

Podofilotoxina 1,5 mg/g e imiquimode 50
mg/g para condilomas acuminados
decorrentes de infecção por
papilomavírus humano (HPV)

Julho/2017



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 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.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC, foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem



como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o Decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	A CONDIÇÃO CLÍNICA	4
2.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	4
2.2.	Tratamento recomendado	4
3.	AS TECNOLOGIAS	6
3.1.	Podofilina 100 mg/mL solução a 250 mg/mL solução	6
3.2.	Podofilotoxina 1,5 mg/g creme.....	6
3.3.	Imiquimode 50 mg/g creme.....	7
3.4.	Produtos registrados no país.....	9
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	11
4.1.	Busca por evidências – podofilina e podofilotoxina	11
4.2.	Evidência clínica – podofilina e podofilotoxina.....	31
4.3.	Busca por evidências – imiquimode.....	39
4.4.	Evidência clínica – imiquimode	41
4.5.	Avaliação de impacto orçamentário	47
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Podofilina 100 mg/mL a 250 mg/mL solução, podofilotoxina 1,5 mg/g creme e imiquimode 50 mg/g creme.

Nome comercial: Podofilina: não registrado no país; Podofilotoxina: Wartec®; Imiquimode: Ixium®, Imoxy®, Modik® e disponível genérico.

Fabricante: Podofilina: farmácias de manipulação; Podofilotoxina: Laboratórios Stiefel; Imiquimode: Medley Farmacêutica, Germed Farmacêutica.

Indicação: Condilomas acuminados decorrentes de infecção por papilomavírus humano (HPV).

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – SCTIE/MS

Contexto: Condilomas acuminados, ou verrugas anogenitais, são lesões provocadas pela infecção por HPV. Trata-se de uma infecção sexualmente transmissível, de alto contágio. A maior parte das infecções por HPV são assintomáticas e o organismo elimina o vírus em poucos meses. Contudo, em alguns casos o vírus permanece nas genitálias, ânus ou na orofaringe e se observa o surgimento de lesões, como os condilomas acuminados, bem como o risco do desenvolvimento de diversas neoplasias. A transmissibilidade da infecção por HPV é maior quando há condilomas acuminados. Não há tratamentos que eliminem ou interfiram na história natural da infecção por HPV. No entanto, existem procedimentos e alternativas farmacológicas para a eliminação dos condilomas acuminados. Os procedimentos e alguns medicamentos são de administração exclusiva por profissionais médicos. Outros medicamentos podem ser aplicados pelo próprio paciente. No Brasil, há registro sanitário para podofilotoxina 1,5 mg/g (ou 0,15%) ou imiquimode 5% (ou 50 mg/g), ambos administráveis pelo paciente. No SUS, estão disponíveis o medicamento podofilina, em concentrações variando entre 100 mg/mL e 250 mg/mL (ou 10% a 25%), e os procedimentos de excisão cirúrgica e de tratamento geral de infecção sexualmente transmissível.

Perguntas: Podofilotoxina é mais eficaz/efetiva e segura em relação a podofilina para o tratamento de pacientes com condilomas acuminados associados à infecção por HPV? Para pacientes com verrugas anogenitais o uso de imiquimode comparado ao placebo ou a outro tratamento farmacológico há regressão completa ou parcial das verrugas após o tratamento?

Evidências científicas: *Evidências clínicas:* foram elaborados dois Pareceres Técnico-Científicos, um para cada pergunta de pesquisa. Apenas um estudo comparou diretamente podofilotoxina 0,15% em relação a podofilina 25%. Neste estudo, não houve diferença significativa entre elas para a completa remissão de condilomas acuminados após quatro semanas de tratamento,



com proporção de cura de, respectivamente, 44,8% e 44,9%. Este estudo também avaliou a utilização de podofilotoxina 0,5% e esta tecnologia foi significativamente mais eficaz, com 60,0% dos pacientes com remissão completa em quatro semanas. Em outro estudo, podofilotoxina 0,5% não foi significativamente mais eficaz que podofilina 20% na cura em quatro semanas, com eficácia em, respectivamente, 81,2% e 59,3% dos pacientes em seus grupos. Em outros estudos, observou-se que a eficácia de podofilotoxina é significativamente maior que placebo e semelhante a outras tecnologias. Podofilotoxina 0,5% proporciona maior risco para a ocorrência de eventos adversos locais. Já podofilotoxina 0,15% e as variadas concentrações de podofilina proporcionam perfil de segurança semelhante entre si. Sobre a eficácia e segurança de imiquimode 5%, observou-se que o medicamento é mais eficaz que placebo (RR: 4,03; IC 95%: 2,03 a 7,99). Um estudo de metanálise envolvendo comparações diretas e indiretas (*Mixed Treatment Comparison*), a eficácia de imiquimode 5% foi semelhante à de podofilina de 20% a 25% (OR: 1,07; ICr 95%: 0,15-3,45). Neste estudo, podofilotoxina 0,5% foi significativamente mais eficaz que podofilina ou imiquimode, contudo não avaliou podofilotoxina 0,15%. O perfil de segurança de imiquimode 5% foi considerado semelhante a podofilina e melhor que o de podofilotoxina 0,5%. Não houve comparação em relação a podofilotoxina 0,15%. *Avaliação de Impacto Orçamentário:* A avaliação de podofilotoxina 0,15% e de imiquimode 5% considerou o período entre os anos de 2018 e 2022, as projeções populacionais calculadas pelo IBGE, a prevalência de condilomas acuminados na população, a cobertura da atenção básica pelo SUS e a população sexualmente ativa nos últimos 12 meses. A estimativa de impacto orçamentário total em cinco anos para a potencial incorporação de podofilotoxina 0,15% foi de R\$ 758.049,13 para novos casos e R\$ 102.159.244,64 para os casos prevalentes. Para imiquimode 5% foi de, respectivamente, R\$ 895.438,59 e R\$ 120.674.671,98. Considerando os casos prevalentes, o impacto orçamentário médio por habitante para podofilotoxina 0,15% e imiquimode 5% foi de, respectivamente, R\$ 0,48 e R\$ 0,57. Análises de sensibilidade demonstraram maior que a variação na prevalência afeta mais o resultado do impacto orçamentário em relação ao preço dos tratamentos. As variações nas taxas de difusão das tecnologias proporcionam maior amplitude nas estimativas do impacto orçamentário.



2. A CONDIÇÃO CLÍNICA

As informações desta seção foram extraídas ou baseadas na Nota Técnica nº 255/2017/DAF/SCTIE/MS, produzida pelo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, do Ministério da Saúde.

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

As verrugas anogenitais, também conhecidas como condilomas acuminados, crista de galo, figueira ou cavalo de crista, são a manifestação de uma infecção sexualmente transmissível (IST) de tipos específicos de papilomavírus humano (HPV). Atualmente, existem mais de duzentos tipos de HPV, alguns deles podendo causar câncer de colo do útero [1].

A principal forma de transmissão do HPV é pela via sexual, que inclui contato oral-genital e genital-genital. Embora de forma mais rara, o HPV pode ser transmitido durante o parto ou, ainda, por objetos contaminados [1].

Dados de países europeus indicam que as verrugas anogenitais estão entre os diagnósticos mais comuns de IST, representando 41,2% de todas as notificações de IST. As maiores taxas de incidência são relatadas em mulheres jovens (16 a 19 anos) e em homens com idade entre 20 a 24 anos [2]. Enquanto no Brasil, cerca de 10% dos brasileiros são acometidos por condilomas em algum momento da vida devido ao contato sexual desprotegido com pessoas infectadas pelo HPV [3].

Embora as verrugas anogenitais não estejam associadas a uma mortalidade significativa, podem causar sofrimento e desconforto nos pacientes afetados e, conseqüentemente, uma perda significativa na qualidade de vida em relação a população em geral. Estudos identificaram sofrimento psicossocial, ansiedade, impacto na vida sexual, sintomas físicos, tratamentos dolorosos e altas taxas de recorrência como principais fatores que reduzem a qualidade de vida em pacientes com condiloma acuminado [2].

Visto que as infecções anogenitais causadas pelo HPV são altamente contagiosas, estando entre as infecções sexualmente transmissíveis mais comuns, deve-se identificar estratégias de tratamento eficazes; os resultados relatados pelos pacientes e os eventos adversos locais são aspectos importantes para a escolha do manejo terapêutico [1].

2.1.1. Tratamento recomendado

Não há evidências sobre tratamentos que eliminem ou interfiram na história natural da infecção por HPV. A maior parte das infecções são autolimitadas, não provocam



manifestação clínica e a eliminação do vírus ocorre em até dezoito meses. Contudo, uma parcela dos indivíduos infectados não consegue eliminar a infecção e desenvolve lesões microscópicas (subclínicas) ou macroscópicas (verrugas anogenitais). As verrugas anogenitais são mais contagiosas que as lesões subclínicas [3].

O tratamento de verrugas anogenitais decorrentes de infecção por HPV pode ser feito por meio de procedimentos ou medicamentos. O objetivo terapêutico é a redução, remoção ou destruição das lesões. Para tratamento de lesões em tecidos úmidos ou em áreas intertriginosas, os medicamentos tópicos são mais eficazes. Em regiões secas e em casos de poucas lesões, pode-se optar por procedimentos não farmacológicos [1,3].

Medicamentos tópicos são tratamentos indicados para redução e eliminação das verrugas anogenitais, tais como podofilina, ácido tricloroacético, fluoruracila, podofilotoxina e imiquimode. Os dois primeiros somente podem ser aplicados por profissionais médicos e os demais podem ser aplicados pelo próprio paciente. Crioterapia, eletrocauterização e excisão cirúrgica são procedimentos utilizados para a remoção ou destruição das lesões [1].

Atualmente, o SUS tem estabelecido na RENAME o medicamento podofilina em solução nas concentrações de 100 mg/mL e 250 mg/mL, financiado por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica [4]. Além disso, no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses, e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP), constam os procedimentos para a excisão cirúrgica (04.07.02.022-5 EXCISAO DE LESAO / TUMOR ANU-RETAL) e para tratamento geral de pacientes com IST (03.03.01.012-6 TRATAMENTO DE INFECÇÕES DE TRANSMISSÃO PREDOMINANTEMENTE SEXUAL (A50 A A64)), ambos do financiamento de Média e Alta Complexidade (MAC) [5].



3. AS TECNOLOGIAS

3.1. Podofilina 100 mg/mL solução a 250 mg/mL solução

Tipo: Medicamento.

Ativo: Podofilina.

Indicação aprovada na Anvisa: Sem registro na Anvisa.

Indicação no Formulário Terapêutico Nacional: Condilomas anogenitais externos (condiloma acuminado).

Apresentação: Podofilina 100 mg/mL em solução hidroalcoólica especialmente manipulada e 250 mg/mL em solução hidroalcoólica especialmente manipulada.

Posologia e Forma de Administração: Aplicar, cuidadosamente, apenas sobre as verrugas, evitando contato com a pele normal. Na primeira aplicação, lavar após trinta a quarenta minutos, no máximo. Nas aplicações subsequentes, enxaguar após uma a quatro horas (não extrapolar seis horas). Repetir a aplicação, semanalmente, por até quatro a seis semanas.

Contraindicações: Pacientes grávidas ou em lactação, crianças, acometidos por diabetes. Uso concomitante com corticosteroides. Distúrbios circulatórios ou em verrugas que sangram. Hipersensibilidade a podofilina.

Precauções: Evitar uso em áreas extensas ou em mucosas. Evitar contato com rosto, olhos, pele normal e feridas abertas. Para prevenir contato com a área adjacente (normal), recomenda-se aplicação de vaselina em torno da área afetada antes da aplicação da podofilina; como alternativa, ou de forma conjunta, pode-se aplicar talco sobre a área onde foi aplicada a podofilina. A aplicação deve ser feita por médico.

Eventos adversos: Irritação local. Efeitos sistêmicos podem ocorrer após aplicações excessivas: náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, paralisia do íleo, taquicardia, hipotensão, leucopenia transitória, trombocitopenia, insuficiência renal, hepatotoxicidade, neurotoxicidade tardia, incluindo alucinações visuais e auditivas, desorientação, confusão e delírio.

3.2. Podofilotoxina 1,5 mg/g creme

Tipo: Medicamento.

Princípio Ativo: Podofilotoxina.



Indicação aprovada na Anvisa: Tratamento tópico de verrugas anogenitais externas (condiloma acuminado), que afetam principalmente o pênis, em homens, e a genitália externa feminina, além da região perianal em ambos os sexos.

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento de verrugas anogenitais causadas pela infecção por papilomavírus humano (HPV).

Apresentação: Podofilotoxina 1,5 mg/g creme - embalagem contendo bisnaga com 5 gramas de produto e um espelho.

Posologia e Forma de Administração: Aplicação do creme estritamente nas lesões, duas vezes ao dia durante três dias e permanecer por quatro dias sem aplicação, completando o ciclo semanal. Caso as lesões persistam, repetir o ciclo semanal. Se as lesões persistirem após o quarto ciclo semanal, deve-se retornar ao médico para reavaliação do tratamento.

Contraindicações: Tratamento de feridas abertas, como, por exemplo, as decorrentes de procedimentos cirúrgicos. Pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula. Não deve ser utilizado em crianças.

Precauções: O produto não deve ser ingerido ou entrar em contato com os olhos. Lavar bem as mãos imediatamente após a aplicação para evitar o contato prolongado com a pele sadia. O uso durante o período menstrual pode resultar em resultado insatisfatório, pois o fluxo menstrual pode ocasionar a retirada do produto dos locais de aplicação. Evitar relações sexuais no período de uso do produto – caso ocorra, utilizar preservativo. Por ser a podofilotoxina inibidora da metáfase na divisão celular, o produto não deve ser utilizado por mulheres grávidas. Não há estudos sobre o uso de podofilotoxina em mulheres grávidas ou durante a lactação. Portanto, somente deve ser usado durante a gravidez ou lactação se os benefícios justificarem o risco potencial para o feto ou lactente.

Eventos adversos: Irritação local associada à ação de necrose da verruga e que diminui gradativamente após o tratamento. Sensibilização da pele, prurido, ardor, eritema, úlcera epitelial superficial e balanopostite.

3.3. Imiquimode 50 mg/g creme

Tipo: Medicamento.

Princípio Ativo: Imiquimode.

Indicação aprovada na Anvisa: Condiloma acuminado (verrugas externas, genitais e anais), uma doença sexualmente transmissível causada pelo vírus HPV (Human Papilomavirus);



ceratoses actínicas clinicamente típicas, não-hipertróficas, não-hiperceratóticas, na face ou no couro cabeludo em adultos imunocompetentes; carcinoma basocelular superficial primário em adultos imunocompetentes, confirmado por biópsia, com um diâmetro máximo de 2,0 cm, localizado no tronco (excluindo mucosa anogenital), pescoço ou extremidades (excluindo mãos e pés), somente quando métodos cirúrgicos são clinicamente menos apropriados e o acompanhamento do tratamento pode ser razoavelmente assegurado para os pacientes tratados.

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento de verrugas anogenitais causadas pela infecção por papilomavírus humano (HPV).

Apresentação: Imiquimode 50 mg/g creme - embalagem contendo seis ou doze sachês com 250 mg de produto em cada sachê.

Posologia e Forma de Administração: As aplicações devem ser realizadas em dias alternados (três vezes por semana), por exemplo, segundas, quartas e sextas ou terças, quintas e sábados. O tratamento deve ser mantido até o desaparecimento das verrugas ou por um período máximo de dezesseis semanas por cada episódio de verrugas.

Contraindicações: Hipersensibilidade ao imiquimode ou a qualquer outro componente da fórmula.

Precauções: Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia de imiquimode em pacientes com idade inferior a 12 anos. Não é recomendada a aplicação em áreas ulceradas do pênis ou da vulva, bem como em locais em que a pele não esteja íntegra. Não deve ser aplicado em áreas internas, como uretra, vagina, colo do útero ou parte interna do ânus. Pacientes com verrugas genitais devem utilizar preservativos em suas relações sexuais para evitar a transmissão do vírus e a consequente contaminação de parceiros. Além disso, após a aplicação do produto não se deve realizar relação sexual sem que a área tratada seja lavada para a retirada do medicamento. Este produto pode diminuir a eficácia de preservativos e diafragmas, não sendo recomendada a utilização concomitante. Evitar o contato com boca, nariz e olhos. Não cobrir a aplicação com gaze, bandagem ou qualquer outro tipo de oclusão ocluída. Irritação e eritema no local da aplicação poderão ocorrer e são esperadas como ação terapêutica do produto. Não há estudos sobre o uso de imiquimode em mulheres grávidas ou durante a lactação. Portanto, somente deve ser usado durante a gravidez ou lactação se os benefícios justificarem o risco potencial para o feto ou lactente.



