. Custos descritos na Tabela 6.

#### 4.2.10 Análise de sensibilidade para população de pacientes com idade igual ou superior a 16 anos

Foram realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística com o objetivo de avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros. Na análise de sensibilidade determinística um único parâmetro por vez foi variado com base em seu valor no cenário base, mantendo-se os demais parâmetros constantes. A análise de sensibilidade probabilística multivariada foi conduzida por meio de simulação de Monte Carlo de segunda ordem, onde variáveis do modelo foram associadas com distribuições probabilísticas em um total de 1000 simulações.

Os parâmetros utilizados nas análises estão descritos na **Tabela 8**.

**Tabela 8.** Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade

Descrição do parâmetro	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Probabilidade de melhora clínica com tacrolimo 1mg/g em adultos	0,87	0,94	Dados de diferença média padronizada da revisão sistemática convertidos para probabilidade.
Probabilidade de melhora clínica com cuidado usual em adultos	0,2	0,86	Dados de diferença média padronizada da revisão sistemática convertidos para probabilidade.
Probabilidade de iniciar manutenção com tacrolimo 1mg/g	0,42	0,91	Probabilidade de obter melhora clínica no grupo tacrolimo 0.1%: Hanifin, 2001 (26). Dados de EASI ajustados para probabilidade via Stata versão 14.0.
Custo mensal: tacrolimo 0,3 mg/g	R\$ 11,15	R\$ 97,55	PMVG18%. Acesso em 13/09/2024. Quantidade: Wollenberg, 2008 (28). Posologia: bula (1).
Custo mensal: tacrolimo 1mg/g (R\$/mês)	R\$ 11,02	R\$ 96,46	PMVG18%. Acesso em 13/09/2024. Posologia: (18,19).
Custo mensal: cuidado usual (R\$/mês)	R\$ 0,00	R\$ 5,29	Custo: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses do acetato de hidrocortisona creme (bisnaga de 20g) + dexametasona creme (10g) (22). Acesso em 29/02/2024. Posologia: (18,19).
Custo mensal: não respondedor (R\$/mês)	R\$ 111,84	R\$ 72,87	Custo: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses (22). Acesso em 29/02/2024. Custos descritos na Tabela 6.
Utilidade melhora	0,68	0,94	DLQI: Wollenberg, 2008 (28). Conversão para dados de utilidade: Currie e Conway, 2007 (16).
Utilidade não respondedor	0,64	0,90	DLQI: Wollenberg, 2008 (28). Conversão para dados de utilidade: Currie e Conway, 2007 (16).

#### 4.3 Pressupostos

- Foi considerado que, de acordo com os grupos de idade considerados – crianças e adolescentes entre 2 e 15 anos de idade e adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos –, a quantidade de tacrolimo tópico utilizada seria, em média, similar, independente da concentração utilizada (0,3mg/g ou 1mg/g);
- Para o cálculo da quantidade utilizada dos corticosteroides tópicos disponíveis no SUS, assumiu-se uma utilização média por aplicação igual para o acetato de hidrocortisona creme e dexametasona creme baseado na utilização do tacrolimo tópico devido a semelhanças físico-químicas. O cálculo da

quantidade utilizada em gramas por dia (g/dia) foi baseada na posologia indicada em bula para cada um dos medicamentos;

- Com o objetivo de aproximar o modelo da prática clínica, utilizou-se o pressuposto da utilização dos dois medicamentos disponíveis no SUS em uma proporção de utilização de 50% para o custeio do comparador para o custeio do cuidado usual. Esse pressuposto foi corrigido em análise de cenários, desconsiderando qualquer custo no tratamento.
- Os níveis de resposta obtidos durante as primeiras 6 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 que fizessem a avaliação dos pacientes a longo prazo.
- Não serão considerados dados de mortalidade, assumindo a equivalência entre as estratégias.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Crianças e adolescentes entre 2 e 15 anos

Considerando o horizonte temporal de um ano e os potenciais benefícios clínicos entre as terapias comparadas, o tratamento com tacrolimo tópico 0,3mg/g para dermatite atópica em crianças e adolescentes com idade entre 2 e 15, refratárias ao tratamento com corticoides tópicos, em comparação a cuidados usuais, foi associado a uma razão de custo-utilidade incremental (RCEI) de R\$ 7.573,95 por ano de vida ajustado por qualidade (AVAQ), como apresentado na **Tabela 9**. Para o **cenário alternativo 1**, que desconsidera custos associados ao cuidado usual, a RCEI foi de R\$ 10.404,35/AVAQ, enquanto o **cenário alternativo 2**, que desconsidera o custo de tecnologias não incorporadas ao SUS, apresentou uma RCEI de R\$ R\$ 10.853,65/AVAQ.

**Tabela 9.** Resultados da análise de custo-utilidade para o caso base e cenários alternativos para população de crianças e adolescentes

	Custos	QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	ICER
<b>Cenário Base</b>					
<b>Tacrolimo</b>	R\$ 481,26	0,80372			
<b>Cuidado usual</b>	R\$ 408,36	0,79410	0,00963	R\$ 72,91	R\$ 7.573,95
<b>Cenário alternativo 1: custo zero para cuidado usual</b>					
<b>Tacrolimo</b>	R\$ 481,26	0,80372			
<b>Cuidado usual</b>	R\$ 381,11	0,79410	0,00963	R\$ 100,15	R\$ 10.404,35
<b>Cenário alternativo 2: custo zero para tecnologias não incorporadas ao SUS</b>					
<b>Tacrolimo</b>	R\$ 445,48	0,80372			

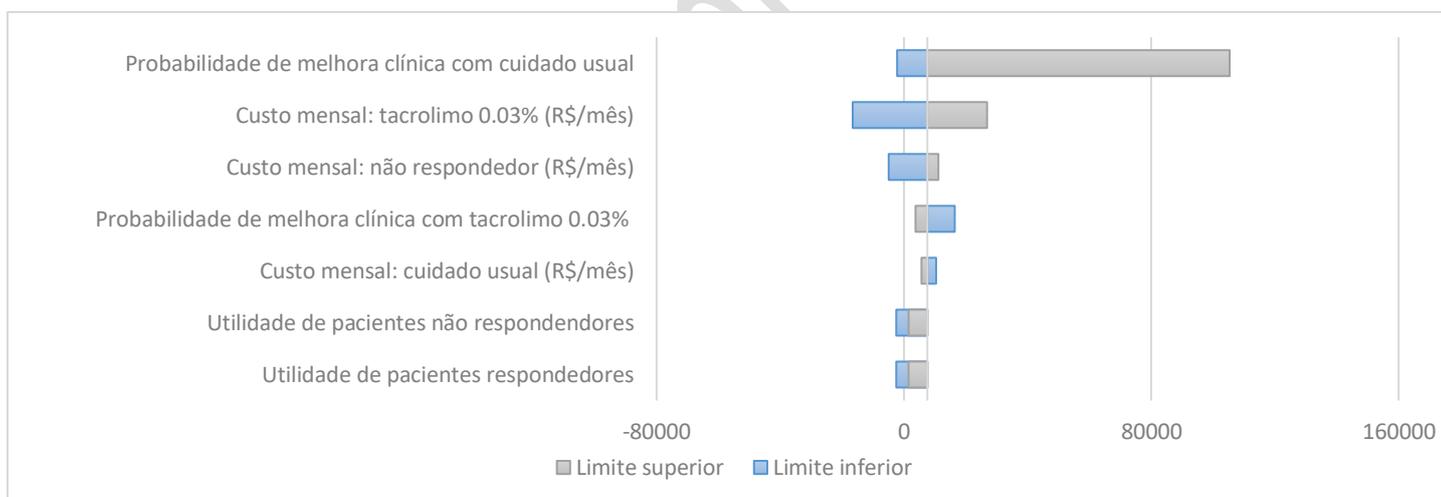
<b>Cuidado usual</b>	R\$ 341,01	0,79410	0,00963	R\$ 104,47	R\$ 10.853,65
----------------------	------------	---------	---------	------------	---------------

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais impactaram o resultado a análise de custo-utilidade foram a probabilidade de melhora clínica com cuidado usual seguido pelo custo do tratamento com tacrolimo 0,3mg/g e custo de não respondedores, respectivamente. Os resultados são apresentados na **Tabela 10** e **Figura 3**.

**Tabela 10.** Resultados da análise de sensibilidade determinística para população de crianças e adolescentes

Descrição do parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Probabilidade de melhora clínica com cuidado usual	-R\$ 2.203,89	R\$ 105.352,29
Custo mensal: tacrolimo 0.03% (R\$/mês)	-R\$ 16.562,37	R\$ 26.883,00
Custo mensal: não respondedor (R\$/mês)	-R\$ 4.926,58	R\$ 11.143,52
Probabilidade de melhora clínica com tacrolimo 0.03%	R\$ 16.437,91	R\$ 3.746,32
Custo mensal: cuidado usual (R\$/mês)	R\$ 10.404,35	R\$ 5.684,27
Utilidade de pacientes respondedores	-R\$ 2.483,26	R\$ 1.499,79
Utilidade de pacientes não respondedores	-R\$ 2.483,26	R\$ 1.499,79

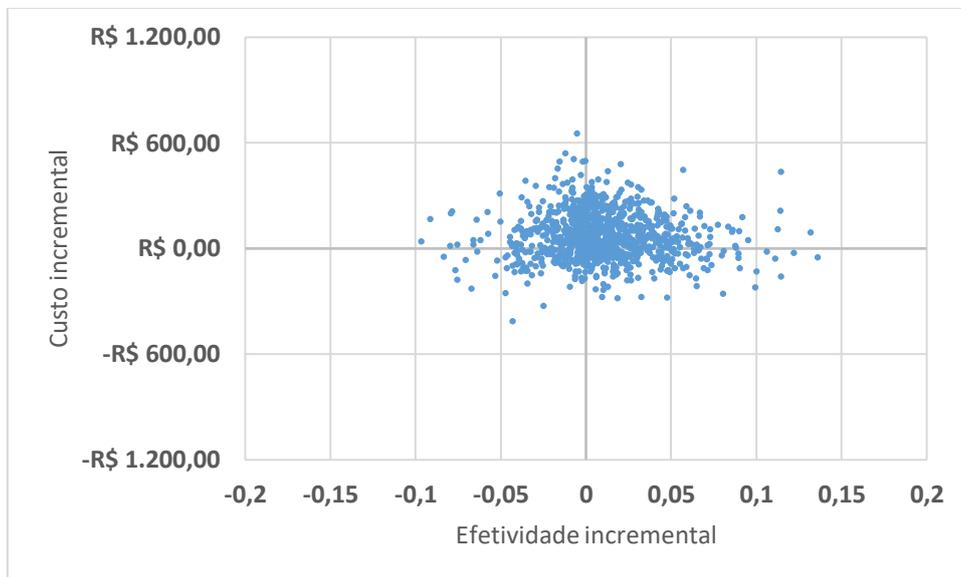
**Figura 3.** Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística para população de crianças e adolescentes



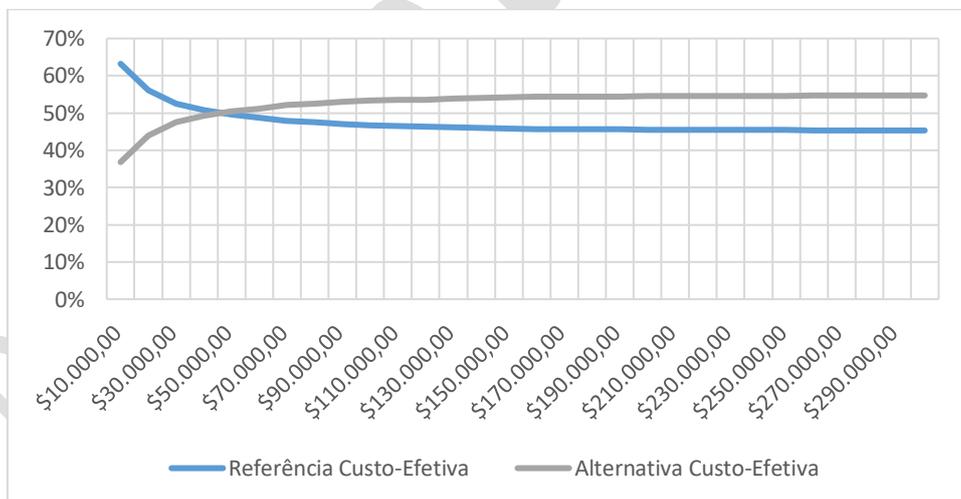
A análise de sensibilidade probabilística com 1.000 simulações, apresentada na **Figura 4**, foi realizada utilizando os mesmos parâmetros descritos na **Tabela 10** e apenas para o cenário base. A maior parte das simulações se situaram no quadrante de maior efetividade incremental e maior custo incremental (44,8%), sendo que 38,3% do total de simulações se mostraram custo-efetivas, considerando um limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000/QALY. Além disso, parte das simulações se situaram no quadrante de menor efetividade incremental e maior custo

incremental (23,4%), representando a tecnologia como dominada, bem como no quadrante de maior efetividade e menor custo (20,0%), nesse caso, sendo dominante.

**Figura 4.** Análise de sensibilidade probabilística (1.000 simulações) para população de crianças e adolescentes



**Figura 5.** Curva de aceitabilidade do tacrolimo tópico 0,3mg/g para população de crianças e adolescentes



### 5.2 Adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos

Considerando o horizonte temporal de um ano e os potenciais benefícios clínicos entre as terapias comparadas, tratamento com tacrolimo tópico 1mg/g para dermatite atópica em adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos, refratários ao tratamento com corticoides tópicos, em comparação ao cuidado usual, foi

associado a uma razão de custo-utilidade incremental (RCEI) de R\$ R\$ 16.566,54 por ano de vida ajustado por qualidade (AVAQ), como apresentado na **Tabela 11**. Para o **cenário alternativo 1**, que desconsidera custos associados ao cuidado usual, a RCEI foi de R\$ R\$ 21.483,16/AVAQ, enquanto o **cenário alternativo 2**, que desconsidera o custo de tecnologias não incorporadas ao SUS, apresentou uma RCEI de R\$ R\$ 17.292,30/AVAQ.

**Tabela 11.** Resultados da análise de custo-utilidade para o caso base e cenários alternativos para população com 16 anos ou mais

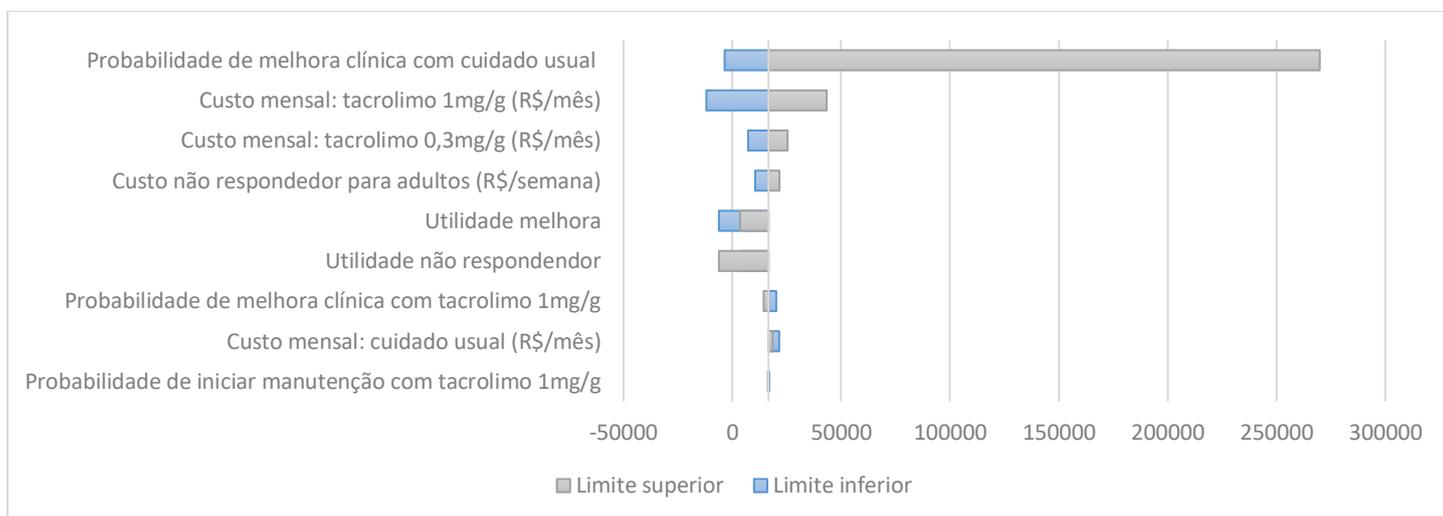
	Custos	QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	ICER
<b>Cenário base</b>					
<b>Tacrolimo</b>	R\$ 701,31	0,80673			
<b>Cuidado usual</b>	R\$ 490,25	0,79399	0,01	R\$ 211,06	R\$ 16.566,54
<b>Cenário alternativo 1: custo zero para cuidado usual</b>					
<b>Tacrolimo</b>	R\$ 701,31	0,80673			
<b>Cuidado usual</b>	R\$ 427,61	0,79399	0,01	R\$ 273,70	R\$ 21.483,16
<b>Cenário alternativo 2: custo zero para tecnologias não incorporadas ao SUS</b>					
<b>Tacrolimo</b>	R\$ 698,57	0,80673			
<b>Cuidado usual</b>	R\$ 478,27	0,79399	0,01	R\$ 220,30	R\$ 17.292,30

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais impactaram o resultado a análise de custo-utilidade foram a probabilidade de melhora clínica com o cuidado usual e os custos associados ao tratamento com tacrolimo tópico 1mg/g e de 0,3mg/g, respectivamente. Os resultados são apresentados na **Tabela 12 e Figura 6**.