Eventos adversos: As reações ocorrem na área de aplicação. Reações comuns: inflamação, descamação, erosão, escoriação, inchaço, alterações irreversíveis na cor da pele, coceira, ardor e dor. Com menor frequência: endurecimento da pele, feridas abertas e pequenas bolhas. Raramente podem ocorrer eventos em outras partes do corpo, como cefaleia, dor nas costas, dores musculares, cansaço, sintomas de gripe, diarreia e infecções por fungos.

3.4. Produtos registrados no país

No Brasil, não há produtos registrados que contenham podofilina em sua composição. Medicamentos contendo podofilina são produzidos por farmácias de manipulação e sua aplicação é realizada por profissional médico, em serviços de saúde. Há um produto registrado contendo podofilotoxina e sete contendo imiquimode. O laboratório detentor do registro para podofilotoxina notificou à Anvisa em 21/03/2017 a descontinuação definitiva de comercialização do produto no país, por motivos comerciais. Sobre os medicamentos contendo imiquimode, são três laboratórios detentores de registro e quatro produtos disponíveis em sete apresentações. Um dos produtos é genérico e disponível em duas apresentações. Nenhum desses laboratórios notificou à Anvisa descontinuação temporária ou definitiva da comercialização de produtos contendo imiquimode (Tabela 1).



TABELA 1 – MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS NO BRASIL CONTENDO PODOFILOTOXINA OU IMIQUIMODE PARA O TRATAMENTO DE CONDILOMAS ACUMINADOS ASSOCIADOS À INFECÇÃO POR HPV

PRINCÍPIO ATIVO	LABORATÓRIO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	TIPO	Preço		
					PF 0%	SIASG	BPS
PODOFILOTOXINA	LABORATÓRIOS STIEFEL LTDA	WARTEC*	1,5 MG/G CREM TOP CT BG X 5 G + ESPELHO	Similar (Referência)	81,88	**	**
IMIQUIMODE	FARMOQUÍMICA S/A	IXIUM	50,0 MG/G CREM DERM CT 12 SACH X 0,25 G	Similar (Referência)	628,06	114,12	***
IMIQUIMODE	MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA	IMIQUIMODE	50 MG/G CREM DERM CT 12 ENV AL/PLAS X 0,25 G	Genérico	116,01	114,12	***
IMIQUIMODE	MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA	IMIQUIMODE	50 MG/G CREM DERM CT 6 ENV AL/PLAS X 0,25 G	Genérico	58,00	57,06	***
IMIQUIMODE	MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA	IMOXY	50 MG/G CREM DERM CT 6 ENV AL/PLAS X 0,25G	Similar	48,36	57,06	***
IMIQUIMODE	MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA	IMOXY	50 MG/G CREM DERM CT 12 ENV AL/PLAS X 0,25G	Similar	96,76	114,12	***
IMIQUIMODE	GERMED FARMACEUTICA LTDA	MODIK	50 MG/G CREM DERM CT 06 SACH X 250 MG	Similar	61,48	57,06	***
IMIQUIMODE	GERMED FARMACEUTICA LTDA	MODIK	50 MG/G CREM DERM CT 12 SACH X 250 MG	Similar	122,93	114,12	***
PODOFILINA	****	****	100 MG/ML SOLUÇÃO HIDROALCOÓLICA FRASCO X 20 ML	****	****	**	**
PODOFILINA	****	****	250 MG/ML SOLUÇÃO HIDROALCOÓLICA FRASCO X 20 ML	****	****	22,03	45,26

Fonte: CMED/ANVISA e Banco de Preços em Saúde

* O laboratório detentor do registro informa que não tem mais interesse na comercialização do medicamento, notificado à ANVISA em 21/03/2017, conforme atualização em 02/05/2017 da lista de medicamentos em descontinuação definitiva de fabricação ou importação. Fonte: ANVISA (<http://portal.anvisa.gov.br/descontinuacao-de-medicamentos>); ** Não consta; *** Impossibilidade de utilização da média ponderada, pois os registros divergem entre si ao considerarem preços para um sachê ou para a apresentação completa; **** Medicamento consta na RENAME, produzido por farmácias de manipulação. Não há registro na ANVISA para este medicamento.

AL: alumínio; BG: bisnaga; BPS: Banco de Preços em Saúde; CREM: creme; CT: cartucho; DERM: dermatológico; MG: miligramas; PLAS: plástico; PF 0%: Preço Fábrica (definido pela CMED/ANVISA) sem incidência do Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços – ICMS; SIASG: Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; SACH: sachê; TOP: tópico.



4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Demandante: Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos – DAF/SCTIE/MS.

O presente relatório se refere à demanda encaminhada ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS/SCTIE/MS em 04/01/2017 por meio do Memorando nº 02/2017-CGAFB/DAF/SCTIE/MS, contendo Nota Técnica nº 04/2017-CGAFB/DAF/SCTIE/MS sobre as evidências clínicas de podofilina e podofilotoxina no tratamento de condilomas acuminados decorrentes de infecção por HPV. Para complementação deste documento, a equipe técnica do DGITS/SCTIE/MS produziu subsídios por meio de Parecer Técnico-Científico incluído neste relatório. Em 05/06/2017, o demandante solicitou aditamento para contemplar análise de incorporação de imiquimode ao tratamento da mesma condição clínica. Para tanto, foi apensada a Nota Técnica nº 255/2017/DAF/SCTIE-MS, cujo teor é um Parecer Técnico-Científico contendo evidências clínicas. Como complemento, foi produzida pelo DGITS/SCTIE/MS Avaliação de Impacto Orçamentário das duas tecnologias pleiteadas.

Esta demanda tem sua origem no trabalho da Subcomissão Técnica de Atualização da RENAME e do FTN, que identificou a necessidade de se avaliar o tratamento pelo SUS de pacientes infectados por HPV.

4.1. Busca por evidências – podofilina e podofilotoxina

Por se tratar de uma questão científica no campo da terapêutica, foi realizado um Parecer Técnico-Científico para sintetizar os dados clínicos referentes ao tratamento de pessoas com condilomas acuminados associados à infecção por HPV. Dessa forma, foram procuradas revisões sistemáticas e estudos primários dos tipos observacionais (retrospectivo ou prospectivo) e experimentais (ensaios clínicos). Foi elaborada uma estratégia de busca com poucas restrições, incluindo uma população ampla de indivíduos acometidos pelo evento em tela, comparando o uso de podofilotoxina em relação ao de podofilina. Como desfecho, privilegiou-se a eliminação de verrugas e a taxa de recidiva, por melhor traduzirem o que se espera do tratamento, desconsiderando desfechos intermediários. Além disso, foram considerados os dados referentes às reações adversas aos medicamentos (Quadro 1).

Pergunta: Podofilotoxina é mais eficaz/efetiva e segura em relação a podofilina para o tratamento de pacientes com condilomas acuminados associados à infecção por HPV?



QUADRO 1 – PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Indivíduos com verrugas anogenitais decorrentes de infecção por HPV
Intervenção	Podofilotoxina
Comparação	Podofilina
Desfechos (Outcomes)	<ul style="list-style-type: none">• Eliminação da verruga anogenital• Taxa de recidiva• Incidência de efeitos adversos
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, estudos observacionais (coortes retrospectivas ou prospectivas) e experimentais (ensaios clínicos)

A partir da pergunta estruturada (Quadro 1), dos descritores e filtros específicos de cada base, foram elaboradas as estratégias de busca (Quadro 2).

QUADRO 2 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA POR REVISÕES SISTEMÁTICAS, ESTUDOS OBSERVACIONAIS E EXPERIMENTAIS

Base	Estratégia
Medline (via PubMed)	<p>(((((("Condylomata Acuminata"[Mesh]) OR "Condylomata Acuminata") OR (Genital AND Wart*)) OR (anogenital AND Wart*)) OR (Venereal AND Wart*))) AND (((("Podophyllin"[Mesh]) OR Podophyllin) OR "Podophyllotoxin"[Mesh]) OR Podophyllotoxin) OR Epipodophyllotoxin)</p> <p><i>Limites: Sem limites</i></p>
Cochrane Library (via Willey)	<p>#1 MeSH descriptor: [Condylomata Acuminata] explode all trees #2 "Condylomata Acuminata" #3 Genital and Wart* #4 Anogenital and Wart* #5 Venereal and Wart* #6 MeSH descriptor: [Podophyllin] explode all trees #7 Podophyllin #8 MeSH descriptor: [Podophyllotoxin] explode all trees #9 Podophyllotoxin #10 Epipodophyllotoxin #11 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 #12 #6 or #7 or #8 or #9 or #10 #13 #11 and #12</p> <p><i>Limites: Sem limites</i></p>
Lilacs	<p>(mh:"Condiloma Acuminado" OR (Verruga\$ AND Genita\$) OR (Verruga\$ AND Anogenita\$) OR (Genita\$ AND Wart\$) OR (Anogenita\$ AND Wart\$) OR (Verruga\$ AND Venérea\$) OR (Venerea\$ AND Wart\$)) AND (mh:Podofilina OR podofilina OR mh:Podofilotoxina OR podofilotoxina OR epipodofilotoxina OR Epipodophyllotoxin)</p> <p><i>Limites: Sem limites</i></p>



Com o uso das estratégias de buscas, até a data de 19/01/2017, foram identificadas 493 referências. Ao final, dezessete estudos foram incluídos (Figura 1).

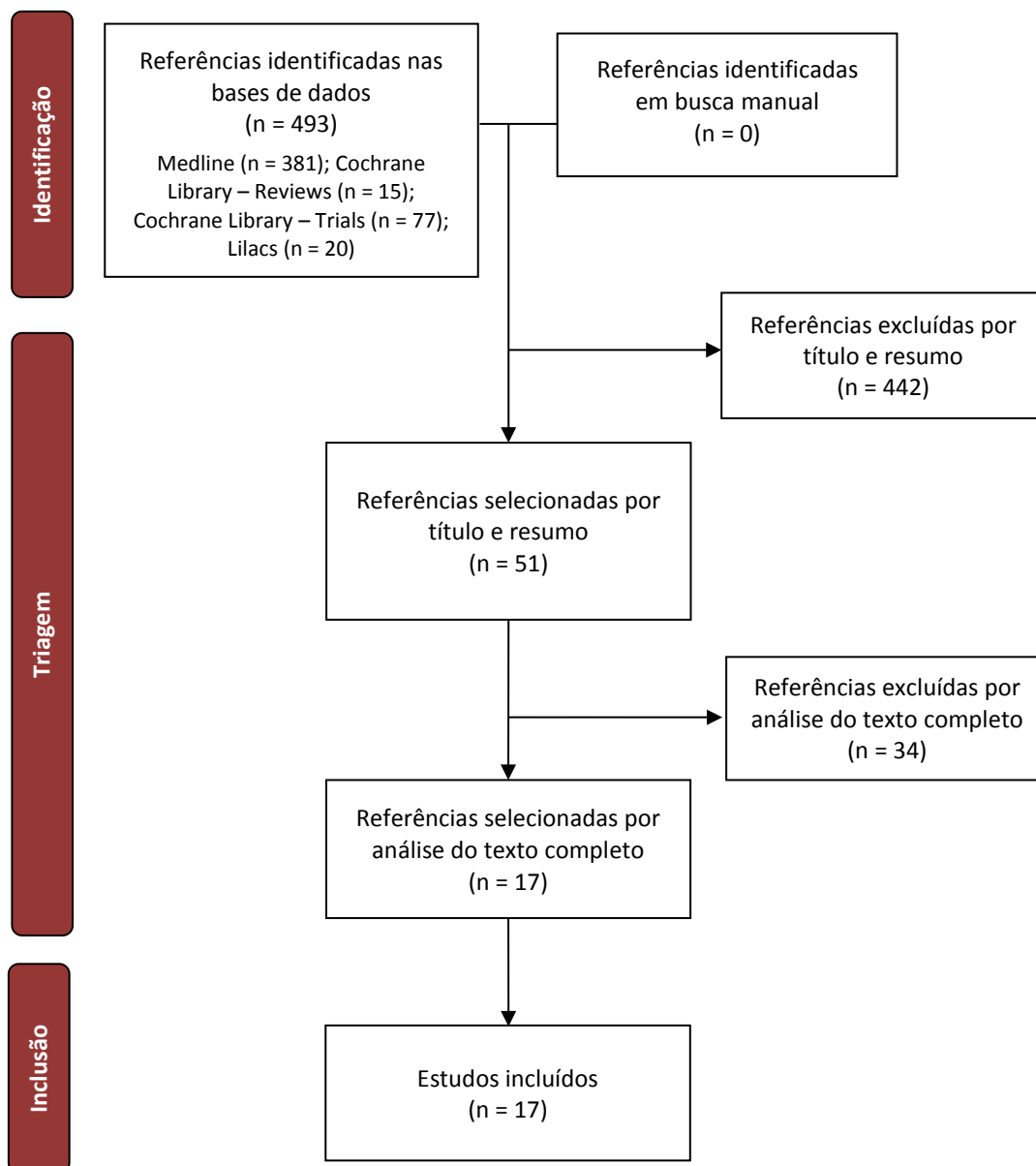


FIGURA 1 – FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS RETORNADOS PELA ESTRATÉGIA DE BUSCA

Dentre os dezessete estudos incluídos, dois são do tipo observacional – uma coorte retrospectiva [6] e uma coorte ambispectiva [7]. Os demais estudos foram do tipo experimental – ensaios clínicos. Um desses recrutou e avaliou pacientes brasileiros [8]. No total, foram 854 pacientes incluídos nos estudos selecionados (Quadro 3).

Apenas um dos dezessete estudos selecionados realizou comparação direta entre a tecnologia pleiteada (podofilotoxina 1,5 mg/g creme) e alguma atualmente disponível no SUS



(podofilina 250 mg/mL solução) [9]. Outros dois estudos compararam diretamente podofilina e podofilotoxina, mas em pelo menos um dos grupos de tratamento a concentração dos medicamentos era diferente das consideradas para a avaliação [10,11]. Nos demais estudos, houve avaliação de pelo menos um dos dois referidos fármacos em relação a outras tecnologias não disponibilizadas pelo SUS [6–8,12–22] (Quadro 4).

Após a avaliação do texto completo dos estudos selecionados como fonte das evidências, foi realizado um processo de extração dos dados de eficácia e segurança que atendessem aos elementos da pergunta estruturada deste relatório (Quadro 5).