**Tabela 12.** Resultados da análise de sensibilidade determinística para população de adolescentes e adultos

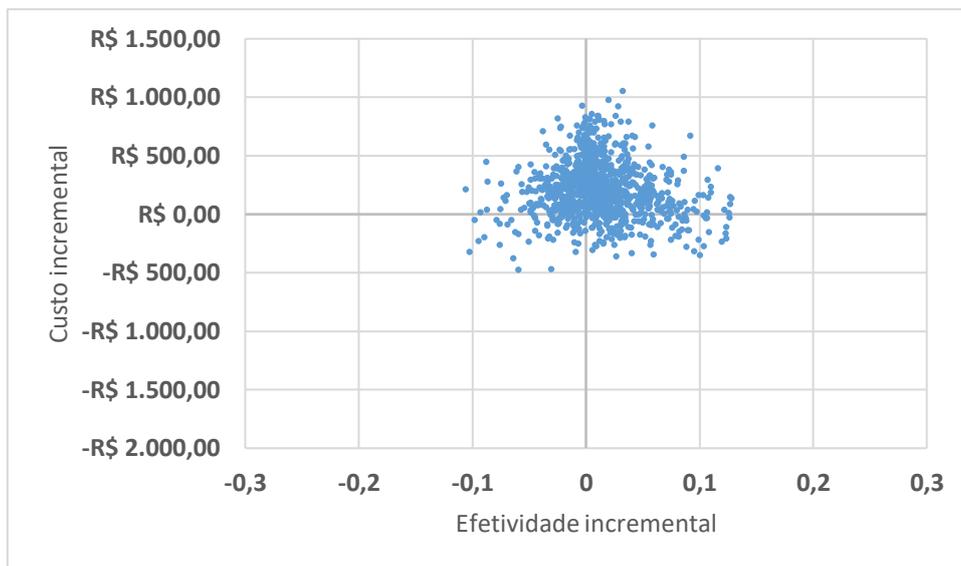
Descrição do parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Probabilidade de melhora clínica com cuidado usual	-R\$ 3.577,52	R\$ 269.921,29
Custo mensal: tacrolimo 1mg/g (R\$/mês)	-R\$ 11.969,87	R\$ 43.319,43
Custo mensal: tacrolimo 0,3mg/g (R\$/mês)	R\$ 7.202,22	R\$ 25.345,59
Custo não respondedor para adultos (R\$/semana)	R\$ 10.460,40	R\$ 21.611,54
Utilidade melhora	-R\$ 6.200,05	R\$ 3.545,92
Utilidade não respondedor	R\$ 3.545,92	-R\$ 6.200,05
Probabilidade de melhora clínica com tacrolimo 1mg/g	R\$ 20.130,56	R\$ 14.373,30
Custo mensal: cuidado usual (R\$/mês)	R\$ 21.483,16	R\$ 18.460,11
Probabilidade de iniciar manutenção com tacrolimo 1mg/g	R\$ 16.706,04	R\$ 16.478,19

**Figura 6.** Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística para população de adolescentes e adultos

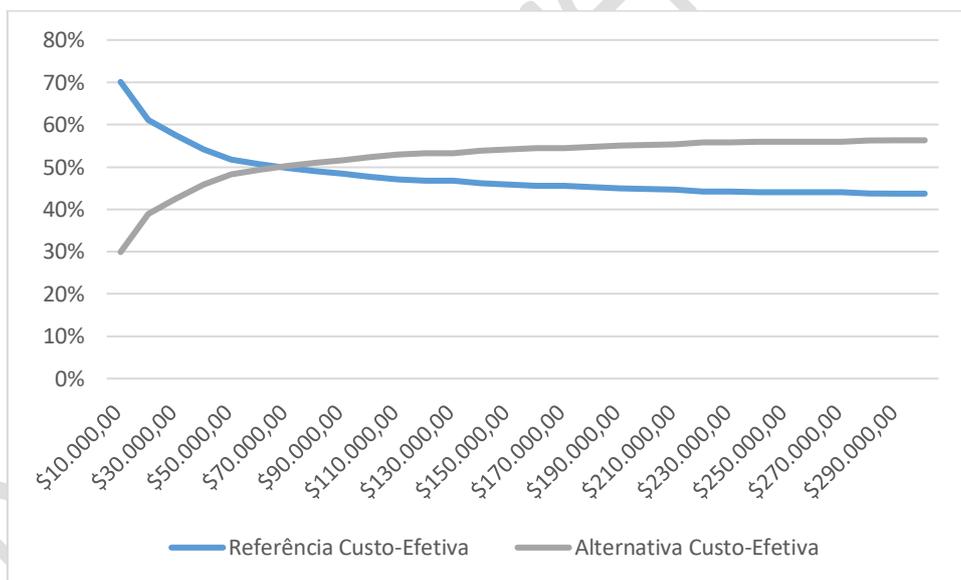


A análise de sensibilidade probabilística com 1.000 simulações, apresentada na **Figura 7**, foi realizada utilizando os mesmos parâmetros descritos na **Tabela 12** e apenas para o cenário base. A maior parte das simulações se situaram no quadrante de maior efetividade incremental e maior custo incremental (52,7%), sendo que 39,9% do total de simulações se mostraram custo-efetivas, considerando um limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000/QALY. Parte das simulações se situaram no quadrante de menor efetividade incremental e maior custo incremental (29,4%), indicando a tecnologia como dominada, enquanto 11,8% das simulações mostraram o tacrolimo tópico como dominante (maior efetividade incremental, menor custo incremental). Apenas 6,1% das simulações mostraram a tecnologia com menor efetividade incremental e menor custo incremental.

**Figura 7.** Análise de sensibilidade probabilística (1.000 simulações) para população de adolescentes e adultos



**Figura 8.** Curva de aceitabilidade para população de adolescentes e adultos



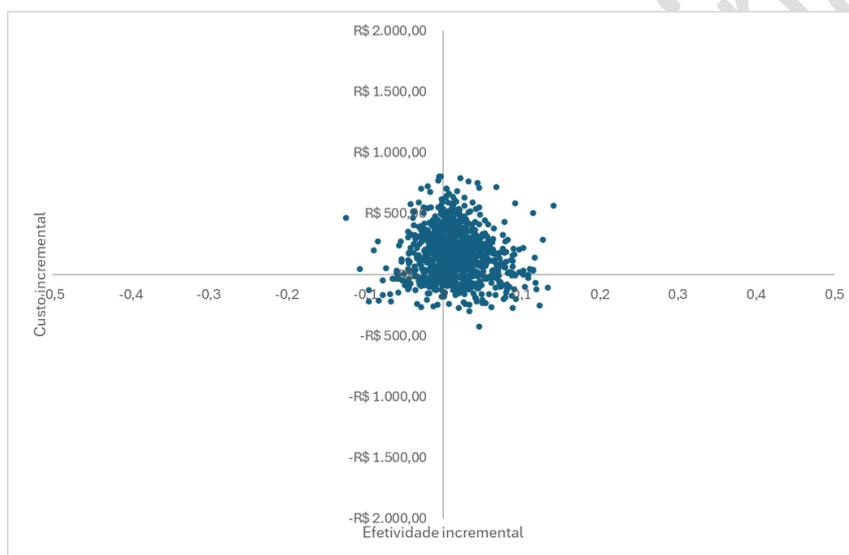
A coorte dos dois modelos foi ajustada, considerando a proporção da população entre 2 e 15 anos e da população com 16 anos ou mais com base na projeção da população publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), permitindo assim a avaliação da eficiência global do tacrolimo em toda a população. O resultado da RCEI encontrada foi de R\$ R\$ 16.566,54 por AVAQ (**Tabela 8**). O Tacrolimo foi considerado como custo-efetivo em 58,6% das simulações (**Figura 9**). Como análise de sensibilidade e por entender ser frágil o dado de custo de não-responder na análise, a análise de custo-efetividade foi recalculada fixando um valor de R\$100/ano para não-

respondedores de qualquer idade. Nesse caso, a RCEI foi de R\$36.203/AVAQ, ainda assim abaixo do limiar de R\$40.000/AVAQ sugerido pelo Ministério da Saúde, evidenciando a robustez do modelo uma vez que não altera significativamente a interpretação dos resultados.

**Tabela 13.** Resultados da análise de custo-utilidade para o caso base e cenários alternativos para população total

	Custos	QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	ICER
<b>Tacrolimo</b>	R\$ 659,50	0,806			
<b>Cuidado usual</b>	R\$ 474,69	0,793	0,013	R\$ 184,81	R\$ 14.660,93

**Figura 9** Análise de sensibilidade probabilística (1.000 simulações) para população total.



## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A razão de custo-utilidade incremental da incorporação do tacrolimo tópico 0,3 mg/g foi de R\$ 7.573,95 por AVAQ para o tratamento de crianças e adolescentes entre 2 e 15 anos e de R\$ 16.566,54 por AVAQ para a incorporação do tacrolimo tópico 1mg/g (controle) e 0,3 mg/g (controle e manutenção) para o tratamento de adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos.

Há uma clara limitação das evidências científicas utilizadas no modelo. Observa-se uma escassez de estudos primários que comparem o medicamento com alternativas farmacológicas disponíveis no SUS para essa população. Deve, ainda, ser considerado a variação considerável na quantidade utilizada do medicamento para o tratamento da condição, que afeta diretamente o custo da terapia. A quantidade utilizada de medicamentos tópicos pode variar de acordo com o a área corporal do paciente, com a área afetada pela dermatite atópica, gravidade da doença e

quantidade de pomada que o paciente utiliza em uma mesma aplicação e, dessa forma, a variação em relação à quantidade e, conseqüentemente, ao custo, é esperada. Nesta avaliação, os dados de quantidade utilizada foram obtidos por meio de respostas de especialistas à um formulário técnico sobre dermatite atópica elaborada e compartilhada pelo DGITS. Outra limitação relevante está relacionada ao período de utilização do medicamento, uma vez que a análise considera a avaliação do tacrolimo tópico a curto prazo, o que pode não representar a prática clínica em sua totalidade já que os pacientes podem utilizar o tacrolimo a longo prazo.

A análise realizada foi limitada não só pelos dados disponíveis na literatura, mas, também, pela escolha do comparador. Atualmente, não há disponível no SUS qualquer alternativa terapêutica tópica anterior à utilização de medicamentos sistêmicos para pacientes com dermatite atópica que apresentem falhas ou sejam intolerantes à utilização de corticosteroides tópicos. Nesse sentido, as estimativas para os parâmetros da probabilidade de melhora clínica e utilidade para o grupo comparador foram baseados em dados do grupo placebo de ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática realizada neste relatório, o que pode afetar os resultados da razão de custo-utilidade incremental obtida.

Para se aproximar da prática clínica, para o cenário base, foram considerados os custos dos tratamentos tópicos disponíveis no SUS. Para simular que não há terapias disponíveis para o tratamento da população que não responde aos corticosteroides tópicos, foram construídos cenários alternativos para as duas populações. Não há, no entanto, alteração da interpretação dos resultados nos cenários alternativos uma vez que os custos do cuidado usual não são os parâmetros que mais impactam o modelo nas avaliações das duas populações. Considerando um limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000/QALY, as simulações da análise de sensibilidade probabilística indicam que em 38,3% das simulações o tacrolimo tópico se mostrou custo-efetivo para o tratamento de crianças e adolescentes entre 2 e 15 anos, enquanto para população de adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos sobe para 39,9%. Para essas populações, respectivamente, a tecnologia foi considerada dominada em 23,4% e 29,4% das simulações.

## 7 REFERÊNCIAS

1. LEO Pharma Ltda. PROTOPIC® (tacrolimo). Pomada dermatológica 0,03% e 0,1% [Bula do profissional]. 2023.
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 Pacific J Allergy Immunol.* 2021;39(3):145–55.
3. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Tacrolimus and pimecrolimus for atopic eczema. *Technol Apprais Guid.* 2023;
4. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur*

- Acad Dermatology Venereol. 2018;32(6):850–78.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta SAES/SECTICS No 34, de 20 de dezembro de 2023. 2023.
  6. Bowie AC, Tadrous M, Egeberg A, Harvey J, Lax SJ, Thyssen JP, et al. Agreement and Correlation between Different Topical Corticosteroid Potency Classification Systems. *JAMA Dermatology*. 2022;158(7):796–800.
  7. Rincón-Pérez C, Larenas-Linnemann D, Figueroa-Morales MA, Luna-Pech J, García-Hidalgo L, Macías-Weinmann A, et al. [Mexican consensus on the diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adolescents and adults]. *Rev Alerg Mex*. 2018;65:s8–88.
  8. Ministry of Health Malaysia. Clinical Practice Guideline. Management of atopic eczema. 2018.
  9. Schram ME, Spuls PI, Leeflang MMG, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI (objective), SCORAD and POEM for atopic eczema: Responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2012;67(1):99–106.
  10. Paller A, Eichenfield LF, Leung DYM, Stewart D, Appell M. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(1 SUPPL.):47–57.
  11. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DYM, Hanifin JM. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(4 II):637–44.
  12. Schachner LA, Lamerson C, Sheehan MP, Boguniewicz M, Mosser J, Raimer S, et al. Tacrolimus ointment 0.03% is safe and effective for the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in pediatric patients: results from a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Pediatrics*. setembro de 2005;116(3):e334-42.
  13. Drake L, Prendergast M, Maher R, Breneman D, Korman N, Satoi Y, et al. The impact of tacrolimus ointment on health-related quality of life of adult and pediatric patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2001;44(1 Suppl CC-Skin):S65-72. Available at: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00441670/full>
  14. Thaçi D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, Moss C, Boccaletti V, Cainelli T, et al. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: Results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol*. 2008;159(6):1348–56.
  15. Campos ALB, De Araújo FM, DosSantos MAL, DosSantos ADAS, Pires CAA. Impact of atopic dermatitis on the quality of life of pediatric patients and their guardians. *Rev Paul Pediatr*. 2017;35(1):5–10.
  16. Currie C, Conway P. Evaluation of the Association Between EQ5D Utility and Dermatology Life Quality Index (DLQI) Score in Patients With Psoriasis. *Value Heal [Internet]*. 2007;10(6):A470–1. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1098-3015\(10\)65617-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1098-3015(10)65617-3)
  17. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. Vol. 5, Revista Brasileira de Linguística Aplicada. 2014. 134 p. Available at: <https://revistas.ufrj.br/index.php/rce/article/download/1659/1508%0Ahttp://hipatiapress.com/hpjournals/index.php/qre/article/view/1348%5Cnhttp://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09500799708666915%5Cnhttps://mckinseysociety.com/downloads/reports/Educa>
  18. União Química Farmacêutica Nacional S/A. CORTIGEN® (acetato de hidrocortisona). Creme dermatológico

- 10mg/g [Bula]. 2023.
19. Laboratório TEUTO Brasileiro S/A. Dexason® (acetato de dexametasona) - creme dermatológico 1mg/g [Bula do Profisisonal]. 2022;
  20. 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 Dermatology Venereol*. 2019;33(6):1133–42.
  21. 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. *Ski Heal Dis*. 2023;3(1):1–9.
  22. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde (BPS) [Internet]. [citado 14 de março de 2024]. Available at: <https://bps.saude.gov.br/login.jsf>
  23. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). 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 [Internet]. [citado 14 de março de 2024]. Available at: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>
  24. 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.
  25. Barak Levitt JA, Alemi S, Ollech A, Reiss-Huss S, Sah M, Renert-Yuval Y, et al. Treatment with Methotrexate in Infants and Toddlers with Atopic Dermatitis: A Retrospective Multi-Center Study. *J Clin Med*. 2023;12(16).
  26. Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: Part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(1 SUPPL.):28–38.
  27. Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, Rubins A, Dobozy A. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 1997;337(12):816–21.
  28. Wollenberg A, Reitamo S, Atzori F, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E, et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy*. junho de 2008;63(6):742–50.
  29. Meneguim S, De Souza Matos TD, Pollo CF, Garuzi M, Miot HA, De Oliveira C. Psychometric characteristics of DLQI-BRA and Skindex-16 to measure the impact of dermatological diseases on quality of life in Brazilian patients. *PLoS One*. 2021;16(8 August):1–9.
  30. Arruda LK, Yang AC, Aoki V, Criado RFJ, Pires MC, Lupi O, et al. Clinical features and disease management in adult patients with atopic dermatitis receiving care at reference hospitals in brazil: The adapt study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(3):236–45.
  31. 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.
  32. Romero Jiménez RM, Herranz Pinto P, Campos Domínguez M, Aceituno Mata S, Bellmunt A, Prades M, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Abrocitinib Compared with Other Systemic Treatments for Severe Atopic Dermatitis in Spain. *PharmacoEconomics - Open* [Internet]. 2024;8(2):291–302. Available at:

<https://doi.org/10.1007/s41669-023-00459-2>

33. EMS S/A. Dicloridrato de hidroxizina - comprimido 25 mg [Bula do profissional]. 2021;
34. 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 Dermatology Venereol. 2018;32(5):657–82.
35. Ltda GF. Ciclosporina. Cápsula mole - 25, 50 ou 100mg [Bula]. 2022.
36. Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, Bernier C, Guillet G, Lahfa M, et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(2):562-569.e3.

Relatório preliminar

## ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

### Análise de Impacto Orçamentário

### Tacrolimo para o tratamento da dermatite atópica

Relatório preliminar

Julho de 2024

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação de impacto orçamentário (AIO) da incorporação do tacrolimo para o tratamento da dermatite atópica no Sistema Único de Saúde (SUS). Este estudo foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo - 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.