**QUADRO 3 - ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO DA LITERATURA**

Estudos						População		
Ano	1º Autor	Tipo	Seguimento	Financiamento	País	Situação clínica	Amostra	Idade
2014	Alfonso-Trujillo [7]	Coorte ambispectiva	5 anos	Não declarado	Cuba	Verrugas anogenitais localizadas na genitália externa, região perianal e parte interna das coxas.	219	Qualquer idade (27,3 ± 9,7 (16-60)).
2014	Akhavan [12]	ECR	8 meses	Universidade de Ciências Médicas de Teerã	Irã	Verrugas genitais localizadas na vulva.	228	De 20 a 50 anos de idade.
2012	Gómez [13]	ECR	6 a 8 semanas	Não declarado	Cuba	Verrugas anogenitais em área de pele de até 10 cm ² .	100	Qualquer idade.
2011	Komericki [14]	ECR	4 a 16 semanas	Não declarado	Áustria	Verrugas anogenitais nunca tratados.	51	> 18 (30,03 (18 - 54)).
2009	Stefanaki [6]	Coorte prospectiva	12 meses	Não declarado	Grécia	Verrugas anogenitais em homens.	246	Qualquer idade (31,9 ± 11,2).
2009	Gilson [15]	ECR	24 semanas	Laboratório Stiefel	Reino Unido	Verrugas anogenitais em pacientes sem tratamento nos últimos 4 meses, sem HIV e com verrugas maiores que 10 mm ² .	140	De 18 a 70 anos de idade.
2008	Alfonso-Trujillo [16]	Ensaio clínico	1 ano	Não declarado	Cuba	Verrugas anogenitais de até 4 cm ² localizadas na genitália externa, região perianal e parte interna das coxas em pacientes sem tratamento nos últimos 30 dias e sem outras DST.	20	De 16 a 60 anos de idade (média de 22 anos).
2007	Sherrard [17]	ECR	8 semanas	Não declarado	Reino Unido	Verrugas anogenitais em pacientes sem tratamento nos últimos 3 meses.	409	16 anos ou mais.
2003	Lacey [9]	ECR	12 semanas	Perstorp Pharma	Reino Unido	Verrugas anogenitais em pacientes sem tratamento nos últimos 3 meses.	358	De 18 a 65 anos de idade.
2001	Sampaio-Neto [8]	ECR	4 semanas	Não declarado	Brasil	Verrugas genitais localizadas na vulva em mulheres sem tratamento nos últimos 3 meses com ou sem HIV.	120	Qualquer idade (27,79; de 2 a 65 anos)
1998	Tyring [18]	ECR	16 semanas	Oclassen Pharmaceuticals Inc	Estados Unidos da América	Verrugas anogenitais em pacientes sem tratamento no último mês.	326	> 18 anos de idade (15 a 54)

/continua

**Quadro 3 – CONTINUAÇÃO**

Ano	1º Autor	Tipo	Estudos			População		
			Seguimento	Financiamento	País	Situação clínica	Amostra	Idade
1997	White [10]	ECR	5 semanas	Former United Birmingham Hospitals trust fund	Reino Unido	Verrugas genitais localizadas no pênis de homens sem tratamento nos últimos 12 meses e sem HIV	315	> 16 anos de idade
1995	Syed [19]	ECR	16 semanas	Não declarado	Paquistão	Verrugas genitais localizadas no pênis de homens sem tratamento nas últimas 4 semanas e sem HIV	60	De 18 a 40 anos de idade (25)
1995	Syed [20]	ECR	16 semanas	Não declarado	Paquistão	Verrugas anogenitais em mulheres por menos de 6 meses, sem tratamento nas últimas 4 semanas e sem HIV	60	De 18 a 40 anos de idade (22,9)
1995	Hellberg [11]	ECR	3 meses	Yamanouchi Europe	Suécia	Verrugas anogenitais externas com área menor que 5 mm ² em mulheres, sem tratamento no último mês e sem doenças imunossupressoras.	60	Qualquer (média: 24,5-24,8; variação: 17-58)
1994	Armstrong [21]	ECR	26 semanas	Não declarado	Reino Unido	Verrugas anogenitais externas em pacientes por menos de 6 meses, sem tratamento histórico de tratamento e sem HIV	124	De 18 a 65 anos de idade.
1992	von Krogh [22]	ECR	3 meses	Não declarado	Suécia	Verrugas anogenitais externas em mulheres sem tratamento nas últimas 4 semanas e sem HIV	60	> 18 anos de idade (média; 26; 18-55)



QUADRO 4 – TECNOLOGIAS UTILIZADAS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS, FORMA DE UTILIZAÇÃO E QUANTIDADE DE PACIENTES POR TECNOLOGIA

Estudo	Tecnologia			Posologia	Amostra	
	Fármaco ou procedimento	Concentração	Forma farmacêutica			
Comparação direta (princípios ativos e concentrações)						
2003	Lacey [9]	podofilina	25%	solução	2 vezes por semana até a resolução ou no máximo por 4 semanas	116
		podofilotoxina	0,15%	creme	2 vezes por dia durante 3 dias e descanso por 4 dias até a resolução ou no máximo por 4 semanas	118
		podofilotoxina	0,5%	solução	2 vezes por dia durante 3 dias e descanso por 4 dias até a resolução ou no máximo por 4 semanas	120
Comparação direta (princípios ativos)						
1997	White [10]	podofilotoxina	0,5%	solução	2 vezes por dia durante 3 dias e descanso por 4 dias até a resolução ou no máximo por 4 semanas	106
		podofilina	0,5%	solução	2 vezes por dia durante 3 dias e descanso por 4 dias até a resolução ou no máximo por 4 semanas	103
		podofilina	2%	solução	2 vezes por dia durante 3 dias e descanso por 4 dias até a resolução ou no máximo por 4 semanas	106
1995	Hellberg [11]	podofilotoxina	0,5%	creme	3 vezes por dia durante 3 dias e descanso por 4 dias até a resolução ou no máximo por 4 semanas	30
		podofilina	20%	solução	1 vez por semana até a resolução ou no máximo por 4 semanas	30
Outras comparações						
2014	Alfonso-Trujillo [7]	radiocirurgia	procedimento	procedimento	não informado	20
		5-fluorouracil	5%	não informado	não informado	25
		podofilina	25%	solução	não informado	20
		ácido tricloroacético	80%	não informado	não informado	20
		criocirurgia		não informado	não informado	20
		interferon α -2b	3.000.000 UI	intramuscular	não informado	30
		interferon α -2b + criocirurgia	3.000.000 UI	subcutânea	não informado	84

/continua



QUADRO 4 – CONTINUAÇÃO

Estudo		Tecnologia			Posologia	Amostra
		Fármaco ou procedimento	Concentração	Forma farmacêutica		
2014	Akhavan [12]	podofilina	20%	solução	1 vez por semana durante 8 semanas	42
		imiquimode	5%	creme	3 vezes por semana durante 8 semanas	42
		crioterapia	procedimento	procedimento	1 procedimento	42
		podofilina + sulfato de zinco	20% + 400mg	solução + comprimido	1 vez por semana durante 8 semanas (podofilina); 1 vez ao dia durante 8 semanas (sulfato de zinco)	42
		imiquimode + sulfato de zinco	5% + 400 mg	creme + comprimido	3 vezes por semana durante 8 semanas (imiquimode); 1 vez ao dia durante 8 semanas (sulfato de zinco)	42
		crioterapia + sulfato de zinco	1 + 400 mg	procedimento + comprimido	1 procedimento (crioterapia); 1 vez ao dia durante 8 semanas (sulfato de zinco)	42
2012	Gómez [13]	ácido glicirrizínico + Viusid (suplemento vitamínico e mineral)	10% + várias (conforme vitamina ou mineral)	spray + solução oral	3 a 5 sprays 5 vezes ao dia por 8 semanas; 30 mL três vezes ao dia por 8 semanas	50
		podofilina	25%	solução alcoólica	1 vez por semana durante 6 semanas	50
2011	Komericki [14]	podofilotoxina	0,5%	solução	2 vezes em 3 dias consecutivos por semana até a resolução ou no máximo por 4 semanas	26
		Imiquimode	5%	creme	3 vezes por semana até a resolução ou no máximo por 16 semanas	25
2009	Stefanaki [6]	crioterapia	procedimento	procedimento	1 vez a cada 3 semanas	135
		imiquimode	5%	creme	3 vezes por semana por 6 a 10 semanas	45
		podofilotoxina	não informada	creme	2 vezes por dia durante 3 dias e descanso por 4 dias	5
		substituição de crioterapia por imiquimode ou vice-versa	5% (imiquimode)	creme (imiquimode)	1 vez a cada 3 semanas (crioterapia); 3 vezes por semana por 6 a 10 semanas (imiquimode)	48
		substituição de crioterapia por podofilotoxina ou vice-versa	não informada (podofilotoxina)	creme (podofilotoxina)	1 vez a cada 3 semanas (crioterapia); 2 vezes por dia durante 3 dias e descanso por 4 dias (podofilotoxina)	7
		substituição de imiquimode por podofilotoxina ou vice-versa	5% (imiquimode); não informada (podofilotoxina)	creme (ambos)	3 vezes por semana por 6 a 10 semanas (imiquimode); 2 vezes por dia durante 3 dias e descanso por 4 dias (podofilotoxina)	1
		substituições envolvendo crioterapia, imiquimode e podofilotoxina	5% (imiquimode); não informada (podofilotoxina)	creme (ambos os medicamentos)	1 vez a cada 3 semanas (crioterapia); 3 vezes por semana por 6 a 10 semanas (imiquimode); 2 vezes por dia durante 3 dias e descanso por 4 dias (podofilotoxina)	5

/continua



QUADRO 4 – CONTINUAÇÃO

Estudo		Tecnologia			Posologia	Amostra
		Fármaco ou procedimento	Concentração	Forma farmacêutica		
2009	Gilson [15]	podofiloxina + crioterapia	0,15% + 1 procedimento	creme + procedimento	2 vezes em 3 dias consecutivos por semana até a resolução ou no máximo por 4 semanas (podofiloxina); 1 vez por semana até a resolução ou no máximo por 12 semanas (crioterapia)	70
		placebo + crioterapia	1 procedimento	creme + procedimento	2 vezes em 3 dias consecutivos por semana até a resolução ou no máximo por 4 semanas (podofiloxina); 1 vez por semana até a resolução ou no máximo por 12 semanas (crioterapia)	70
2008	Alfonso-Trujillo [16]	podofilina	25%	solução	1 vez por semana durante 6 semanas	10
		crioterapia	procedimento	procedimento	1 vez a cada 15 dias por 6 semanas	10
2007	Sherrard [17]	podofilina	25%	solução	1 vez por semana até a resolução ou no máximo por 8 semanas	79
		ácido tricloroacético	não informado	não informado	1 vez por semana até a resolução ou no máximo por 8 semanas	88
		crioterapia	procedimento	procedimento	1 vez por semana até a resolução ou no máximo por 8 semanas	81
		podofilina + ácido tricloroacético	25% (podofilina); não informado (ácido tricloroacético)	solução (podofilina); não informado (ácido tricloroacético)	1 vez por semana até a resolução ou no máximo por 8 semanas	85
		podofilina + crioterapia	25% + 1	solução + procedimento	1 vez por semana até a resolução ou no máximo por 8 semanas	76
2001	Sampaio-Neto [8]	podofilina	30%	solução	2 vezes por semana até a resolução ou no máximo por 4 semanas	30
		ácido tricloroacético	70%	solução	2 vezes por semana até a resolução ou no máximo por 4 semanas	26
		eletrocauterização	procedimento	procedimento	1 procedimento	16
1998	Tyring [18]	podofiloxina	0,5%	gel	2 vezes por dia durante 3 dias e descanso por 4 dias até a resolução ou no máximo por 8 semanas	219
		veículo		gel	2 vezes por dia durante 3 dias e descanso por 4 dias até a resolução ou no máximo por 8 semanas	107
1995	Syed [19]	interferon alfa	2.000.000 UI/g	creme	3 vezes por dia durante 3 dias e descanso por 4 dias até a resolução ou no máximo por 4 semanas	20
		podofiloxina	0,5%	creme	3 vezes por dia durante 3 dias e descanso por 4 dias até a resolução ou no máximo por 4 semanas	20
		placebo		creme	3 vezes por dia durante 3 dias e descanso por 4 dias até a resolução ou no máximo por 4 semanas	20

/continua



QUADRO 4 – CONTINUAÇÃO

Estudo		Tecnologia			Posologia	Amostra
		Fármaco ou procedimento	Concentração	Forma farmacêutica		
1995	Syed [20]	interferon alfa	2.000.000 UI/g	creme	3 vezes por dia durante 3 dias e descanso por 4 dias até a resolução ou no máximo por 4 semanas	20
		podofilotoxina	0,5%	creme	3 vezes por dia durante 3 dias e descanso por 4 dias até a resolução ou no máximo por 4 semanas	20
		placebo		creme	3 vezes por dia durante 3 dias e descanso por 4 dias até a resolução ou no máximo por 4 semanas	20
1994	Armstrong [21]	podofilotoxina	0,5%	creme	3 vezes por dia durante 3 dias e descanso por 4 dias até a resolução ou no máximo por 4 semanas	30
		podofilina	20%	solução	1 vez por semana até a resolução ou no máximo por 4 semanas	30
1992	von Krogh [22]	podofilotoxina	0,5%	creme	3 vezes por dia durante 3 dias e descanso por 4 dias até a resolução ou no máximo por 3 semanas	48
		placebo		creme	3 vezes por dia durante 3 dias e descanso por 4 dias até a resolução ou no máximo por 3 semanas	12

g: grama; mg: miligrama; UI: unidades internacionais.



QUADRO 5 – DESFECHOS CLÍNICOS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO DA LITERATURA

Ano	1º Autor	Intervenções	Desfechos	Resultados	
Comparação direta (princípios ativos e concentrações)					
2003	Lacey [9]	1. Podofilina 25% 2. Podofilotoxina 0,15% 3. Podofilotoxina 0,5%	1. Completa remissão de condilomas acuminados originais após 4 semanas 2. Completa remissão de condilomas acuminados originais e novos após 4 semanas 3. Recorrência em 12 semanas 4. Eventos adversos	<p>1. Completa remissão de condilomas acuminados originais após 4 semanas (n/N (%)) Podofilina: 52/116 (44,8) Podofilotoxina 0,15%: 53/118 (44,9) p1 = 1,0000 Podofilotoxina 0,5%: 72/120 (60,0) p1 = 0,0265; p2 = 0,0271</p> <p>3. Recorrência em 12 semanas (n/N (%)) Podofilina: 5/19 (26,3) Podofilotoxina 0,15%: 12/22 (54,5) p1 = 0,1120 Podofilotoxina 0,5%: 15/33 (45,5) p1 = 0,2397; p2 = 0,5875</p> <p>4. Eventos adversos (n/N (%)) Eventos adversos locais Podofilina: 20/116 (17,2) Podofilotoxina 0,15%: 28/118 (23,7) p1 = 0,2580 Podofilotoxina 0,5%: 40/120 (33,3) p1 = 0,0068; p2 = 0,1153</p>	<p>2. Completa remissão de condilomas acuminados originais e novos após 4 semanas (n/N (%)) Podofilina: 46/116 (39,7) Podofilotoxina 0,15%: 51/118 (43,2) p1 = 0,5979 Podofilotoxina 0,5%: 65/120 (54,2) p1 = 0,0274; p2 = 0,0942</p> <p>Ulceração Podofilina: 12/116 (10,3) Podofilotoxina 0,15%: 14/118 (11,9) p1 = 0,8358 Podofilotoxina 0,5%: 22/120 (18,3) p1 = 0,0961; p2 = 0,2056</p>

/continua



Quadro 5 – CONTINUAÇÃO

Ano	1º Autor	Intervenções	Desfechos	Resultados
Comparação direta (princípios ativos)				
1997	White [10]	1. Podofilotoxina 0,5% 2. Podofilina 0,5% 3. Podofilina 2%	1. Cura em 5 semanas mediante avaliação clínica 2. Cura em 5 semanas agregando respostas por questionários	<p>1. Cura em 5 semanas mediante avaliação clínica (n/N (%)) Podofilotoxina: 18/26 (69,2) Podofilina 0,5%: 28/40 (70,0) p1 = 1,0000 Podofilina 2,0%: 28/39 (71,8); p2 = 1,0000; p2 = 1,0000</p> <p>2. Cura em 5 semanas agregando respostas por questionários (n/N (%)) Podofilotoxina: 38/106 (35,8) Podofilina 0,5%: 41/103 (39,8) p1 = 0,5713 Podofilina 2,0%: 42/106 (39,6) p1 = 0,6709; p2 = 1,0000</p>
1995	Hellberg [11]	1. Podofilotoxina 0,5% 2. Podofilina 20%	1. Cura em 4 semanas 2. Recidiva após 3 meses 3. Quantidade de verrugas curadas em 4 semanas 4. Cura em 4 semanas para verrugas na vulva 5. Cura em 4 semanas para verrugas nos lábios 6. Cura em 4 semanas para verrugas perianais 7. Eventos adversos	<p>1. Cura em 4 semanas (n/N (%)) Podofilotoxina: 23/28 (81,2) Podofilina: 16/27 (59,3) p = 0,0797</p> <p>2. Recidiva após 3 meses (n/N (%)) Podofilotoxina: 3/23 (13,0) Podofilina: 3/16 (18,8) p = 0,6743</p> <p>3. Quantidade de verrugas curadas em 4 semanas (n/N (%)) Podofilotoxina: 237/251 (94,4) Podofilina: 227/305 (74,4) p < 0,0001</p> <p>4. Cura em 4 semanas para verrugas na vulva (n/N (%)) Podofilotoxina: 9/11 (81,8) Podofilina: 9/16 (56,3) p = 0,2311</p> <p>5. Cura em 4 semanas para verrugas nos lábios (n/N (%)) Podofilotoxina: 22/24 (91,7) Podofilina: 10/17 (58,8) p = 0,0208</p> <p>6. Cura em 4 semanas para verrugas perianais (n/N (%)) Podofilotoxina: 8/9 (88,9) Podofilina: 7/9 (77,8) p = 1,0000</p> <p>7. Eventos adversos (n/N (%)) Hiperalgisia Podofilotoxina: 18/29 (62,1) Podofilina: 20/27 (74,1) p = 0,3990</p> <p>Dor Podofilotoxina: 18/29 (62,1) Podofilina: 17/27 (63,0) p = 1,0000</p> <p>Ardor Podofilotoxina: 22/29 (75,9) Podofilina: 19/27 (70,4) p = 0,7655</p> <p>Eritema/erosão Podofilotoxina: 7/29 (24,1) Podofilina: 1/27 (3,7) p = 0,0524</p>