Relatório preliminar

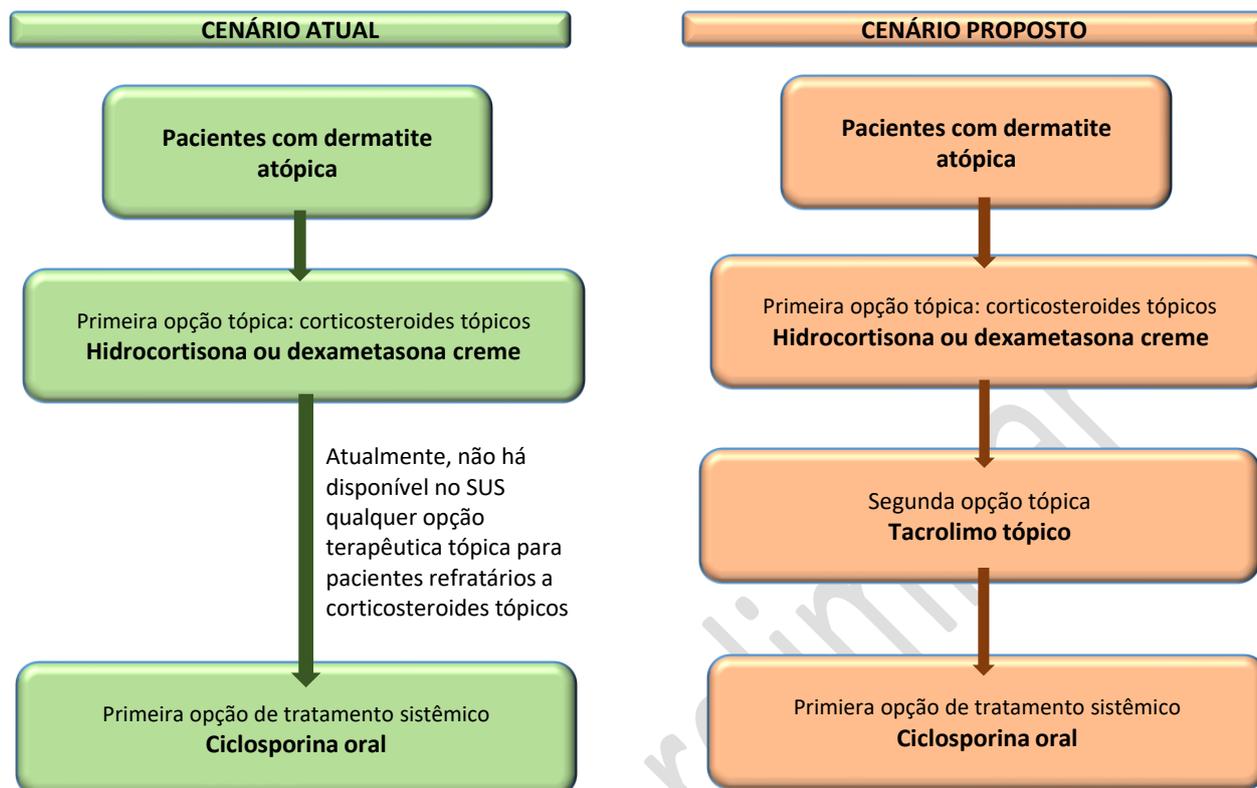
### 3. INTRODUÇÃO

Foram realizadas análises com o objetivo de simular o impacto orçamentário da incorporação do tacrolimo tópico nas concentrações de 0,3 mg/g e 1 mg/g para o tratamento de pacientes com idade igual ou superior a 2 anos com dermatite atópica de qualquer gravidade, assim como previsto em bula SUS. As análises de impacto orçamentário seguiram as indicações previstas em bula brasileira do medicamento (1). O **Quadro 1** apresenta as características das análises propostas e a **Figura 1**, o cenário atual de tratamento da dermatite atópica no SUS e o cenário proposto (com incorporação do tacrolimo tópico).

**Quadro 1.** Características das análises de impacto orçamentário

Objetivos	<b>Avaliar o impacto orçamentário da incorporação do tacrolimo tópico para o tratamento de pacientes com dermatite atópica de qualquer gravidade refratária ao tratamento com corticosteroides tópicos sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)</b>
Intervenção	Tacrolimo 0,03% (0,3 mg/g) e 0,1% (1mg/g)
População-alvo	Pacientes com idade igual ou superior a 2 anos com dermatite atópica de qualquer gravidade refratários ao tratamento com corticoides tópicos
Comparadores	Não se aplica
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Análise	Impacto orçamentário
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística

**Figura 1.** Cenário atual do tratamento da dermatite atópica no Sistema Único de Saúde (SUS) e o cenário proposto com a incorporação do tacrolimo



## 4. MÉTODOS

### 4.1 Perspectiva

A análise do impacto orçamentário adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (2).

### 4.2 Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de 5 anos, conforme as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (2), abrangendo os anos de 2025 a 2029.

### 4.3 População elegível

Adotou-se uma perspectiva epidemiológica para a determinação da população elegível ao tratamento com tacrolimo tópico em função da impossibilidade de utilização de demanda aferida. Foram usados dados de prevalência por faixa etária e sexo da dermatite atópica no Brasil publicados pela HealthData do Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), um centro independente de pesquisa em saúde global da Universidade de Washington (3). As taxas de prevalência

foram aplicadas na projeção da população brasileira entre os anos de 2025 e 2029 feitas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (4).

**Tabela 1.** Dados de prevalência da dermatite atópica e projeção da população brasileira entre 2025 e 2029

Faixa etária	Prevalência <sup>1</sup>	Projeção da população brasileira <sup>2</sup>				
		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: 1. *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME). Prevalência da dermatite atópica no Brasil por faixa etária e sexo (3). 2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060 (4). Masc: masculino; Fem: feminino

Devido à falta de dados robustos a respeito da proporção de utilização de tacrolimo tópico no Brasil, foram adotados dois cenários para determinação da população elegível, um baseado nas respostas de especialistas à um formulário sobre utilização de medicamentos para dermatite compartilhado pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS), com recorte para população moderada à grave (cenário 1), e outro baseado em dados da literatura (cenário 2). No cenário 1, especialistas estimaram que 13% das crianças e 20% dos adultos com dermatite atópica moderada a grave fariam uso do tacrolimo. Nesse caso, foi considerado também a proporção de 48,5% de crianças, 49,4% de adolescentes e 65% de adultos com dermatite atópica moderada a grave. No segundo cenário (cenário 2), baseado em uma revisão estruturada da literatura, foi utilizada uma proporção de 2,1% de crianças e 9,2% de adultos que fariam utilização do tacrolimo tópico para o tratamento da dermatite atópica de qualquer gravidade.

Em relação às concentrações disponíveis do medicamento, foram considerados elegíveis para o tratamento com tacrolimo tópico 0,3mg/g, crianças e adolescentes com idade entre 2 e 15 anos, uma vez que essa população não possui indicação de uso prevista em bula para o tacrolimo tópico 1mg/g. Para o modelo, assumiu-se a utilização do tacrolimo 1mg/g para a população de adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 16 anos considerando que, de acordo com a bula, o tratamento destes pacientes com uma concentração menor (0,3mg/g) fica reservado para casos de tentativa de redução de frequência de aplicação quando e se as condições clínicas permitirem (1). As **Tabelas 2 e 3** apresentam a estimativa da população elegível utilizada no modelo considerando os cenários 1 e 2, respectivamente.

**Tabela 2.** Estimativa do número de pacientes com dermatite atópica elegíveis para o tratamento com tacrolimo tópico 0,3mg/g e 1mg/g entre 2025 e 2029 segundo opinião de especialistas – Cenário 1

IDADE	2025	2026	2027	2028	2029
2	3.892	3.853	3.813	3.773	3.734
3	10.981	10.873	10.762	10.652	10.541
4	11.081	10.975	10.866	10.756	10.646
5	11.178	11.077	10.971	10.863	10.753
6	11.267	11.175	11.074	10.968	10.860
7	10.328	10.256	10.173	10.080	9.984
8	10.392	10.326	10.254	10.171	10.078
9	10.449	10.389	10.324	10.252	10.169
10	10.263	10.447	10.387	10.322	10.250
11	10.342	10.261	10.445	10.386	10.320

12	6.503	6.369	6.320	6.433	6.396
13	6.371	6.501	6.368	6.318	6.432
14	9.848	9.981	10.185	9.976	9.898
15	9.874	9.846	9.978	10.183	9.974
16	9.839	9.872	9.844	9.976	10.180
17	6.114	6.130	6.151	6.134	6.216
18	6.202	6.109	6.125	6.146	6.129
19	6.240	6.197	6.105	6.121	6.142
20	8.270	8.204	8.147	8.026	8.048
21	8.479	8.264	8.198	8.141	8.020
22	6.585	6.504	6.339	6.288	6.245
23	6.602	6.577	6.496	6.332	6.281
24	6.660	6.594	6.569	6.489	6.324
25	6.763	6.652	6.586	6.562	6.481
26	7.028	6.755	6.644	6.579	6.555
27	6.075	5.958	5.726	5.633	5.577
28	6.217	6.067	5.950	5.719	5.626
29	6.303	6.209	6.060	5.943	5.713
30	6.302	6.295	6.202	6.052	5.936
31	6.245	6.295	6.288	6.194	6.045
32	5.752	5.792	5.837	5.831	5.744
33	5.697	5.744	5.784	5.829	5.823
34	5.666	5.690	5.736	5.776	5.822
35	5.680	5.659	5.682	5.729	5.768
36	5.720	5.672	5.651	5.674	5.721
37	5.305	5.272	5.228	5.209	5.230
38	5.320	5.296	5.264	5.220	5.200
39	5.334	5.311	5.287	5.255	5.211
40	5.342	5.325	5.303	5.278	5.247
41	5.344	5.333	5.316	5.294	5.270
42	5.340	5.334	5.323	5.306	5.284
43	5.330	5.327	5.321	5.311	5.294
44	5.296	5.318	5.315	5.309	5.299
45	5.227	5.283	5.306	5.303	5.298
46	5.134	5.215	5.271	5.294	5.291
47	5.036	5.119	5.200	5.257	5.279
48	4.935	5.019	5.102	5.183	5.239
49	4.820	4.918	5.002	5.085	5.166
50	4.690	4.803	4.901	4.985	5.068
51	4.553	4.674	4.787	4.885	4.969
52	4.412	4.534	4.655	4.767	4.865
53	4.262	4.390	4.511	4.632	4.744
54	4.141	4.241	4.368	4.489	4.610
55	4.065	4.120	4.220	4.347	4.468

56	4.017	4.044	4.100	4.199	4.326
57	4.290	4.323	4.353	4.413	4.521
58	4.227	4.258	4.292	4.322	4.382
59	4.157	4.196	4.228	4.262	4.292
60	4.070	4.126	4.166	4.197	4.232
61	3.972	4.040	4.097	4.137	4.168
62	4.030	4.096	4.167	4.225	4.267
63	3.924	3.988	4.053	4.124	4.182
64	3.809	3.883	3.946	4.012	4.082
65	3.680	3.769	3.843	3.905	3.971
66	3.543	3.642	3.730	3.803	3.866
67	3.514	3.615	3.716	3.806	3.882
68	3.359	3.458	3.558	3.658	3.748
69	3.204	3.305	3.404	3.502	3.602
70	3.050	3.153	3.253	3.351	3.448
71	2.899	3.002	3.103	3.203	3.300
72	2.846	2.951	3.057	3.161	3.263
73	2.675	2.776	2.879	2.983	3.085
74	2.511	2.609	2.709	2.810	2.912
75	2.355	2.449	2.546	2.644	2.743
76	2.207	2.297	2.389	2.485	2.581
77	2.114	2.201	2.292	2.384	2.480
78	1.954	2.033	2.117	2.205	2.295
79	1.799	1.879	1.955	2.037	2.123
80	1.647	1.730	1.807	1.882	1.961
81	1.502	1.584	1.664	1.740	1.812
82	1.408	1.484	1.566	1.646	1.722
83	1.254	1.324	1.397	1.475	1.552
84	1.123	1.180	1.246	1.316	1.390
85	1.016	1.057	1.111	1.174	1.240
86	926	956	995	1.047	1.107
87	833	857	886	922	971
88	740	757	780	807	841
89	652	673	689	711	736
90+	566	593	613	628	649
TOTAL	442.664	444.674	446.711	448.474	450.071

**Tabela 3.** Estimativa do número de pacientes com dermatite atópica elegíveis para o tratamento com tacrolimo tópico 0,3mg/g e 1mg/g entre 2025 e 2029 segundo dados da literatura – Cenário 2

IDADE	2025	2026	2027	2028	2029
2	3.691	3.655	3.619	3.583	3.546
3	3.723	3.689	3.654	3.618	3.581
4	3.753	3.722	3.688	3.653	3.617

5	3.440	3.416	3.388	3.357	3.326
6	3.461	3.439	3.415	3.388	3.357
7	3.480	3.460	3.439	3.415	3.387
8	3.418	3.480	3.460	3.438	3.414
9	3.445	3.418	3.479	3.459	3.437
10	2.166	2.121	2.105	2.143	2.130
11	2.122	2.165	2.121	2.104	2.142
12	2.093	2.121	2.165	2.120	2.104
13	2.099	2.093	2.121	2.164	2.120
14	2.091	2.098	2.092	2.120	2.164
15	1.300	1.303	1.307	1.304	1.321
16	1.318	1.299	1.302	1.306	1.303
17	1.326	1.317	1.298	1.301	1.305
18	5.853	5.806	5.766	5.680	5.695
19	6.000	5.848	5.801	5.761	5.676
20	4.660	4.603	4.486	4.450	4.420
21	4.672	4.655	4.597	4.481	4.445
22	4.713	4.666	4.649	4.592	4.476
23	4.786	4.708	4.661	4.644	4.587
24	4.974	4.781	4.702	4.656	4.639
25	4.299	4.216	4.052	3.986	3.947
26	4.400	4.294	4.211	4.048	3.981
27	4.461	4.394	4.288	4.206	4.043
28	4.460	4.455	4.389	4.283	4.201
29	4.420	4.455	4.450	4.384	4.278
30	4.071	4.099	4.131	4.127	4.065
31	4.032	4.065	4.093	4.125	4.121
32	4.010	4.026	4.060	4.088	4.120
33	4.020	4.005	4.021	4.054	4.082
34	4.048	4.014	3.999	4.016	4.049
35	3.754	3.731	3.700	3.686	3.701
36	3.765	3.748	3.725	3.694	3.680
37	3.775	3.759	3.741	3.719	3.688
38	3.781	3.768	3.753	3.735	3.713
39	3.782	3.774	3.762	3.747	3.729
40	3.779	3.775	3.767	3.755	3.739
41	3.772	3.770	3.766	3.758	3.746
42	3.748	3.763	3.761	3.757	3.750
43	3.699	3.739	3.755	3.753	3.749
44	3.633	3.691	3.731	3.746	3.745
45	3.564	3.623	3.680	3.720	3.736
46	3.492	3.552	3.610	3.668	3.708
47	3.411	3.480	3.540	3.598	3.656
48	3.319	3.399	3.468	3.528	3.586

49	3.222	3.308	3.388	3.457	3.516
50	3.122	3.209	3.294	3.374	3.443
51	3.016	3.107	3.193	3.278	3.358
52	2.930	3.001	3.091	3.177	3.262
53	2.877	2.916	2.986	3.076	3.162
54	2.843	2.862	2.901	2.972	3.061
55	3.036	3.060	3.081	3.123	3.199
56	2.992	3.014	3.038	3.059	3.101
57	2.942	2.970	2.992	3.016	3.037
58	2.880	2.920	2.948	2.971	2.995
59	2.811	2.859	2.899	2.927	2.950
60	2.852	2.899	2.949	2.990	3.020
61	2.777	2.822	2.869	2.918	2.960
62	2.696	2.748	2.793	2.839	2.889
63	2.605	2.667	2.719	2.764	2.810
64	2.508	2.577	2.640	2.692	2.736
65	2.487	2.558	2.630	2.694	2.747
66	2.377	2.447	2.518	2.589	2.652
67	2.267	2.339	2.409	2.478	2.549
68	2.159	2.231	2.302	2.371	2.440
69	2.051	2.124	2.196	2.267	2.335
70	2.014	2.088	2.163	2.237	2.309
71	1.893	1.965	2.037	2.111	2.183
72	1.777	1.846	1.917	1.988	2.061
73	1.667	1.733	1.802	1.871	1.941
74	1.562	1.626	1.691	1.758	1.826
75	1.496	1.557	1.622	1.687	1.755
76	1.383	1.439	1.498	1.561	1.624
77	1.273	1.330	1.384	1.442	1.503
78	1.166	1.224	1.279	1.332	1.388
79	1.063	1.121	1.178	1.231	1.282
80	996	1.050	1.108	1.165	1.218
81	888	937	988	1.044	1.098
82	795	835	882	931	984
83	719	748	786	831	878
84	655	677	704	741	783
85	589	607	627	653	687
86	524	536	552	571	595
87	462	476	488	503	521
88	400	420	434	445	459
89	343	364	382	395	406
90+	1.474	1.554	1.641	1.732	1.823
TOTAL	252.668	254.230	255.769	257.180	258.556

#### 4.4 Estimativa de recursos e custos

As alternativas farmacológicas para o tratamento da dermatite atópica previstas no PCDT são o acetato de hidrocortisona creme 10mg/g, dexametasona creme 1mg/g e ciclosporina oral (5). Atualmente, não há disponível no SUS qualquer opção terapêutica tópica para pacientes refratários a corticosteroides tópicos. Ressalta-se que medicamentos tópicos são, na maior parte dos casos, utilizados como adjuvantes ao tratamento sistêmico em casos mais graves de dermatite atópica (6–9). Nesse sentido, utilizou-se como pressuposto da não substituição dos medicamentos tópicos já disponíveis, uma vez que o tacrolimo tópico seria utilizado para uma linha de tratamento ou população diferente.

As informações sobre preços dos medicamentos são apresentadas na **Tabela 4**.