/continua



Quadro 5 – CONTINUAÇÃO

Ano	1º Autor	Intervenções	Desfechos	Resultados	
Outras comparações					
2009	Stefanaki [6]	1. Crioterapia 2. Imiquimode 5% 3. Podofilotoxina (concentração não informada) 4. Substituição de crioterapia por imiquimode ou vice-versa 5. Substituição de crioterapia por podofilotoxina ou vice-versa 6. Substituição de imiquimode por podofilotoxina ou vice-versa 7. Substituições envolvendo crioterapia, imiquimode e podofilotoxina	1. Resposta terapêutica em 3 meses 2. Resposta terapêutica em 6 meses 3. Resposta terapêutica em 12 meses	1. Resposta terapêutica em 3 meses (n/N (%)) Crioterapia: 94/135 (69,6) Imiquimode: 37/45 (82,2) Crioterapia <-> imiquimode: 20/48 (41,7) Esquemas com podofilotoxina: 10/18 (55,6) p (crioterapia vs. imiquimode): 0,1229 3. Resposta terapêutica em 12 meses (n/N (%)) Crioterapia: 135/135 (100) Imiquimode: 45/45 (100) Crioterapia <-> imiquimode: 48/48 (100) Esquemas com podofilotoxina: 18/18 (100)	2. Resposta terapêutica em 6 meses (n/N (%)) Crioterapia: 125/135 (92,6) Imiquimode: 45/45 (100) Crioterapia <-> imiquimode: 38/48 (79,2) Esquemas com podofilotoxina: 13/18 (72,2) p (crioterapia vs. imiquimode): 0,0684
2014	Alfonso-Trujillo [7]	1. Radiocirurgia 2. 5-fluorouracil 5% 3. Podofilina 25% 4. Ácido tricloroacético 80% 5. Crioterapia 6. Interferon α -2b 3.000.000 UI 7. Interferon α -2b 3.000.000 UI + crioterapia	1. Resposta total (sem tempo) 2. Recidiva em um ano nas respostas totais	1. Resposta total (sem tempo) (n/N (%)) Radiocirurgia: 8/20 (40) 5-fluorouracil: 8/25 (32) Podofilina: 12/20 (60) Ácido tricloroacético: 10/20 (50) Criocirurgia: 12/20 (60) Interferon: 21/30 (70) Interferon + criocirurgia: 78/84 (92,9)	2. Recidiva em um ano nas respostas totais (n/N (%)) Radiocirurgia: 5/8 (62,5) 5-fluorouracil: 6/8 (75) Podofilina: 7/12 (58,3) Ácido tricloroacético: 5/10 (50) Criocirurgia: 5/12 (41,6) Interferon: 8/21 (37,5) Interferon + criocirurgia: 2/78 (2,6)
2014	Akhavan [12]	1. Podofilina 20% 2. Imiquimode 5% 3. Crioterapia 4. Podofilina 20% + sulfato de zinco 400 mg 5. Imiquimode 5% + sulfato de zinco 400 mg 6. Crioterapia + sulfato de zinco 400 mg	1. Tempo para resposta (semanas) 2. Recidiva em 6 meses	1. Tempo para resposta (semanas) Podofilina: $3,92 \pm 0,60$ (n = 38) Imiquimode: $4,02 \pm 0,85$ (n = 37) Crioterapia: $3,78 \pm 0,81$ (n = 36) Podofilina + sulfato de zinco: $3,94 \pm 0,62$ (n = 39) Imiquimode + sulfato de zinco: $3,78 \pm 0,89$ (n = 38) Crioterapia + sulfato de zinco: $3,80 \pm 0,82$ (40)	2. Recidiva em 6 meses (n/N (%)) Podofilina: 9/38 (21,9) Imiquimode: 10/37 (28,6) Crioterapia: 11/36 (26,2) Podofilina + sulfato de zinco: 5/39 (13,5) Imiquimode + sulfato de zinco: 1/38 (2,6) Crioterapia + sulfato de zinco: 3/40 (7,5)

/continua



Quadro 5 – CONTINUAÇÃO

Ano	1º Autor	Intervenções	Desfechos	Resultados																	
2012	Gómez [13]	1. Ácido glicirrizínico + suplemento vitamínico e mineral (Viusid®) 2. Podofilina 25%	1. Cura 2. Cura de acordo com tamanho da área afetada 3. Desconforto 4. Desconforto por tipo	<p>1. Cura (n/N (%)) Ácido glicirrizínico + Viusid: 42/48 (87,5) Podofilina: 38/50 (76) p = 0,1933</p> <p>2. Cura de acordo com tamanho da área afetada (n/N (%)) < 5 cm² de área afetada > 5 cm² de área afetada Ácido glicirrizínico + Viusid: 38/43 (88,4) Ácido glicirrizínico + Viusid: 4/5 (80,0) Podofilina: 36/46 (78,3) Podofilina: 2/4 (50,0) p = 0,2619 p = 0,5238</p> <p>3. Desconforto (n/N (%)) Ácido glicirrizínico + Viusid: 8/48 (16,7) Podofilina: 23/50 (46,0) p = 0,0023</p> <p>4. Desconforto por tipo (n)</p> <table border="0"> <tr> <td>Ardência</td> <td>Dor</td> <td>Coceira</td> </tr> <tr> <td>Ácido glicirrizínico + Viusid: 3</td> <td>Ácido glicirrizínico + Viusid: 1</td> <td>Ácido glicirrizínico + Viusid: 5</td> </tr> <tr> <td>Podofilina: 15; p = 0,0034</td> <td>Podofilina: 4; p = 0,3625</td> <td>Podofilina: 4; p = 0,7380</td> </tr> </table>	Ardência	Dor	Coceira	Ácido glicirrizínico + Viusid: 3	Ácido glicirrizínico + Viusid: 1	Ácido glicirrizínico + Viusid: 5	Podofilina: 15; p = 0,0034	Podofilina: 4; p = 0,3625	Podofilina: 4; p = 0,7380								
Ardência	Dor	Coceira																			
Ácido glicirrizínico + Viusid: 3	Ácido glicirrizínico + Viusid: 1	Ácido glicirrizínico + Viusid: 5																			
Podofilina: 15; p = 0,0034	Podofilina: 4; p = 0,3625	Podofilina: 4; p = 0,7380																			
2011	Komericki [14]	1. Podofilotoxina 0,5% 2. Imiquimode 5%	1. Cura 2. Eventos adversos	<p>1. Cura (n/N (%))</p> <table border="0"> <tr> <td>Com ITT</td> <td>Sem ITT</td> </tr> <tr> <td>Podofilotoxina: 18/26 (69,2)</td> <td>Podofilotoxina: 18/25 (72,0)</td> </tr> <tr> <td>Imiquimode: 15/25 (60,0)</td> <td>Imiquimode: 15/20 (75,0)</td> </tr> <tr> <td>p = 0,5653</td> <td>p = 1,0000</td> </tr> </table> <p>2. Eventos adversos (n/N (%))</p> <table border="0"> <tr> <td>Eritema/inflamação</td> <td>Erosão</td> <td>Eritema/inflamação e erosão</td> </tr> <tr> <td>Podofilotoxina: 10/25 (40,0)</td> <td>Podofilotoxina: 5/25 (20,0)</td> <td>Podofilotoxina: 6/25 (24,0)</td> </tr> <tr> <td>Imiquimode: 7/20 (35,0)</td> <td>Imiquimode: 5/20 (25,0)</td> <td>Imiquimode: 8/20 (40,0)</td> </tr> </table>	Com ITT	Sem ITT	Podofilotoxina: 18/26 (69,2)	Podofilotoxina: 18/25 (72,0)	Imiquimode: 15/25 (60,0)	Imiquimode: 15/20 (75,0)	p = 0,5653	p = 1,0000	Eritema/inflamação	Erosão	Eritema/inflamação e erosão	Podofilotoxina: 10/25 (40,0)	Podofilotoxina: 5/25 (20,0)	Podofilotoxina: 6/25 (24,0)	Imiquimode: 7/20 (35,0)	Imiquimode: 5/20 (25,0)	Imiquimode: 8/20 (40,0)
Com ITT	Sem ITT																				
Podofilotoxina: 18/26 (69,2)	Podofilotoxina: 18/25 (72,0)																				
Imiquimode: 15/25 (60,0)	Imiquimode: 15/20 (75,0)																				
p = 0,5653	p = 1,0000																				
Eritema/inflamação	Erosão	Eritema/inflamação e erosão																			
Podofilotoxina: 10/25 (40,0)	Podofilotoxina: 5/25 (20,0)	Podofilotoxina: 6/25 (24,0)																			
Imiquimode: 7/20 (35,0)	Imiquimode: 5/20 (25,0)	Imiquimode: 8/20 (40,0)																			

/continua



Quadro 5 – CONTINUAÇÃO

Ano	1º Autor	Intervenções	Desfechos	Resultados	
2009	Gilson [15]	1. Podofilotoxina 0,15% + crioterapia 2. Placebo + crioterapia	1. Eliminação em 4 semanas 2. Eliminação em 12 semanas 3. Eliminação em 24 semanas 4. Eventos adversos 5. Eventos no local da aplicação 6. Dor no local da aplicação 7. Adesão ao medicamento	<p>1. Eliminação em 4 semanas (n/N (%)) Podofilotoxina + crioterapia: 42/70 (60,0) Placebo + crioterapia: 32/70 (45,7) Risco relativo: 1,3125 (0,9540 - 1,8057) p = 0,0948</p> <p>3. Eliminação em 24 semanas (n/N (%)) Podofilotoxina + crioterapia: 48/70 (68,6) Placebo + crioterapia: 45/70 (64,3) Risco relativo: 1,0667 (0,8425 - 1,3504) p = 0,5918</p> <p>5. Eventos no local da aplicação (n/N (%)) Podofilotoxina + crioterapia: 45/70 (64,3) Placebo + crioterapia: 31/70 (44,3) p = 0,0271</p> <p>7. Adesão ao medicamento (n/N (%)) Podofilotoxina + crioterapia: 13/70 (18,6) Placebo + crioterapia: 4/70 (5,7) p = 0,0360</p>	<p>2. Eliminação em 12 semanas (n/N (%)) Podofilotoxina + crioterapia: 42/70 (60,0) Placebo + crioterapia: 32/70 (45,7) Risco relativo: 1,3125 (0,9540 - 1,8057) p = 0,0948</p> <p>4. Eventos adversos (n/N (%)) Podofilotoxina + crioterapia: 51/70 (72,9) Placebo + crioterapia: 49/70 (70,0) p = 0,8518</p> <p>6. Dor no local da aplicação (n/N (%)) Podofilotoxina + crioterapia: 24/70 (34,3) Placebo + crioterapia: 13/70 (18,6) p = 0,0545</p>

/continua



Quadro 5 – CONTINUAÇÃO

Ano	1º Autor	Intervenções	Desfechos	Resultados
2008	Alfonso-Trujillo [16]	1. Podofilina 25% 2. Crioterapia	1. Resposta total em 8 semanas 2. Resposta parcial em 8 semanas 3. Sem resposta em 8 semanas 4. Piora em 8 semanas 5. Resposta (total e parcial) em 8 semanas 6. Resposta sustentada em 1 ano 7. Eventos adversos	<p>1. Resposta total em 8 semanas (n/N (%)) Podofilina: 2/10 (20,0) Crioterapia: 3/10 (30,0) p = 1,0000</p> <p>2. Resposta parcial em 8 semanas (n/N (%)) Podofilina: 7/10 (70,0) Crioterapia: 7/10 (70,0) p = 1,0000</p> <p>3. Sem resposta em 8 semanas (n/N (%)) Podofilina: 0/10 (0,0) Crioterapia: 0/10 (0,0) p = 1,0000</p> <p>4. Piora em 8 semanas (n/N (%)) Podofilina: 1/10 (10,0) Crioterapia: 0/10 (0,0) p = 1,0000</p> <p>5. Resposta (total e parcial) em 8 semanas (n/N (%)) Podofilina: 9/10 (90,0) Crioterapia: 10/10 (100,0) p = 1,0000</p> <p>6. Resposta sustentada em 1 ano (n/N (%)) Podofilina: 3/9 (33,3) Crioterapia: 4/10 (40,0) p = 1,0000</p> <p>7. Eventos adversos (n/N (%)) Eritema Podofilina: 2/10 (20,0) Crioterapia: 0/10 (0,0) p = 0,4737</p> <p>Eritema e ardor associados Podofilina: 8/10 (80,0) Crioterapia: 0/10 (0,0) p = 0,0001</p> <p>Eritema, dor, queimação, inchaço e formação de bolhas associadas Podofilina: 0/10 (0,0) Crioterapia: 2/10 (20,0) p = 0,4737</p> <p>Eritema, dor, ardor, inchaço ou formação de bolhas Podofilina: 10/10 (100,0) Crioterapia: 10/10 (100,0) p = 1,0000</p>

/continua



Quadro 5 – CONTINUAÇÃO

Ano	1º Autor	Intervenções	Desfechos	Resultados
2007	Sherrard [17]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Podofilina 25% 2. Ácido tricloroacético (concentração não informada) 3. Crioterapia 4. Podofilina 25% + ácido tricloroacético (concentração não informada) 5. Podofilina 25% + crioterapia 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eliminação em 8 semanas 2. Média de aplicações até a eliminação 3. Proporção de eliminação após duas aplicações 	<p>1. Eliminação em 8 semanas (n/N (%)) Podofilina: 69/79 (87,3) Ácido tricloroacético: 79/88 (89,8); p1 = 0,6352 Crioterapia: 76/81 (93,8); p1 = 0,1839; p2 = 0,4096 Podofilina + ácido tricloroacético: 83/85 (97,6); p1 = 0,0149; p2 = 0,0575; p3 = 0,2687 Podofilina + crioterapia: 76/76 (100); p1 = 0,0015; p2 = 0,0038; p3 = 0,0592; p4 = 0,4984</p> <p>2. Média de aplicações até a eliminação Podofilina: 7,0 Ácido tricloroacético: 5,5 Crioterapia: 2,0 Podofilina + ácido tricloroacético: 2,0 Podofilina + crioterapia: 1,9</p> <p>3. Proporção de eliminação após duas aplicações (%) Podofilina: 27,4 Ácido tricloroacético: 25,0 Crioterapia: 50,0 Podofilina + ácido tricloroacético: 49,4 Podofilina + crioterapia: 55,2</p>
2001	Sampaio-Neto [8]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Podofilina 30% 2. Ácido tricloroacético 70% 3. Eletrocauterização 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sucesso em 30 dias em pacientes com HIV 2. Sucesso em 30 dias em pacientes sem HIV 	<p>1. Sucesso em 30 dias em pacientes com HIV (n/N (%)) Podofilina: 0/3 (0,0) Ácido tricloroacético: 0/1 (0,0) p1 = 1,0000 Eletrocauterização: 3/6 (50,0) p1 = 0,4643; p2 = 1,0000</p> <p>2. Sucesso em 30 dias em pacientes sem HIV (n/N (%)) Podofilina: 12/27 (44,4) Ácido tricloroacético: 13/22 (59,1) p1 = 0,3931 Eletrocauterização: 9/10 (90,0) p1 = 0,0230; p2 = 0,1140</p>

/continua



Quadro 5 – CONTINUAÇÃO

Ano	1º Autor	Intervenções	Desfechos	Resultados		
1998	Tyring [18]	1. Podofilotoxina 0,5% 2. Veículo (placebo)	1. Eliminação completa em 4 semanas para verrugas genitais externas 2. Eliminação completa em 8 semanas para verrugas genitais externas 3. Eliminação completa em 4 semanas para verrugas perianais 4. Eliminação completa em 8 semanas para verrugas perianais 5. Eliminação completa em 4 semanas para verrugas anogenitais 6. Eliminação completa em 8 semanas para verrugas anogenitais 7. Proporção de verrugas eliminadas 8. Recorrência em 12 semanas 9. Descontinuação em 4 semanas 10. Eventos adversos	<p>1. Eliminação completa em 4 semanas para verrugas genitais externas (n/N (%)) Podofilotoxina: 60/157 (38,2) Veículo: 0/75 (0,0); p < 0,0001</p> <p>4. Eliminação completa em 8 semanas para verrugas perianais (n/N (%)) Podofilotoxina: 16/38 (42,1) Veículo: 3/16 (18,8); p = 0,1276</p> <p>7. Proporção de verrugas eliminadas (%) Após 4 semanas Podofilotoxina: 58,5 Veículo: 10,5; p = 0,001</p> <p>8. Recorrência em 12 semanas (n/N (%)) Podofilotoxina: 25/81 (30,9)</p> <p>10. Eventos adversos (n/N (%)) Ardor Podofilotoxina: 162/213 (76,1) Veículo: 47/103 (45,6); p < 0,0001</p> <p>Erosão Podofilotoxina: 115/213 (54,0) Veículo: 3/103 (2,9); p < 0,0001</p>	<p>2. Eliminação completa em 8 semanas para verrugas genitais externas (n/N (%)) Podofilotoxina: 77/170 (45,3) Veículo: 1/82 (1,2); p < 0,0001</p> <p>5. Eliminação completa em 4 semanas para verrugas anogenitais (n/N (%)) Podofilotoxina: 62/167 (37,1) Veículo: 2/86 (2,3); p < 0,0001</p> <p>Após 8 semanas Podofilotoxina: 64,1 Veículo: 11,6; p = 0,001</p> <p>9. Descontinuação em 4 semanas (n/N (%)) Podofilotoxina: 39/219 (17,8) Veículo: 70/107 (65,4); p < 0,0001</p> <p>Inflamação Podofilotoxina: 152/213 (71,4) Veículo: 12/103 (11,7); p < 0,0001</p> <p>Dor Podofilotoxina: 115/213 (54,0) Veículo: 6/103 (5,8); p < 0,0001</p>	<p>3. Eliminação completa em 4 semanas para verrugas perianais (n/N (%)) Podofilotoxina: 11/36 (30,6) Veículo: 2/15 (13,3); p = 0,2965</p> <p>6. Eliminação completa em 8 semanas para verrugas anogenitais (n/N (%)) Podofilotoxina: 81/181 (44,8) Veículo: 4/93 (4,3); p < 0,0001</p> <p>Coceira Podofilotoxina: 125/213 (58,7) Veículo: 26/103 (25,2); p < 0,0001</p> <p>Sangramento Podofilotoxina: 62/213 (29,1) Veículo: 2/103 (1,9); p < 0,0001</p>