**Tabela 4.** Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia

	PF18% <sup>1</sup>	PMG18% <sup>1</sup>	BPS <sup>2</sup>
Tacrolimo 0,3mg/g - tubo de 10 g	R\$ 70,24	R\$ 55,12	R\$ 56,14
Tacrolimo 1mg/g - tubo de 10g	R\$ 71,00	R\$ 55,74	R\$ 56,14

Fontes: 1) Tabela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Acesso em 13/09/2024; 2) Banco de Preços em Saúde: valor da última compra. Data de acesso: 13/09/2024. Acesso ao BPS: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acao-a-informacao/banco-de-precos>

Para o cálculo do custo do tratamento foi considerada a quantidade média de bisnagas de tacrolimo tópico utilizadas por mês e, para isso, foi utilizada a resposta de especialistas ao formulário compartilhado pelo DGITS em relação à quantidade do medicamento utilizada por mês. O custo foi calculado com base no preço do tacrolimo tópico em bisnaga de 10g e considerou a utilização do tacrolimo tópico 0,3 mg/g para população de crianças e adolescentes entre 2 e 15 anos e de tacrolimo 1mg/g para adolescentes e adultos com idade acima de 16 anos, conforme recomendado em bula (1). A quantidade de tubos utilizados por mês segundo respostas de especialistas, seu equivalente em gramas e o custo mensal são apresentados na **Tabela 5**.

**Tabela 5.** Quantidade de tacrolimo tópico utilizada por mês segundo especialistas

Parâmetro	Quantidade da bisnaga por mês	Gramas utilizadas por mês	Custo mensal
Utilização de bisnaga de 10g: crianças - 0,3 mg/g	0,60	6 gramas	R\$ 33,07
Utilização de bisnaga de 10g: adultos - 3 mg/g	1	10 gramas	R\$ 55,12
Utilização de bisnaga de 10g: adultos - 1 mg/g	1	10 gramas	R\$ 55,74

#### 4.5 Participação de mercado

A participação de mercado do tacrolimo tópico para o tratamento da dermatite atópica foi baseada em dados compartilhados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) sobre a comercialização do tacrolimo tópico. Nesse sentido, foram realizadas simulações para verificação das situações nas quais espera-se que a participação

de mercado do tacrolimo se aproxime do que será observado no âmbito do SUS. Nesse sentido, a participação de mercado foi estimada em 5% no primeiro ano. Com a incorporação do tacrolimo tópico, espera-se um aumento gradual na participação de mercado nos anos subsequentes. Sendo assim, considerou-se para 2026 a participação de 7,5%; para 2027, 10%; para 2028, 12,5% e, para 2029, 15%.

#### 4.6 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. Os parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística são apresentados na **Tabela 6**.

**Tabela 6.** Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade do impacto orçamentário

Descrição do parâmetro	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Proporção de crianças com dermatite moderada a grave que utilizam tacrolimo - segundo especialistas (cenário 1)	10%	20%	Formulário DGITS: resposta de especialistas
Proporção de adultos com dermatite moderada a grave que utilizam tacrolimo - segundo especialistas (cenário 1)	10%	30%	Formulário DGITS: resposta de especialistas
Probabilidade em 12 meses de usar tacrolimo para crianças e adolescente - segundo literatura (cenário 2)	1,0%	13,0%	Proporção média de utilização de tacrolimo tópico segundo revisão estruturada.
Probabilidade em 12 meses de usar tacrolimo para adultos - segundo literatura (cenário 2)	2,0%	16,0%	Proporção média de utilização de tacrolimo tópico segundo revisão estruturada.
Difusão da tecnologia: 2025	0,02	0,1	Pressuposto. Aproximação com dados de comercialização do tacrolimo tópico.
Difusão da tecnologia: 2026	0,05	0,15	Pressuposto. Aproximação com dados de comercialização do tacrolimo tópico.
Difusão da tecnologia: 2027	0,075	0,2	Pressuposto. Aproximação com dados de comercialização do tacrolimo tópico.
Difusão da tecnologia: 2028	0,1	0,25	Pressuposto. Aproximação com dados de comercialização do tacrolimo tópico.
Difusão da tecnologia: 2029	0,125	0,3	Pressuposto. Aproximação com dados de comercialização do tacrolimo tópico.
Utilização de bisnaga de 10g de tacrolimo 0,3 mg/g por crianças e adolescentes em 1 mês - segundo especialistas	0,2	1	Formulário DGITS: resposta de especialistas

Utilização de bisnaga de 10g de tacrolimo 1 mg/g por adolescentes e adultos em 1 mês - segundo especialistas	0,6	1,4	Formulário DGITS: resposta de especialistas
--	-----	-----	---

## 5. RESULTADOS

A população elegível considerando a respostas de especialistas ao formulário compartilhado pelo DGITS (cenário 1) e a os dados de literatura (cenário 2), são apresentados na **Tabela 7**.

**Tabela 7.** População elegível para o tratamento com tacrolimo tópico

Cenário 1: opinião de especialistas					
	2025	2026	2027	2028	2029
2 a 15 anos	133.848	133.606	133.340	132.817	132.157
≥16 anos	308.816	311.069	313.372	315.657	317.914
Total	442.664	444.674	446.711	448.474	450.071
Cenário 2: dados da literatura					
	2025	2026	2027	2028	2029
2 a 15 anos	40.281	40.182	40.054	39.866	39.646
≥16 anos	212.386	214.048	215.715	217.314	218.910
Total	252.668	254.230	255.769	257.180	258.556

Para o cenário 1, que considerou a proporção de pacientes com dermatite atópica moderada a grave que utilizam tacrolimo tópico de acordo com a respostas de especialistas, foi estimado um impacto orçamentário de R\$ 12,9 milhões no primeiro ano, atingindo R\$ 131.563.508,03 em cinco anos, como apresentado na **Tabela 8**.

**Tabela 8.** Impacto orçamentário da incorporação do tacrolimo tópico – cenário 1

Conservador	2025	2026	2027	2028	2029
Tacrolimo 0,3mg/g	R\$ 2.655.973,70	R\$ 3.976.745,27	R\$ 5.291.777,68	R\$ 6.588.799,09	R\$ 7.867.245,54
Tacrolimo 1mg/g	R\$ 10.328.048,87	R\$ 15.605.063,89	R\$ 20.960.800,01	R\$ 26.392.060,38	R\$ 31.896.993,59
Total	<b>R\$ 12.984.022,57</b>	<b>R\$ 19.581.809,16</b>	<b>R\$ 26.252.577,69</b>	<b>R\$ 32.980.859,47</b>	<b>R\$ 39.764.239,13</b>
<b>Total em 5 anos</b>	<b>R\$ 131.563.508,03</b>				

Para o segundo cenário, no qual foram utilizados dados da literatura para definição da proporção de pacientes que utilizam tacrolimo tópico, foi estimado um impacto orçamentário de R\$ R\$ 7,9 milhões no primeiro ano, atingindo R\$ R\$ 80,3 milhões em cinco anos, como apresentado na **Tabela 9**.

**Tabela 9.** Impacto orçamentário da incorporação do tacrolimo tópico – cenário 2

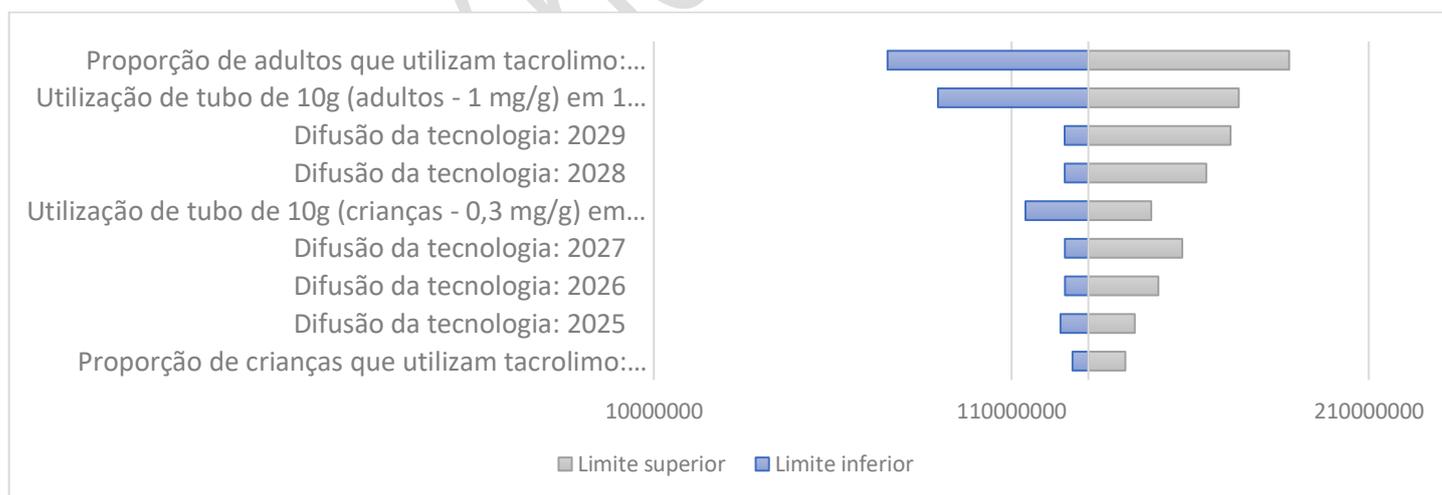
Conservador	2025	2026	2027	2028	2029
Tacrolimo 0,3mg/g	R\$ 799.306,36	R\$ 1.196.006,38	R\$ 1.589.586,51	R\$ 1.977.689,52	R\$ 2.360.131,58
Tacrolimo 1mg/g	R\$ 7.103.054,06	R\$ 10.737.913,13	R\$ 14.428.753,25	R\$ 18.169.623,07	R\$ 21.963.663,79

Total	R\$ 7.902.360,42	R\$ 11.933.919,51	R\$ 16.018.339,76	R\$ 20.147.312,59	R\$ 24.323.795,37
<b>Total em 5 anos</b>	<b>R\$ 80.325.727,66</b>				

Na análise de sensibilidade determinística do cenário 1 (respostas de especialistas), os parâmetros que mais afetaram o modelo foram a proporção de adultos que utilizaria o tacrolimo tópico, bem como a quantidade do medicamento utilizada por mês, respectivamente. Os resultados são apresentados na **Tabela 10** e na **Figura 2**.