/continua



Quadro 5 – CONTINUAÇÃO

Ano	1º Autor	Intervenções	Desfechos	Resultados																										
1995	Syed [19]	1. Interferon α 2.000.000 UI/g 2. Podofilotoxina 0,5% 3. Placebo	1. Cura em 4 semanas 2. Quantidade de verrugas curadas 3. Recidiva após 10 meses 4. Eventos adversos	<p>1. Cura em 4 semanas (n/N (%)) Interferon alfa: 18/20 (90,0) Podofilotoxina: 11/20 (55,5); p1 = 0,0310 Placebo: 3/20 (15,0); p1 < 0,0001; p2 = 0,0187</p> <p>2. Quantidade de verrugas curadas (n/N (%)) Interferon alfa: 129/136 (94,9) Podofilotoxina: 83/131 (63,4); p1 < 0,0001 Placebo: 15/129 (11,6); p1 < 0,0001; p2 < 0,0001</p> <p>3. Recidiva após 10 meses (n/N (%)) Interferon alfa: 1/18 (5,6) Podofilotoxina: 2/11 (18,2); p1 = 0,5394 Placebo: 0/3 (0,0); p1 = 1,0000; p2 = 1,0000</p> <p>4. Eventos adversos (n/N (%))</p> <table border="0"> <tr> <td>Qualquer evento</td> <td>Eritema</td> <td>Ardor</td> </tr> <tr> <td>Interferon alfa: 3/20 (15,0)</td> <td>Interferon alfa: 0/20 (0,0)</td> <td>Interferon alfa: 0/20 (0,0)</td> </tr> <tr> <td>Podofilotoxina: 8/20 (40,0)</td> <td>Podofilotoxina: 4/20 (20,0)</td> <td>Podofilotoxina: 3/20 (15,0)</td> </tr> <tr> <td>p1 = 0,1552</td> <td>p1 = 0,1060</td> <td>p1 = 0,2308</td> </tr> <tr> <td>Placebo: 2/20 (10,0)</td> <td>Placebo: 1/20 (5,0)</td> <td>Placebo: 1/20 (5,0)</td> </tr> <tr> <td>p1 = 1,0000; p2 = 0,0648</td> <td>p1 = 1,0000; p2 = 0,3416</td> <td>p1 = 1,0000; p2 = 0,6050</td> </tr> </table> <p>Coceira</p> <table border="0"> <tr> <td>Interferon alfa: 0/20 (0,0)</td> <td>Febre + Dor de cabeça + coceira</td> </tr> <tr> <td>Podofilotoxina: 1/20 (5,0); p1 = 1,0000</td> <td>Interferon alfa: 3/20 (15,0)</td> </tr> <tr> <td>Placebo: 0/20 (0,0); p1 = 1,0000; p2 = 1,0000</td> <td>Podofilotoxina: 0/20 (0,0); p1 = 0,2308</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Placebo: 0/20 (0,0); p1 = 0,2308; p2 = 1,0000</td> </tr> </table>	Qualquer evento	Eritema	Ardor	Interferon alfa: 3/20 (15,0)	Interferon alfa: 0/20 (0,0)	Interferon alfa: 0/20 (0,0)	Podofilotoxina: 8/20 (40,0)	Podofilotoxina: 4/20 (20,0)	Podofilotoxina: 3/20 (15,0)	p1 = 0,1552	p1 = 0,1060	p1 = 0,2308	Placebo: 2/20 (10,0)	Placebo: 1/20 (5,0)	Placebo: 1/20 (5,0)	p1 = 1,0000; p2 = 0,0648	p1 = 1,0000; p2 = 0,3416	p1 = 1,0000; p2 = 0,6050	Interferon alfa: 0/20 (0,0)	Febre + Dor de cabeça + coceira	Podofilotoxina: 1/20 (5,0); p1 = 1,0000	Interferon alfa: 3/20 (15,0)	Placebo: 0/20 (0,0); p1 = 1,0000; p2 = 1,0000	Podofilotoxina: 0/20 (0,0); p1 = 0,2308		Placebo: 0/20 (0,0); p1 = 0,2308; p2 = 1,0000
Qualquer evento	Eritema	Ardor																												
Interferon alfa: 3/20 (15,0)	Interferon alfa: 0/20 (0,0)	Interferon alfa: 0/20 (0,0)																												
Podofilotoxina: 8/20 (40,0)	Podofilotoxina: 4/20 (20,0)	Podofilotoxina: 3/20 (15,0)																												
p1 = 0,1552	p1 = 0,1060	p1 = 0,2308																												
Placebo: 2/20 (10,0)	Placebo: 1/20 (5,0)	Placebo: 1/20 (5,0)																												
p1 = 1,0000; p2 = 0,0648	p1 = 1,0000; p2 = 0,3416	p1 = 1,0000; p2 = 0,6050																												
Interferon alfa: 0/20 (0,0)	Febre + Dor de cabeça + coceira																													
Podofilotoxina: 1/20 (5,0); p1 = 1,0000	Interferon alfa: 3/20 (15,0)																													
Placebo: 0/20 (0,0); p1 = 1,0000; p2 = 1,0000	Podofilotoxina: 0/20 (0,0); p1 = 0,2308																													
	Placebo: 0/20 (0,0); p1 = 0,2308; p2 = 1,0000																													
1995	Syed [20]	1. Interferon α 2.000.000 UI/g 2. Podofilotoxina 0,5% 3. Placebo	1. Cura em 4 semanas 2. Quantidade de verrugas curadas	<p>1. Cura em 4 semanas (n/N (%)) Interferon alfa: 18/20 (90,0) Podofilotoxina: 12/20 (60,0); p1 = 0,0648 Placebo: 4/20 (20,0); p1 < 0,0001; p2 = 0,0225</p> <p>2. Quantidade de verrugas curadas (n/N (%)) Interferon alfa: 105/110 (95,5) Podofilotoxina: 87/108 (80,5); p1 = 0,0007 Placebo: 16/104 (15,4); p1 < 0,0001; p2 < 0,0001</p>																										

/continua



Quadro 5 – CONTINUAÇÃO

Ano	1º Autor	Intervenções	Desfechos	Resultados												
1994	Armstrong [21]	1. Interferon α 2.000.000 UI/g + podofilina 25% 2. Placebo + podofilina 25%	1. Resposta completa em 10 semanas 2. Resposta completa ou parcial em 10 semanas 3. Recidiva em 26 semanas 4. Eventos adversos	<p>1. Resposta completa em 10 semanas (n/N (%)) Interferon α + podofilina: 19/61 (31,1) Placebo + podofilina: 17/63 (27,0) p = 0,6936</p> <p>3. Recidiva em 26 semanas (n/N (%)) Interferon α + podofilina: 6/14 (42,9) Placebo + podofilina: 3/15 (20,0) p = 0,6618</p> <p>4. Eventos adversos (n/N (%)) Pacientes com eventos adversos em 26 semanas Interferon α + podofilina: 21/61 (34,4) Placebo + podofilina: 14/63 (22,2) p = 0,1636</p> <p>Mal-estar Interferon α + podofilina: 10/61 (14,4) Placebo + podofilina: 2/63 (3,2) p = 0,0153</p>												
1992	von Krogh [22]	1. Podofilotoxina 0,5% 2. Placebo	1. Cura em 3 semanas 2. Eventos adversos	<p>1. Cura em 3 semanas (n/N (%)) Podofilotoxina: 40/44 (90,9) Placebo: 1/12 (8,33) p < 0,0001</p> <p>2. Eventos adversos (n/N (%))</p> <table border="0"> <tr> <td>Ardor</td> <td>Dor/hiperalgesia</td> <td>Erosão</td> </tr> <tr> <td>Podofilotoxina: 33/44 (75,0)</td> <td>Podofilotoxina: 24/44 (54,5)</td> <td>Podofilotoxina: 21/44 (47,7)</td> </tr> <tr> <td>Placebo: 4/12 (33,3)</td> <td>Placebo: 0/12 (0,0)</td> <td>Placebo: 0/12 (0,0)</td> </tr> <tr> <td>p = 0,0137</td> <td>p = 0,0006</td> <td>p = 0,0019</td> </tr> </table> <p>Reações no local de aplicação Interferon α + podofilina: 8/61 (13,1) Placebo + podofilina: 4/63 (6,3) p = 0,2369</p>	Ardor	Dor/hiperalgesia	Erosão	Podofilotoxina: 33/44 (75,0)	Podofilotoxina: 24/44 (54,5)	Podofilotoxina: 21/44 (47,7)	Placebo: 4/12 (33,3)	Placebo: 0/12 (0,0)	Placebo: 0/12 (0,0)	p = 0,0137	p = 0,0006	p = 0,0019
Ardor	Dor/hiperalgesia	Erosão														
Podofilotoxina: 33/44 (75,0)	Podofilotoxina: 24/44 (54,5)	Podofilotoxina: 21/44 (47,7)														
Placebo: 4/12 (33,3)	Placebo: 0/12 (0,0)	Placebo: 0/12 (0,0)														
p = 0,0137	p = 0,0006	p = 0,0019														

g: grama; HIV: vírus da imunodeficiência humana; ITT: análise por intenção de tratar; mg: miligrama; n: número de eventos em cada grupo; N: número da amostra de cada grupo; p: valor-p; p1: valor-p em relação à tecnologia 1; p2: valor-p em relação à tecnologia 2; p3: valor-p em relação à tecnologia 3; p4: valor-p em relação à tecnologia 4; UI: unidades internacionais.



4.2. Evidência clínica – podofilina e podofilotoxina

Eficácia – comparação direta (princípios ativos e concentrações)

Lacey et al. (2003) avaliaram a remissão completa em quatro semanas e a recorrência em doze semanas de condilomas acuminados em pacientes sem tratamento nos três meses que antecederam o início do estudo. Os pacientes utilizaram podofilina 25%, podofilotoxina 0,15% ou podofilotoxina 0,5%. Em avaliação exclusiva dos condilomas acuminados identificados na linha de base do estudo, a remissão completa em quatro semanas foi significativamente maior no grupo que utilizou podofilotoxina 0,5% (60,0%) quando comparado ao uso de podofilotoxina 0,15% (44,9%; $p = 0,0271$) ou ao de podofilina 25% (44,8%; $p = 0,0265$). Não houve diferença significativa entre estes dois grupos ($p = 1,0000$). Na avaliação indistinta da remissão completa de condilomas identificados no início do estudo ou ao longo deste, foi observada eficácia em 54,2% do grupo que utilizou podofilotoxina 0,5% – significativamente mais eficaz em relação a podofilina 25% (39,7%; $p = 0,0274$) mas sem diferença significativa em relação a podofilotoxina 0,15% (43,2; $p = 0,0942$). Entre estes dois grupos não foi observada diferença significativa ($p = 0,5979$). Dentre os pacientes com remissão completa de qualquer condiloma acuminado ao final de quatro semanas, cerca de 45% destes retornaram para avaliação da recorrência em doze semanas. A proporção de recorrência foi de 26,3%, 54,5% e 45,5% para, respectivamente, podofilina 25%, podofilotoxina 0,15% e podofilotoxina 0,5%. As diferenças não foram significativas [9].

Eficácia – comparação direta (princípios ativos)

White et al. (1997) estudaram a cura em cinco semanas de verrugas penianas em homens sem tratamento nos últimos 12 meses e sem HIV. Os pacientes foram alocados a tratamento com podofilotoxina 0,5%, podofilina 0,5% ou podofilina 2%. Considerando apenas os pacientes avaliados clinicamente, a proporção de cura foi de, respectivamente, 69,2%, 70,0% e 71,8%, não sendo significativas tais diferenças. Na avaliação agregada com retorno dos pacientes por meio de questionário, tais proporções foram de, respectivamente, 35,8%, 39,8% e 39,6% e tais diferenças não foram significativas [10].

Hellberg et al. (1995) avaliaram a eficácia de podofilotoxina 0,5% e podofilina 20% em mulheres com verrugas anogenitais externas com área inferior a 5 mm^2 , sem tratamento no último mês e sem doenças imunossupressoras. Os desfechos estudados foram a cura em quatro semana e a recidiva após três meses. Cerca de 81% dos pacientes que utilizaram podofilotoxina 0,5% tiveram cura em quatro semanas, frente a aproximadamente 59%



daqueles que utilizaram podofilina 20%. No entanto, a diferença não foi significativa ($p = 0,0797$). Em relação à quantidade de verrugas curadas, pacientes que utilizaram podofilotoxina 0,5% tiveram 94,4% de eliminação e a proporção para podofilina 20% foi de 74,4%, diferença considerada significativa ($p < 0,0001$). Dentre os pacientes que tiveram completa eliminação de verrugas em quatro semanas, recidiva foi observada em 13,0% e 18,8% para, respectivamente, podofilotoxina 0,5% e podofilina 20% – diferença não significativa ($p = 0,6743$). Foi feita análise de cura em quatro semanas de acordo com o local das verrugas – vulva, lábios ou perianal. Observou-se que podofilotoxina 0,5% foi significativamente mais eficaz para a cura de verrugas nos lábios, mas não se identificou diferença significativa para verrugas na vulva ou perianais [11].

Eficácia – outras comparações

Akhavan et al. (2014) avaliaram os efeitos da adição de sulfato de zinco 400 mg, por via oral, a podofilina 20%, imiquimode 5% ou crioterapia no tratamento de mulheres com verrugas localizadas na vulva. Não houve diferença significativa no tempo para obtenção da resposta terapêutica, que variou entre 3,78 semanas (crioterapia ou associação entre imiquimode e sulfato de zinco) e 4,02 semanas (imiquimode). Sobre a recidiva após seis meses, sulfato de zinco associado a podofilina 20% não foi significativamente mais eficaz que podofilina em monoterapia. Em relação às demais monoterapias, a adição de sulfato de zinco proporcionou significativo menor risco de recidiva. Para imiquimode 5%, a proporção de recidiva em seis meses foi de 2,6% com sulfato de zinco 28,6% sem este medicamento ($p = 0,0031$). Para crioterapia, as proporções com ou sem sulfato de zinco foram, respectivamente, 7,5% e 26,2% ($p = 0,0160$) [12].

Gómez et al. (2012) estudaram a cura de verrugas anogenitais compreendidas em área de pele de até 10 cm² com tratamento utilizando podofilina 25% ou uma associação entre ácido glicirrizínico e um suplemento vitamínico e mineral denominado Viusid®. Respectivamente, a proporção de cura foi de 76,0% e 87,5%, com tal diferença considerada insignificante ($p = 0,1933$). Ao estratificar esse desfecho por tamanho de área afetada, tanto para menor ou maior que 5 cm², as diferenças não foram consideradas significativas [13].

Komericki et al. (2011) avaliaram os efeitos de podofilotoxina 0,5% e imiquimode 5% na cura de verrugas anogenitais nunca tratadas. As diferenças entre os dois tratamentos não foram consideradas significativas, sendo que a proporção de cura com os respectivos tratamentos foi de 69,2% e 60,0% ($p = 0,5653$) [14].



Gilson et al. (2009) recrutaram pacientes com verrugas anogenitais com área maior que 10 mm², sem tratamento nos últimos quatro meses e sem HIV para avaliar a eficácia de crioterapia associada ou não a podofilotoxina 0,15%. A eliminação das verrugas foi avaliada em quatro, doze e 24 semanas após o início dos tratamentos e em nenhum dos períodos foi observada diferença significativa entre os tratamentos. Para crioterapia, as proporções de pacientes com eliminação das verrugas foram de, respectivamente, 45,7%, 45,7% e 64,3%. Para a associação com podofilotoxina 0,15% as proporções foram, respectivamente, 60,0%, 60,0% e 68,6% [15].

Alfonso-Trujillo et al. (2008) avaliaram a resposta em oito semanas à podofilina 25% ou crioterapia por pacientes com área lesada total de até 4 cm², sem tratamento nos trinta dias anteriores e sem outras infecções sexualmente transmissíveis. No período estudado, podofilina 25% e crioterapia não se diferenciaram significativamente para resposta total (20,0% e 30,0%), resposta parcial (70,0% para ambas), qualquer resposta (90,0% e 100%), nenhuma resposta (0,0% para ambas), piora (10,0% e 0,0%) ou para a sustentação da resposta após um ano (33,3% e 40,0%) [16].

Sherrard et al. (2007) estudaram a eliminação em oito semanas de verrugas anogenitais em pacientes sem tratamento nos três meses anteriores. Foram cinco os esquemas terapêuticos avaliados: 1) podofilina 25%; 2) ácido tricloroacético (concentração não informada); 3) crioterapia; 4) podofilina 25% associada a ácido tricloroacético e 5) podofilina 25% associada a crioterapia. A proporção de pacientes que tiveram a eliminação das verrugas em oito semanas variou de 87,3% para os que utilizaram podofilina 25% e 100% para aqueles que se trataram com podofilina 25% associada a crioterapia. Essa diferença foi considerada significativa ($p = 0,0015$). Essa associação também foi significativamente mais eficaz em relação a ácido tricloroacético, cuja proporção de pacientes com eliminação das verrugas foi de 89,8% ($p = 0,0038$). A proporção para podofilina 25% associada a ácido tricloroacético foi de 97,6%, significativamente maior em relação a podofilina 25% ($p = 0,0149$). Demais comparações não diferiram significativamente entre si [17].

Sampaio-Neto et al. (2001) avaliou o sucesso terapêutico após trinta dias em mulheres com verrugas na vulva, sem tratamento nos três meses anteriores. Os tratamentos estudados foram podofilina 30%, ácido tricloroacético 70% e eletrocauterização. Os resultados foram estratificados conforme diagnóstico positivo ou negativo para HIV. Contudo, a reduzida amostra de mulheres com HIV prejudica qualquer conclusão sobre os resultados. Para mulheres sem HIV, houve sucesso em 44,4%, 59,1% e 90,0% para tratamento com,



respectivamente, podofilina 30%, ácido tricloroacético 70% e eletrocauterização. A diferença entre a primeira e a última tecnologia foi considerada significativa ($p = 0,0230$) [8].

Tyring et al. (1998) avaliaram a eficácia de podofilotoxina 0,5% em relação ao veículo (placebo) na eliminação de verrugas anogenitais em quatro ou oito semanas, conforme a localização anatômica das lesões, na proporção de verrugas eliminadas em quatro ou oito semanas e na recorrência em 12 semanas após a eliminação. Sem restrição na localização das verrugas, com quatro semanas de acompanhamento, maior proporção de pacientes experimentou eliminação com podofilotoxina 0,5% (37,1%) em relação àqueles que utilizaram veículo (2,3%), sendo a diferença considerada significativa ($p < 0,0001$). Em oito semanas, as respectivas proporções foram de 44,8% e 4,3%, com significativa diferença entre os tratamentos ($p < 0,0001$). Considerando somente a eliminação das verrugas externas, podofilotoxina 0,5% foi significativamente mais eficaz tanto em quatro (38,2%) quanto em oito semanas de acompanhamento (45,3%). As respectivas proporções para o veículo foram de 0,0% e 1,2% ($p < 0,0001$ em ambas as comparações). As diferenças entre os tratamentos não foram consideradas significativas para a eliminação de verrugas perianais. Em quatro semanas de acompanhamento, as proporções de pacientes com eliminação foram de 30,6% e 13,3% para, respectivamente, podofilotoxina 0,5% e veículo ($p = 0,2965$). As respectivas proporções para oito semanas de acompanhamento foram de 42,1% e 18,8% ($p = 0,1276$). A proporção de verrugas eliminadas em quatro semanas foi de 58,5% para podofilotoxina 0,5% e de 10,5% para veículo ($p = 0,001$). Em oito semanas as proporções foram, respectivamente, 64,1% e 11,6% ($p = 0,001$). O estudo informou a recorrência apenas para o grupo tratado com podofilotoxina 0,5%, cuja proporção foi de 30,9% em doze semanas [18].

Syed et al. (1995a) recrutou homens com verrugas penianas, sem tratamento nas quatro semanas anteriores e sem HIV para avaliar a eficácia entre interferon alfa 2.000.000 UI/g, podofilotoxina 0,5% e placebo na cura após quatro semanas do início do tratamento, na proporção de verrugas curadas após quatro semanas do início do tratamento e na recidiva após dez meses para os pacientes completamente curados em quatro semanas. No grupo de pacientes tratados com interferon alfa, a proporção de pacientes curados após quatro semanas de acompanhamento foi de 90,0%. Tal proporção foi significativamente maior que a de podofilotoxina 0,5% (55,5; $p = 0,0310$) e de placebo (15,0%; $p < 0,0001$). Podofilotoxina 0,5%, comparado a placebo, foi significativamente mais eficaz ($p = 0,0187$). Em relação à quantidade de verrugas curadas, o grupo tratado com interferon alfa teve 94,9% das verrugas curadas no período de análise e tal eficácia foi significativamente maior que a de



podofilotoxina 0,5% (63,4%; $p < 0,0001$) e placebo (11,6%; $p < 0,0001$). A superioridade de podofilotoxina 0,5% em relação a placebo foi significativa ($p < 0,0001$). Sobre a recidiva após dez meses nos pacientes curados, não houve diferença significativa entre os tratamentos. Não foi observada recidiva dentre os pacientes utilizaram placebo e se curaram. Na comparação entre interferon alfa e podofilotoxina 0,5%, as proporções de recidiva foram, respectivamente, 5,6% e 18,2% ($p = 0,5394$) [19].

Syed et al. (1995b) avaliaram os efeitos de interferon alfa 2.000.000 UI/g e podofilotoxina 0,5%, comparados a placebo, na cura após quatro semanas de acompanhamento e na proporção de lesões curadas em mulheres com verrugas anogenitais por menos de seis meses, sem tratamento nas quatro semanas anteriores e sem HIV. Dentre as pacientes que se trataram com interferon alfa, a cura no período de acompanhamento foi observada em 90,0% delas. Tal proporção foi significativamente maior em relação a placebo (20,0%; $p < 0,0001$) mas não diferiu significativamente em relação a podofilotoxina 0,5% (60,0%; $p = 0,0648$). A proporção para podofilotoxina 0,5% foi significativamente maior em relação a placebo ($p = 0,0225$). Com relação à quantidade de lesões curadas no período de acompanhamento, maior proporção foi observada dentre as pacientes que utilizaram interferon alfa (95,5%). Tal eficácia foi significativamente maior que a de podofilotoxina 0,5% (80,5%; $p = 0,0007$) e de placebo (15,4%; $p < 0,0001$). Podofilotoxina 0,5% foi significativamente mais eficaz em relação a placebo ($p < 0,0001$) [20].

Armstrong et al. (1994) avaliou a eficácia de podofilina 25% associada ou não a interferon alfa 2.000.000 UI/g na resposta em dez semanas de acompanhamento ou na recidiva após 26 semanas da resposta por pacientes com verrugas anogenitais externas existentes há menos de seis meses, sem histórico de tratamento e sem HIV. A proporção de pacientes que experimentaram resposta completa no período de acompanhamento foi de 31,1% para podofilina 25% associada a interferon e 27,0% para podofilina 25% associada a placebo, diferença considerada insignificante ($p = 0,6936$). Considerando respostas completas ou parciais, as respectivas proporções observadas foram 54,1% e 63,5% – diferença não significativa ($p = 0,3618$). A recidiva não diferiu significativamente entre os grupos, variando entre 20,0% para podofilina 25% associada a placebo e 42,9% para podofilina 25% associada a interferon alfa ($p = 0,6618$) [21].

No estudo de von Krogh et al. (1992), mulheres com verrugas anogenitais externas, sem tratamento nas quatro semanas anteriores e sem HIV foram recrutadas para a avaliação da eficácia de podofilotoxina 0,5% em relação a placebo na cura em três semanas. Dentre as



pacientes que utilizaram a substância ativa, a proporção de cura foi de 90,9% e foi significativamente maior em relação a placebo (8,33%; $p < 0,0001$) [23].

Efetividade – outras comparações

Stefanaki et al. (2009) acompanhou por doze meses o tratamento de homens com verrugas anogenitais por meio de crioterapia, imiquimode 5% ou podofilotoxina (em concentração não informada pelos autores). Foram relatados dados para pacientes que utilizaram apenas uma das tecnologias, duas delas ou as três no período de seguimento. A resposta terapêutica foi avaliada em três, seis e doze meses de estudo. A maior parte dos pacientes foi tratada por meio de crioterapia. Foi pequena a amostra de pacientes em uso de podofilotoxina. Todos os pacientes observados tiveram resposta terapêutica após doze meses de acompanhamento. Com crioterapia, a proporção de pacientes com resposta terapêutica foi de 69,6% e 92,6% em, respectivamente, três e seis meses. Para imiquimode 5%, tais proporções foram de, respectivamente, 82,2% e 100%. Na comparação entre imiquimode 5% e crioterapia, não foi observada diferença significativa nos tempos de avaliação [6].

Alfonso-Trujillo et al. (2014) observaram a resposta total e a recidiva após um ano de resposta em pacientes que utilizaram radiocirurgia, 5-fluorouracil 5%, podofilina 25%, ácido tricloroacético 80%, crioterapia, interferon alfa 2b 3.000.000 UI ou a associação entre crioterapia e interferon alfa 2b 3.000.000 UI. A proporção de pacientes que atingiram resposta total com estes tratamentos variou de 32,0% com 5-fluorouracil 5% até 92,9% com crioterapia associada a interferon alfa 2b. Crioterapia associada a interferon alfa 2b foi significativamente mais eficaz que todas às demais tecnologias. Com podofilina 25% a proporção foi de 60,0% e, exceto em relação a crioterapia associada a interferon alfa 2b, não houve diferença significativa em relação aos demais tratamentos. A recidiva após um ano de resposta total variou entre 2,6% para criocirurgia associada a interferon alfa 2b e 75,0% com 5-fluorouracil 5%, sendo de 58,3% para o grupo podofilina 25%. Assim como no desfecho anterior, a associação entre crioterapia e interferon alfa 2b foi significativamente mais eficaz em relação aos demais tratamentos e podofilina 25%, exceto em relação à associação entre crioterapia e interferon alfa 2b, foi semelhante às demais tecnologias [7].

Segurança – comparação direta (princípios ativos e concentrações)

No estudo de Lacey et al. (2003), eventos adversos locais foram observados em 17,2%, 23,7% e 33,3% dos pacientes que utilizaram, respectivamente, podofilina 25%, podofilotoxina 0,15% e podofilotoxina 0,5%. A diferença entre o primeiro e o terceiro tratamento foi



considerada significativa ($p = 0,0068$). Dentre os eventos adversos, destacou-se a ulceração. Não houve diferença significativa nas comparações entre podofilina 25%, podofilotoxina 0,15% e podofilotoxina 0,5%, cujas proporções foram, respectivamente, 10,3%, 11,9% e 18,3% [9].

Segurança – comparação direta (princípios ativos)

O estudo de Hellbert et al. (1995) avaliou a ocorrência de hiperalgesia, ardor, dor e eritema/erosão na utilização de podofilotoxina 0,5% e podofilina 20%. Não foram observadas diferenças significativas entre esses tratamentos. Eritema/erosão foi observada em 24,1% dos pacientes do grupo podofilotoxina e em 3,7% do grupo podofilina. Hiperalgesia foi notada em 62,1% do grupo podofilotoxina e 74,1% do grupo podofilina. Ardor, evento adverso mais relatado no estudo, foi observado em 75,9% dos pacientes que utilizaram podofilotoxina e 70,4% dos que utilizaram podofilina. Relataram dor 62,1% do grupo podofilotoxina e 63,0% do grupo podofilina [11].

Segurança – outras comparações

Gómez et al. (2012) registraram os relatos de desconforto com o uso de ácido glicirrizínico associado a suplemento vitamínico e mineral em comparação a podofilina 25%. Dentre os pacientes que utilizaram a primeira tecnologia foram 16,7% os que relataram desconforto, em relação a 46,0% no grupo podofilina 25%. Os desconfortos relatados foram ardência, dor e coceira. Ardência foi o mais relatado dentre estes e diferiu significativamente entre os grupos. Tal evento foi identificado em três pacientes em uso de ácido glicirrizínico associado ao referido suplemento e em quinze pacientes que utilizaram podofilina 25% ($p = 0,0034$). Para os dois outros eventos não houve diferença significativa entre os grupos [13].

Erosão e eritema/inflamação foram observados no estudo de Komericki et al. (2011), que comparou a utilização de podofilotoxina 0,5% a imiquimode 5%. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. Eritema/inflamação variou entre 35,0% (imiquimode 5%) e 40,0% (podofilotoxina 0,5%), erosão entre 20,0% (podofilotoxina 0,5%) e 25,0% (imiquimode 5%) e a ocorrência de ambos no mesmo paciente variou entre 24,0% (podofilotoxina 0,5%) e 40,0% (imiquimode 5%) [14].

Na comparação entre crioterapia associada ou não a podofilotoxina 0,15%, feita por Gilson et al. (2009), a ocorrência de eventos adversos em geral não diferiu significativamente entre os tratamentos, variando entre 70,0% para crioterapia associada a placebo e 72,9% para crioterapia associada a podofilotoxina 0,15%. Contudo, diferença significativa foi observada para eventos adversos no local da aplicação, que variou entre 44,3% para crioterapia associada



a placebo e 64,3% para crioterapia associada a podofilotoxina 0,15% ($p = 0,0271$). Dor foi relatada por 18,6% do grupo tratado com crioterapia e placebo e por 34,3% do com crioterapia e podofilotoxina 0,15% - diferença não considerada significativa [15].

No estudo de Alfonso-Trujillo et al. (2008) foram relatados os eventos adversos locais observados no tratamento com podofilina 25% ou crioterapia. Para a ocorrência de eritema associado a ardor, houve diferença significativa entre as tecnologias – 80,0% dos pacientes que utilizaram podofilina 25% e nenhuma ocorrência com crioterapia ($p = 0,0001$). Demais eventos adversos não diferiram significativamente entre os grupos. Eritema foi relatado por 20,0% dos pacientes do grupo podofilina 25% e por nenhum paciente do grupo crioterapia. A ocorrência simultânea de eritema, dor, ardor, inchaço e formação de bolhas foi relatada por 20,0% dos pacientes que fizeram crioterapia e nenhum paciente em uso de podofilina 25%. Todos os pacientes de ambos os grupos relataram pelo menos um desses eventos adversos [16].

Na comparação entre podofilotoxina 0,5% e veículo (placebo), Tying et al. (1998) relataram a ocorrência de ardor, inflamação, coceira, erosão, dor e sangramento. A proporção de ocorrência desses eventos no grupo podofilotoxina 0,5% foi, respectivamente, 76,1%, 71,4%, 58,7%, 54,0%, 54,0% e 29,1%. As respectivas diferenças em relação ao grupo veículo foram 30,5%, 59,7%, 33,5%, 51,1%, 48,2% e 27,2%. Todos esses eventos ocorreram significativamente mais no grupo que utilizou a substância ativa [18].

No estudo de Syed et al. (1995a), que realizou comparação entre interferon alfa 2.000.000 UI/g, podofilotoxina 0,5% e placebo, em nenhum dos desfechos de segurança relatados houve diferença considerada significativa entre os tratamentos. A ocorrência de eventos adversos em geral ocorreu em, respectivamente, 15,0%, 40,0% e 10,0%. Nenhum dos pacientes do grupo interferon alfa apresentaram isoladamente eritema, ardor ou coceira. Para podofilotoxina 0,5%, estes eventos ocorreram em, respectivamente, 20,0%, 15,0% e 5,0% dos pacientes. No grupo placebo, eritema foi notado em 5,0%, ardor em 5,0% e nenhum paciente relatou coceira. Já a combinação de febre, dor de cabeça e coceira foi observada em 15,0% dos pacientes em uso de interferon alfa e em nenhum paciente dos grupos podofilotoxina 0,5% ou placebo [19].