**Tabela 10.** Resultados da análise de sensibilidade determinística – cenário 1

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Proporção de adultos que utilizam tacrolimo: moderada a grave (questionário)	R\$ 75.388.256,28	R\$ 187.738.759,79
Utilização de tubo de 10g (adultos - 1 mg/g) em 1 mês (Questionário profissional)	R\$ 89.490.321,33	R\$ 173.636.694,73
Difusão da tecnologia: 2029	R\$ 124.936.134,84	R\$ 171.327.747,16
Difusão da tecnologia: 2028	R\$ 124.967.336,14	R\$ 164.544.367,51
Utilização de tubo de 10g (crianças - 0,3 mg/g) em 1 mês (Questionário profissional)	R\$ 113.976.480,51	R\$ 149.150.535,56
Difusão da tecnologia: 2027	R\$ 125.000.363,61	R\$ 157.816.085,72
Difusão da tecnologia: 2026	R\$ 125.036.238,31	R\$ 151.145.317,20
Difusão da tecnologia: 2025	R\$ 123.773.094,49	R\$ 144.547.530,60
Proporção de crianças que utilizam tacrolimo: moderada a grave (questionário)	R\$ 127.129.737,76	R\$ 141.908.972,00



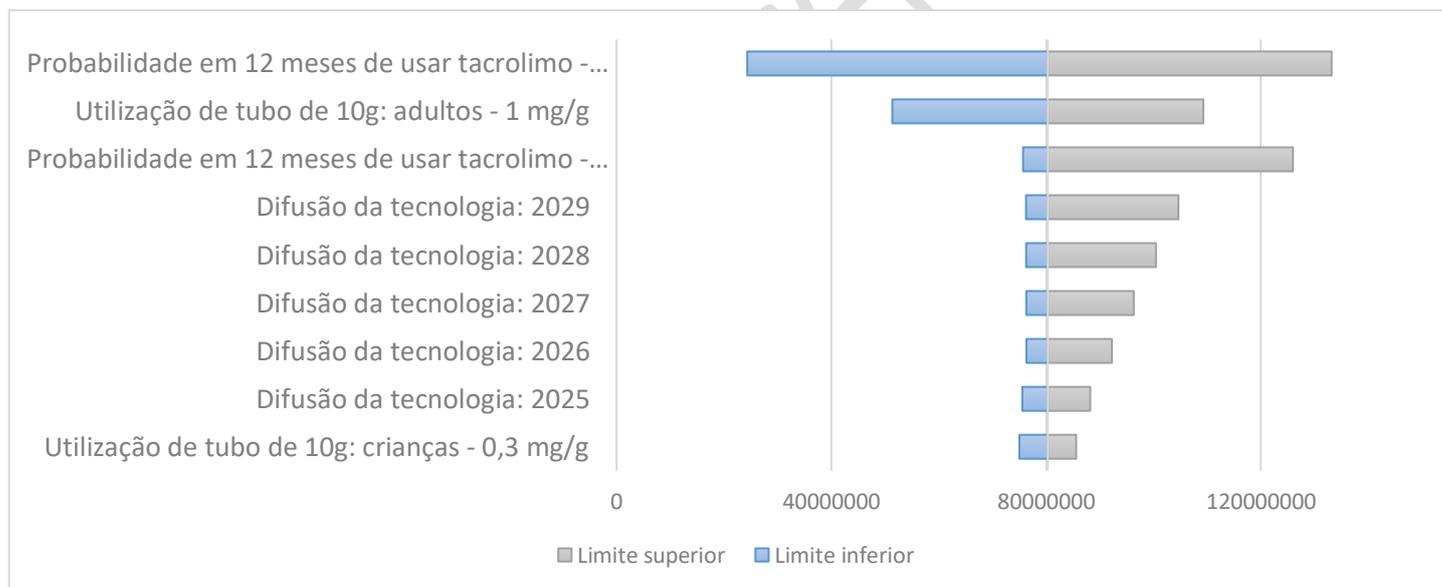
**Figura 2.** Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística – cenário 1

Na análise de sensibilidade determinística do cenário 2 (dados da literatura), os parâmetros que mais afetaram o modelo foi a probabilidade de utilização do tacrolimo em 12 meses para população de crianças e adultos. Os resultados são apresentados na **Tabela 11** e na **Figura 3**.

**Tabela 11.** Resultados da análise de sensibilidade determinística – cenário 2

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Probabilidade em 12 meses de usar tacrolimo: adultos	R\$ 24.345.888,20	R\$ 133.195.576,04
Utilização de tubo de 10g: adultos - 1 mg/g	R\$ 51.364.524,74	R\$ 109.286.930,58
Probabilidade em 12 meses de usar tacrolimo: crianças e adolescente	R\$ 75.718.334,29	R\$ 125.980.807,41
Difusão da tecnologia: 2029	R\$ 76.271.761,76	R\$ 104.649.523,03
Difusão da tecnologia: 2028	R\$ 76.296.265,14	R\$ 100.473.040,25
Difusão da tecnologia: 2027	R\$ 76.321.142,72	R\$ 96.344.067,42
Difusão da tecnologia: 2026	R\$ 76.347.754,49	R\$ 92.259.647,17
Difusão da tecnologia: 2025	R\$ 75.584.311,41	R\$ 88.228.088,08
Utilização de tubo de 10g: crianças - 0,3 mg/g	R\$ 75.043.914,09	R\$ 85.607.541,23

**Figura 3.** Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística – cenário 2



## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dois cenários considerados para o cálculo do impacto orçamentário variaram em relação à população elegível uma vez que, para o cenário 1 foram utilizados dados obtidos por meio de resposta à formulário sobre dermatite atópica compartilhado pelo DGITS e respondido por especialistas da área e com recorte para população moderada a grave, enquanto para o cenário 2 foram utilizados dados de revisão estruturada da literatura para definição da proporção de

pacientes que utilizariam tacrolimo tópico. A variação da população influenciou na diferença do impacto orçamentário que, em cinco anos foi estimado em cerca de R\$ 131,56 milhões no cenário 1 e em R\$ 80,3 milhões no cenário 2. Ressalta-se a dificuldade em relação à disponibilidade de dados primários robustos sobre a utilização do medicamento no país, influenciando na variabilidade observada entre os cenários. No entanto, em ambos casos, foi utilizada uma participação de mercado estimada a partir de dados de comercialização de medicamentos e considerando características da possível incorporação do tacrolimo, o que pode aproximar o modelo da realidade do SUS.

Para os dois cenários, os parâmetros que mais afetaram o modelo foram aqueles associados à proporção de pacientes que faria utilização do medicamento, bem como a quantidade do medicamento utilizada por mês. Obtida por meio de resposta de especialistas, já era esperada influência desse parâmetro no modelo uma vez que a quantidade utilizada de medicamentos tópicos pode variar de acordo com o a área corporal do paciente, com a área afetada pela dermatite atópica, gravidade da doença e quantidade de pomada que o paciente utiliza em uma mesma aplicação.

## 7. REFERÊNCIAS

1. LEO Pharma Ltda. PROTOPIC® (tacrolimo). Pomada dermatológica 0,03% e 0,1% [Bula do profissional]. 2023.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário. 2012. 76 p.
3. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Health Data. Epi Visualization. [Internet]. University of Washington. 2024. Available at: <https://vizhub.healthdata.org/epi/#>
4. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060 [Internet]. 2024. Available at: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta SAES/SECTICS No 34, de 20 de dezembro de 2023. 2023.
6. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018;32(6):850–78.
7. 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 Pacific J Allergy Immunol*. 2021;39(3):145–55.
8. Rincón-Pérez C, Larenas-Linnemann D, Figueroa-Morales MA, Luna-Pech J, García-Hidalgo L, Macías-Weinmann A, et al. [Mexican consensus on the diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adolescents and adults]. *Rev Alerg Mex*. 2018;65:s8–88.
9. Ministry of Health Malaysia. Clinical Practice Guideline. Management of atopic eczema. 2018.



MINISTÉRIO DA  
**SAÚDE**



DISQUE **136**  
SAÚDE