Os eventos adversos com o uso de podofilina 25% associado ou não a interferon alfa 2.000.000 UI/g foram registrado durante as 26 semanas de acompanhamento no estudo de Armstrong et al. (1994). Eventos adversos em geral foram observados em 34,4% dos pacientes que utilizaram as duas substâncias ativas e em 22,2% dos que utilizaram podofilina 25% associado a placebo, não sendo significativa tal diferença ($p = 0,1636$). Também não foi



significativa a diferença entre os grupos com relação a reações no local da aplicação, que ocorreram em 13,1% dos pacientes no grupo interferon alfa associado a podofilina 25% e em 6,3% no grupo podofilina 25% associado a placebo ($p = 0,2369$). Contudo, mal-estar foi significativamente mais relatado por pacientes no grupo interferon alfa associado a podofilina 25%, cuja proporção de pacientes com este evento foi de 14,4% comparada a 3,2% no grupo comparador ($p = 0,0153$) [21].

Na comparação entre podofilotoxina 0,5% e placebo, realizada por von Krogh et al. (1992), a substância ativa foi associada a maiores proporções de pacientes com ardor (75,0%), dor/hiperalgesia (54,5%) e erosão (47,7%). As respectivas proporções no grupo comparador foram 33,3% ($p = 0,0137$), 0,0% ($p = 0,0006$) e 0,0% (0,0019) [22].

4.3. Busca por evidências – imiquimode

A motivação de elaboração do parecer é atualizar a RENAME no que se refere ao tratamento de verrugas anogenitais causadas pela infecção por HPV, subsidiando os tomadores de decisão quanto à avaliação de substituição da podofilina 100 mg/mL (10%) a 250 mg/mL (25%) pela podofilotoxina 1,5 mg/g (0,15%) creme e/ou imiquimode 50 mg/g (5%) creme no elenco de medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS).

QUADRO 6 – PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO) – IMIQUIMODE

População	Pacientes com verrugas anogenitais
Intervenção	Imiquimode
Comparação	Placebo / Podofilotoxina / Podofilina (tratamento farmacológico)
Desfechos (Outcomes)	Desfecho primário (regressão completa após o tratamento - depuração total das verrugas; ou regressão parcial após o tratamento - pelo menos 50% de depuração das lesões)

Pergunta: Para pacientes com verrugas anogenitais o uso de imiquimode comparado ao placebo ou a outro tratamento farmacológico há regressão completa ou parcial das verrugas após o tratamento?

Ensaios clínicos randomizados, estudos econômicos, metanálises e revisões sistemáticas foram elegíveis quando incluíram pacientes com verrugas anogenitais (imunocomprometidos ou não) que utilizaram o imiquimode em qualquer concentração em comparação a placebo ou outro tratamento farmacológico e avaliou-se o desfecho primário (regressão completa após o tratamento, depuração total das verrugas; ou regressão parcial após o tratamento, pelo menos 50% de depuração das lesões). Foram excluídos estudos que



associaram o uso de imiquimode com outros fármacos, estudos que avaliaram a vacinação contra HPV, estudos com tempo de seguimento inferior a 2 semanas, com desfechos primários substitutos não primordiais, com população de estudo mista (outros diagnósticos além de condiloma acuminado) e estudos com resultados inconclusivos ou insuficientes para resultar em recomendação. A exclusão teve o intuito de garantir que todos os estudos incluídos no parecer reflitam com maior exatidão a eficácia, segurança e custo do imiquimode.

Os estudos foram pesquisados nas seguintes bases de dados: *Medline* (via PubMed), *Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Não se aplicou restrição por idiomas, ou status de publicação.

Apresentam-se as seguintes estratégias de busca pesquisada no *Medline*, sendo adaptada para os outros bancos de dados: (((((((imiquimod[Title/Abstract]) OR Ixium[Title/Abstract]) OR Aldara[Title/Abstract]) OR Aminoquinolines[Title/Abstract]) AND Condylomata Acuminata[Title/Abstract]) OR anogenital warts[Title/Abstract]) OR Venereal Wart[Title/Abstract]) OR Genital Wart[Title/Abstract])). A busca resultou em 672 registros. Após avaliação dos títulos e respectivos resumos foram selecionados 33 artigos para avaliação do texto completo. No entanto, 8 estudos cumpriram com todos os critérios de elegibilidade.

Na *Cochrane Library* utilizou-se a seguinte estratégia de busca: "imiquimod" AND "anogenital warts". A busca resultou em 2 registros. Após avaliação dos títulos e respectivos resumos 1 artigo contemplou os critérios de elegibilidade, porém já o tinha sido identificado na busca realizada no Medline.

No *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) foi utilizada a estratégia: "imiquimod" AND (("Condylomata Acuminata") OR ("anogenital warts")). A busca resultou em 13 registros. Após avaliação dos títulos e respectivos resumos 1 artigo contemplou os critérios de elegibilidade.

No Lilacs utilizou-se a estratégia de busca: "imiquimod" AND (("Condylomata Acuminata") OR ("anogenital warts")). Resultando em 10 registros. Após avaliação dos títulos e respectivos resumos foram selecionados 3 artigos para avaliação do texto completo; sendo que 1 estudo cumpriu com os critérios de elegibilidade desse parecer.

Na SciELO utilizou-se a estratégia de busca (imiquimod) AND (anogenital warts) OR (Condylomata Acuminata). Resultando em 35 registros. Após avaliação dos títulos e respectivos resumos foram selecionados 2 artigos para avaliação do texto completo.



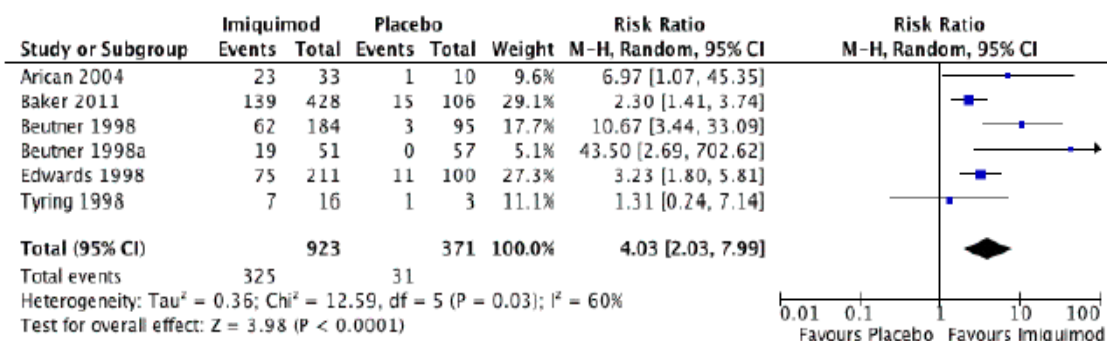
Entretanto, nenhum estudo possuía os critérios de elegibilidade para entrar na avaliação do parecer.

As pesquisas foram realizadas entre os dias 18 a 23 de abril de 2017. As listas de referências bibliográficas dos estudos relevantes foram examinadas para identificar outras publicações potencialmente elegíveis.

4.4. Evidência clínica – imiquimode

Avaliaram-se 10 estudos [2,14,24–31] para a preparação desse parecer. A análise do imiquimode comparado ao placebo foi capaz de demonstrar que o primeiro foi superior em eficácia e segurança, considerando os desfechos primários deste parecer, em todos os estudos incluídos.

Revisão Cochrane, que incluiu seis ensaios clínico randomizados (n = 1.294 pacientes), indicou que o uso do imiquimode foi associado a uma significativa regressão completa da verruga, quando comparado ao placebo (RR: 4,03; IC 95%: 2,03 a 7,99; I² = 60%) e também à regressão parcial quando comparado ao placebo (RR: 2,56; IC 95%: 2,05 a 3,20; I² = 0%),



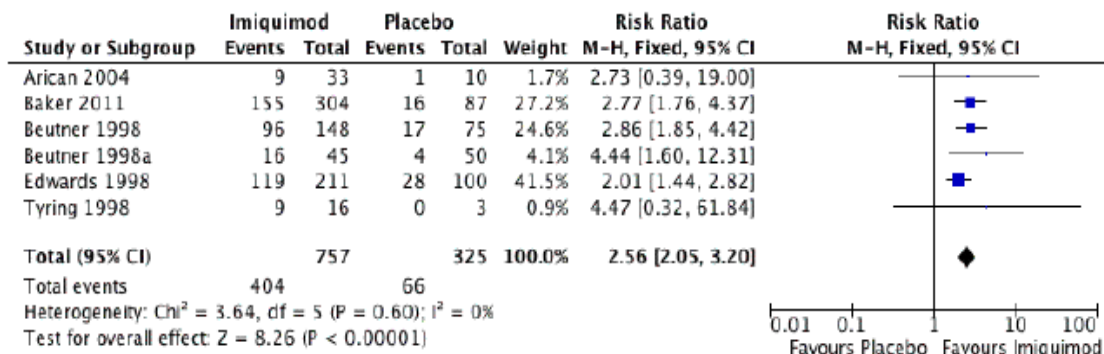
conforme demonstrado nas figuras Figura 2 e Figura 3 [24].

FIGURA 2 – GRÁFICO DE FLORESTA DA COMPARAÇÃO IMIQUIMODE VERSUS PLACEBO. ANÁLISE DA REGRESSÃO COMPLETA DA VERRUGA APÓS O TRATAMENTO. FONTE: GRILLO-ARDILA ET AL. (2014)

Revisão sistemática com meta-análise que avaliou os tratamentos das verrugas anogenitais em pacientes imunocompetentes também corroborou para a superioridade do imiquimode frente ao placebo. Foram avaliados cinco ensaios clínicos randomizados (n = 571), o imiquimode foi superior em relação a remissão completa em duas semanas em relação ao placebo. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em relação aos abandonos devido aos efeitos adversos (RR: 4,30; IC 95%: 0,5 a 38,3). Embora, os participantes



do grupo imiquimode apresentaram taxas mais elevadas de dor e efeitos adversos locais do que os participantes do grupo placebo (dor: RR: 16,00; IC 95%: 3,9 a 64,8; eritema/inflamação/irritação cutânea: RR: 2,36, IC 95%: 1,9 a 3,0; erosão/ulceração: RR: 6,80;



IC 95%: 4,2 a 11,1) [2].

FIGURA 3 – GRÁFICO DE FLORESTA DA COMPARAÇÃO IMIQUIMODE VERSUS PLACEBO. ANÁLISE DA REGRESSÃO PARCIAL DA VERRUGA APÓS O TRATAMENTO. FONTE: GRILLO-ARDILA ET AL. (2014)

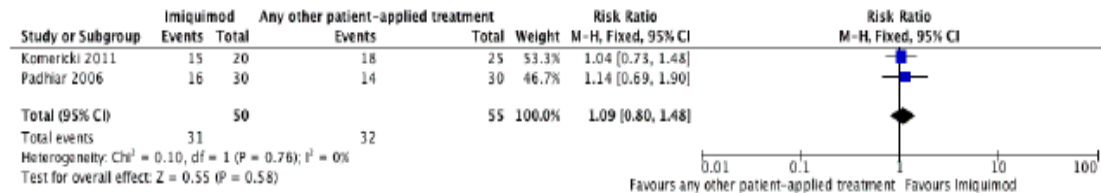
Resultados de ensaios clínicos que não foram incluídos nas revisões sistemáticas supracitadas também exibiram efeitos semelhantes a favor do imiquimode. O resultado da aplicação do medicamento obteve 46% de resposta completa, 44% de resposta parcial e 10% sem qualquer resposta em até 16 semanas de tratamento. A taxa de recidiva atingiu 11% em 24 semanas de seguimento. Efeitos adversos foram relatados por 45% dos pacientes, sendo ardor leve a moderado (25%), ardor intenso (7%), dermatite ulcerativa (8%) e efeitos sistêmicos (5%) os efeitos adversos mais prevalentes [25].

Síntese de evidências realizada pela Bandolier (um jornal independente que reporta sobre cuidados em saúde baseados em evidências) analisou a eficácia dos tratamentos autoadministrados para verrugas anogenitais e identificou que 15 (5%) dos 282 pacientes tiveram as suas verrugas completamente eliminadas ao final do tratamento com placebo e com o imiquimode, 146 (51%) dos 244 pacientes tiveram suas verrugas completamente eliminadas. Porém, os eventos adversos cutâneos no local da aplicação foram comuns, principalmente com eritema e irritação da pele, com queimação e dor. O NNT com imiquimode durante 6 a 16 semanas foi de 2,2 (IC 95%: 1,9 a 2,5) [26].

Quanto à avaliação do imiquimode comparado a outros tratamentos farmacológicos, revisão da Cochrane analisou dois ensaios clínicos randomizados (n = 105 pacientes) que



comparam o imiquimode à podofilotoxina [14] e à podofilina [27] e apesar da baixa qualidade da evidência devido às limitações de risco de viés e à imprecisão, o resultado foi ausência de



diferença significativa entre o imiquimode e qualquer outro tratamento na depuração total e parcial da verruga anogenital (RR: 1,09; IC 95%: 0,80 a 1,48; I^2 : 0%) e (RR: 0,77; IC 95%: 0,40 a 1,47), respectivamente (figuras Figura 4 e Figura 5).

FIGURA 4 – GRÁFICO DE FLORESTA DA COMPARAÇÃO IMIQUIMODE VERSUS OUTROS TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS. ANÁLISE DA REGRESSÃO TOTAL DA VERRUGA APÓS O TRATAMENTO. FONTE: GRILLO-ARDILA ET AL. (2014)

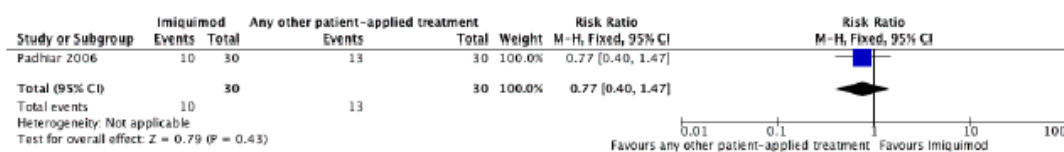


FIGURA 5 – GRÁFICO DE FLORESTA DA COMPARAÇÃO IMIQUIMODE VERSUS OUTROS TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS. ANÁLISE DA REGRESSÃO PARCIAL DA VERRUGA APÓS O TRATAMENTO FONTE: GRILLO-ARDILA ET AL. (2014)

No que se refere à segurança do imiquimode frente aos outros tratamentos farmacológicos, a revisão da Cochrane não apresentou evidência de diferença significativa de reação local entre as terapias (RR: 1,24; IC 95%: 1,00 a 1,54; $I^2 = 0\%$). Entretanto quando comparou a podofilina ao imiquimode em reações sistêmicas houve significativamente menos eventos durante a terapia com imiquimode (RR: 0,30, IC 95%: 0,09 a 0,98) [24].

Quanto à segurança do imiquimode, revisão sistemática com meta-análise observou que os efeitos adversos mais comuns do imiquimode foram eritema (37%), prurido (38%), erosão (13%) e queimação (20%), enquanto os efeitos da podofilotoxina foram sensação de ardor (65%), inflamação (65%), dor (52%), erosão (48%) e prurido (46%) (Tabela 2). Os efeitos adversos tiveram uma taxa mais elevada e um grau mais grave no grupo da podofilotoxina do que no grupo do imiquimode [28]. Uma desvantagem do imiquimode em comparação a



podofilotoxina foi longa duração do tratamento (4 meses versus 4 semanas). No entanto, as evidências não mostraram diferença no tempo de abandono de tratamento.

TABELA 2 – SÍNTESE DOS EFEITOS ADVERSOS DO IMIQUIMODE E DA PODOFILOTOXINA. FONTE: YAN ET AL. (2006)

	Imiquimod				Podophyllotoxin								
	Beutner et al. [9], 1998	Edwards et al. [9], 1998	Arican et al. [10], 2004	Sum	Beutner et al. [11], 1989	Kirby et al. [12], 1990	Greenberg et al. [19], 1991	Von Krogh et al. [14], 1992	Syed et al. [15], 1994	Syed et al. [17], 1995	Tyring et al. [18], 1998	Sum	
Cases, n	48	106	33	187	56	19	24	24	44	30	20	213	430
Burning	15 (31)		1 (3)	16	33 (59)	14 (74)	19 (79)	18 (75)	21 (48)	10 (33)	3 (15)	162 (76)	280
Itching	26 (54)		0	26	7 (13)		15 (63)	17 (71)			1 (5)	125 (59)	165
Pain	4 (8)			4	26 (46)	11 (58)	15 (63)	13 (54)	18 (41)			115 (54)	198
Erythema	16 (33)	42 (40)	12 (36)	70							4 (20)		4
Excoriation		7 (7)	2 (6)	9									
Oedema		3 (3)		3									
Inflammation					37 (66)	9 (47)	12 (50)	10 (42)				152 (71)	220
Bleeding					1 (2)							62 (29)	63
Erosion	5 (10)	12 (11)	7 (21)	24	35 (63)	11 (58)	11 (46)	8 (33)	2 (5)			115 (54)	182
Scabbing		5 (5)		5	1 (2)								1
Edema		2 (2)		2									
Others	19 (40)	2 (2)	1 (3)	22	10 (18)					12 (40)			22

Thurgar et al. (2016) elaboraram revisão sistemática com meta-análise MTC “*Mixed Treatment Comparisons*” (generalizações de metanálises tradicionais que combinam evidências diretas e indiretas) para avaliar a efetividade clínica das intervenções do tratamento de verrugas anogenitais para o *National Health Service* (NHS). O resultado mostrou que quando comparado a placebo ou a sem tratamento, tanto na meta-análise tradicional como na análise de MTC, todos os tratamentos avaliados (entre eles o imiquimode, a podofilina e a podofilotoxina) foram associados a uma melhora estatisticamente significativa na eliminação completa da verruga anogenital ao final do tratamento [29].

A avaliação entre os tratamentos disponíveis reportou que a efetividade da podofilotoxina 0,5% solução é menor apenas que a terapia a laser com CO² (isolado ou associado a outros fármacos). Destaca-se que a podofilotoxina 0,5% solução se mostrou mais efetiva que o imiquimode 5% creme e a podofilina 20% a 25% solução na redução do volume dos condilomas, no clareamento das lesões e no resultado final do tratamento. A análise MTC indicou que há uma disparidade considerável na probabilidade de se conseguir eliminar completamente as verrugas anogenitais após o tratamento entre a solução de podofilotoxina a 0,5% e o imiquimode 5% creme. A solução de podofilotoxina a 0,5% apresentou probabilidade de 92,6% (CrI 95%: 81,8% a 98,4%), enquanto o imiquimode 5% de creme apresentou



probabilidade de 56,1% (CrI 95%: 20,3% a 85,0%). No entanto, largos intervalos de credibilidade indicam que existe uma incerteza considerável associada aos resultados, devendo serem interpretados com cautela (Tabela 3). No entanto, a análise da evidência direta não encontrou diferença estatisticamente significativa entre os fármacos para este desfecho (OR: 1,50; IC 95%: 0,47 a 4,76) [29]. Ressalta-se que os medicamentos podofilotoxina 0,5% e 0,3% solução não são comercializados no mercado brasileiro.

TABELA 3 – ANÁLISE MTC DA EFICÁCIA COMPARATIVA ENTRE AS OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA

Intervention	Comparator, OR (95% CrI) ^a						
	Podophyllin 20–25% (clinician applied)	Placebo/no treatment	Imiquimod 5% cream for 12 or 16 weeks (patient applied)	Podophyllotoxin 0.5% solution (patient applied)	Podophyllotoxin 0.3% solution (patient applied)	Podophyllotoxin 0.5% cream (patient applied)	Podophyllotoxin 0.3% cream (patient applied)
Podophyllin 20–25% (clinician applied)	–	–	–	–	–	–	–
Placebo/no treatment	0.053 (0.007 to 0.1626)	–	–	–	–	–	–
Imiquimod 5% cream for 12 or 16 weeks (patient applied)	1.07 (0.15 to 3.45)	24.54 (7.28 to 73.04)	–	–	–	–	–
Podophyllotoxin 0.5% solution (patient applied)	11.65 (2.65 to 38.50)	389.2 (51.6 to 1821)	18.97 (2.27 to 83.18)	–	–	–	–
Podophyllotoxin 0.3% solution (patient applied)	28.50 (0.97 to 143.4)	1008 (23.96 to 5253)	51.02 (1.07 to 243.7)	2.17 (0.13 to 10.08)	–	–	–
Podophyllotoxin 0.5% cream (patient applied)	2.68 (0.37 to 9.19)	65.81 (14.42 to 234)	3.48 (0.51 to 13.03)	0.30 (0.04 to 0.99)	0.45 (0.01 to 2.29)	–	–
Podophyllotoxin 0.3% cream (patient applied)	1.84 (0.07 to 8.35)	45.73 (2.68 to 225)	2.33 (0.10 to 11.55)	0.19 (0.007 to 0.874)	0.31 (0.003 to 1.56)	0.66 (0.06 to 2.9)	–
Podophyllin solution (patient applied)	4.57 (0.11 to 25.49)	219.6 (2.07 to 1161)	9.59 (0.10 to 50.16)	0.61 (0.008 to 3.52)	1.23 (0.004 to 5.50)	3.77 (0.04 to 20.59)	16.46 (0.06 to 77.65)
TCAA	1.23 (0.30 to 3.56)	49.91 (4.27 to 245.7)	2.30 (0.20 to 10.2)	0.17 (0.02 to 0.63)	0.37 (0.005 to 1.40)	0.94 (0.07 to 4.12)	3.99 (0.09 to 19.0)
Cryotherapy	2.11 (0.39 to 6.90)	88.66 (6.00 to 438.9)	4.02 (0.28 to 18.73)	0.29 (0.02 to 1.15)	0.54 (0.008 to 2.46)	1.67 (0.10 to 7.29)	7.16 (0.13 to 33.6)
Surgical excision	13.08 (0.48 to 70.51)	604.9 (8.47 to 3200)	26.07 (0.41 to 142.2)	1.82 (0.03 to 9.90)	3.28 (0.014 to 16.97)	11.92 (0.16 to 59.99)	54.34 (0.24 to 229.9)
CO ₂ laser therapy	104.6 (3.35 to 505.2)	6533 (65.49 to 25,760)	247.0 (3.03 to 1087)	14.9 (0.24 to 72.79)	39.21 (0.10 to 123.0)	103.1 (1.11 to 430.7)	412.3 (1.62 to 1735)
TCAA plus podophyllin 25%	2.14 (0.50 to 6.16)	86.98 (7.42 to 414.5)	3.99 (0.33 to 17.76)	0.30 (0.03 to 1.08)	0.56 (0.009 to 2.43)	1.62 (0.12 to 7.11)	7.35 (0.15 to 33.3)
Cryotherapy plus podophyllotoxin 0.15% cream	6.63 (0.28 to 29.42)	346.6 (5.47 to 1585)	15.2 (0.25 to 66.81)	0.96 (0.02 to 4.13)	2.96 (0.008 to 7.30)	5.97 (0.09 to 26.41)	37.92 (0.13 to 104.9)
Cryotherapy plus podophyllin 25%	3.42 (0.51 to 12.05)	152.7 (8.16 to 745.1)	6.79 (0.37 to 31.24)	0.47 (0.03 to 1.91)	0.88 (0.01 to 3.90)	2.72 (0.14 to 12.72)	13.28 (0.18 to 55.53)

^a OR > 1 favours the intervention and OR < 1 favours the comparator. Shading represents statistically significant results.



TRATAMENTO DE VERRUGAS ANOGENITAIS. FONTE: THURGAR ET AL. (2016)



4.5. Avaliação de impacto orçamentário

Para a avaliação do impacto orçamentário da incorporação de podofiloxina 0,15% ou de imiquimode 5%, foi necessário definir o período de análise, a população de interesse e os preços das alternativas terapêuticas. O período de análise foi de cinco anos (entre 2018 a 2022). De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), entre 1% a 2% da população apresentam verrugas genitais decorrentes da infecção por HPV [1]. Dessa forma, a prevalência considerada foi a média desses valores, ou seja, 1,5%.

Projeções da população para o período de análise foram obtidas a partir de dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE [32]. Tais informações foram agregadas em faixas etárias, possibilitando ajuste conforme a população sexualmente ativa (Tabela 4). Para essa análise, considerou-se como população sexualmente ativa aquela que relata ter tido relação sexual há pelo menos doze meses. Considerou-se apenas a população entre 15 e 64 anos de idade, conforme dados da mais recente “Pesquisa de conhecimento, atitudes e práticas na população brasileira” (PCAP) [33]. Além disso, a população foi ajustada conforme seu percentual coberto pela atenção básica no SUS, atualmente estimado em 55,35% pelo Ministério da Saúde [34].

TABELA 4 – PERCENTUAL DA POPULAÇÃO SEXUALMENTE ATIVA, POR FAIXA ETÁRIA

Faixas etárias	Na vida	Últimos 12 meses	Último mês
15-24 anos	75,0%	67,5%	58,3%
25-34 anos	98,7%	92,1%	89,9%
35-44 anos	99,1%	90,7%	89,7%
45-64 anos	99,0%	71,5%	80,3%
Total	92,7%	81,3%	79,6%

Fonte: Brasil, 2016 (PCAP 2013) [33]

Dois cenários foram construídos a partir de duas estimativas populacionais diferentes, baseadas na prevalência de verrugas anogenitais informada no PCDT de Atenção Integral às pessoas com IST. O primeiro compreendeu o tratamento de potenciais casos novos por ano, representada pela diferença entre a prevalência em um ano e a no ano anterior. Já o segundo considera o tratamento dos casos prevalentes (Tabela 5).



TABELA 5 – POPULAÇÃO PARA A ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO SOBRE MEDICAMENTOS PARA CONDILOMAS ACUMINADOS DECORRENTES DE INFECÇÃO POR HPV

Faixa etária	2017	2018	2019	2020	2021	2022
População brasileira entre 15 e 64 anos, por faixa etária						
15-24 anos	34.184.355	34.124.874	34.025.052	33.881.422	33.691.598	33.454.367
25-34 anos	34.567.668	34.350.305	34.141.408	33.979.568	33.863.017	33.797.426
35-44 anos	31.207.014	31.939.700	32.599.869	33.138.551	33.561.579	33.868.002
45-64 anos	43.995.705	44.917.637	45.841.573	46.780.503	47.730.683	48.688.597
Total	143.954.742	145.332.516	146.607.902	147.780.044	148.846.877	149.808.392
População alvo, sexualmente ativa nos últimos 12 meses, de acordo com a prevalência média para verrugas anogenitais e cobertura da atenção básica pelo SUS						
15-24	191.576	191.242	190.683	189.878	188.814	187.485
25-34	193.724	192.506	191.335	190.428	189.775	189.407
35-44	174.890	178.996	182.696	185.715	188.085	189.803
45-64	246.560	251.727	256.905	262.167	267.492	272.860
TOTAL	806.749	814.471	821.618	828.187	834.166	839.554
Diferença ano anterior	0	7.721	7.148	6.569	5.979	5.389

Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (estimativa populacional) (2013) [32]; Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) (2016) [1]; Pesquisa de conhecimento, atitudes e práticas na população brasileira (PCAP) (2016) [33].



Os preços dos medicamentos considerados foram os menores conforme a Tabela 1, ou seja, R\$ 81,88 para cada bisnaga contendo 5 g de podofilotoxina 0,15% e R\$ 8,06 para cada sachê contendo 0,25 g de imiquimode 5%. Como premissa da análise, considerou-se que um paciente realizaria um tratamento por ano. Outra premissa foi que os tratamentos completos compreenderiam uma bisnaga com 5 g de podofilotoxina 0,15% ou doze sachês com 0,25 g de imiquimode 5%.

Além disso, foi considerada a gradual difusão das tecnologias propostas para incorporação. A difusão proposta para podofilotoxina 0,15% e imiquimode 5% foi de 10% ao ano, iniciando com 10% em 2018 e atingindo 50% em 2022.

Com isso, foi calculado o potencial impacto orçamentário dessas alternativas terapêuticas no SUS, bem como o impacto orçamentário incremental da alternativa mais dispendiosa em relação à outra. Considerando o tratamento de casos novos na população sexualmente ativa, estimou-se em R\$ 758.049,13 o impacto orçamentário em cinco anos para a incorporação de podofilotoxina 0,15% e em R\$ 895.438,59 para a de imiquimode 5%, sendo o impacto incremental de R\$ 137.389,46 da segunda em relação à primeira. Já para o tratamento dos casos prevalentes, o impacto para podofilotoxina 0,15% foi de R\$ 102.159.244,64 e para imiquimode 5% equivalente a R\$ 120.674.671,98, com a diferença de R\$ 18.515.427,34 entre eles após cinco anos (Tabela 6).

Para o cenário de tratamento dos casos prevalentes, considerando que podofilina pertence ao Componente Básico da Assistência Farmacêutica – composto por recursos tripartite e administrado pelos entes municipais [35], também foram estimados os impactos orçamentários médios para municípios. Tendo em vista que o país tem 5.570 municípios, ao final do período da análise, o impacto orçamentário médio da incorporação de podofilotoxina 0,15%, de imiquimode 5% e o impacto orçamentário incremental do segundo em relação ao primeiro foi de, respectivamente, R\$ 18.340,98, R\$ 21.665,11 e R\$ 3.324,13. Como o financiamento dos medicamentos pelo Componente Básico da Assistência Farmacêutica é definido pelo número de habitantes de cada município – união com R\$ 5,10 por habitante/ano, estados com R\$ 2,36 por habitante/ano e municípios com R\$ 2,36 por habitante/ano [35] – foi estimado o impacto orçamentário médio por habitante. Para a potencial incorporação de podofilotoxina 0,15%, o impacto médio por habitante ao final do período de análise foi estimado em R\$ 0,48. Para imiquimode 5%, o valor estimado foi de R\$ 0,57 resultando em um valor incremental de 0,09 em relação à primeira alternativa.



TABELA 6 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO SOBRE MEDICAMENTOS PARA CONDILOMAS ACUMINADOS DECORRENTES DE INFECÇÃO POR HPV

Tecnologias	2018	2019	2020	2021	2022	Total	Incremental
Tratamento de casos novos estimados a partir da prevalência na população sexualmente ativa nos últimos 12 meses							
Podofilotoxina 0,15%	63.222,04	117.047,50	161.358,55	195.815,44	220.605,61	758.049,13	
Imiquimode 5%	74.680,45	138.261,28	190.603,31	231.305,19	260.588,36	895.438,59	137.389,46
Tratamento de casos prevalentes estimados na população sexualmente ativa nos últimos 12 meses							
Podofilotoxina 0,15%	6.668.885,84	13.454.819,18	20.343.587,32	27.320.598,53	34.371.353,77	102.159.244,64	
Imiquimode 5%	7.877.560,32	15.893.381,92	24.030.676,18	32.272.206,76	40.600.846,81	120.674.671,98	18.515.427,34
Tratamento de casos prevalentes estimados na população sexualmente ativa nos últimos 12 meses (média por município)							
Podofilotoxina 0,15%	1.197,29	2.415,59	3.652,35	4.904,95	6.170,80	18.340,98	
Imiquimode 5%	1.414,28	2.853,39	4.314,30	5.793,93	7.289,20	21.665,11	3.324,13
Tratamento de casos prevalentes estimados na população sexualmente ativa nos últimos 12 meses (média por habitante)							
Podofilotoxina 0,15%	0,03	0,06	0,10	0,13	0,16	0,48	
Imiquimode 5%	0,04	0,08	0,11	0,15	0,19	0,57	0,09



Análise de sensibilidade

A prevalência de verrugas anogenitais na população, os preços dos medicamentos e o percentual de difusão das tecnologias ao longo de cinco anos são variáveis imprecisas. Dessa forma, foi conduzida análise de sensibilidade univariada para avaliar as faixas de impacto orçamentário de acordo com o estabelecimento de limiares inferiores e superiores para as variáveis citadas. Os limiares de prevalência considerados foram os relatados no PCDT de Atenção Integral à Pessoa com IST, entre 1% e 2%. Sobre os preços dos medicamentos, o limiar inferior foi a aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços, atualmente de 19,28%, aos preços considerados na avaliação de impacto orçamentário¹. Já os limiares superiores considerados foram os respectivos Preços Fábrica com incidência de 18% de ICMS. Para a avaliação da difusão das tecnologias, manteve-se o aumento anual de 10%, mas com variação no percentual inicial entre 10% e 60% (Tabela 7/Tabela 1).

TABELA 7 – DIFUSÃO ANUAL DAS TECNOLOGIAS, DE ACORDO COM CENÁRIOS PROPOSTOS

Cenários	2018	2019	2020	2021	2022
Mínimo	10%	20%	30%	40%	50%
Baixo	20%	30%	40%	50%	60%
Médio-baixo	30%	40%	50%	60%	70%
Médio-alto	40%	50%	60%	70%	80%
Alto	50%	60%	70%	80%	90%
Máximo	60%	70%	80%	90%	100%

Nos cenários avaliados, o resultado do impacto orçamentário é mais sensível às variações na prevalência em relação ao preço dos medicamentos (Figura 6). Já a variação nos cenários de difusão anual das tecnologias proporcionou maior amplitude nas faixas para as estimativas de impacto orçamentário (Figura 7).

¹ Os preços considerados, conforme Tabela 1, foram equivalentes ao Preço Fábrica sem ICMS estabelecido para cada medicamento pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos.

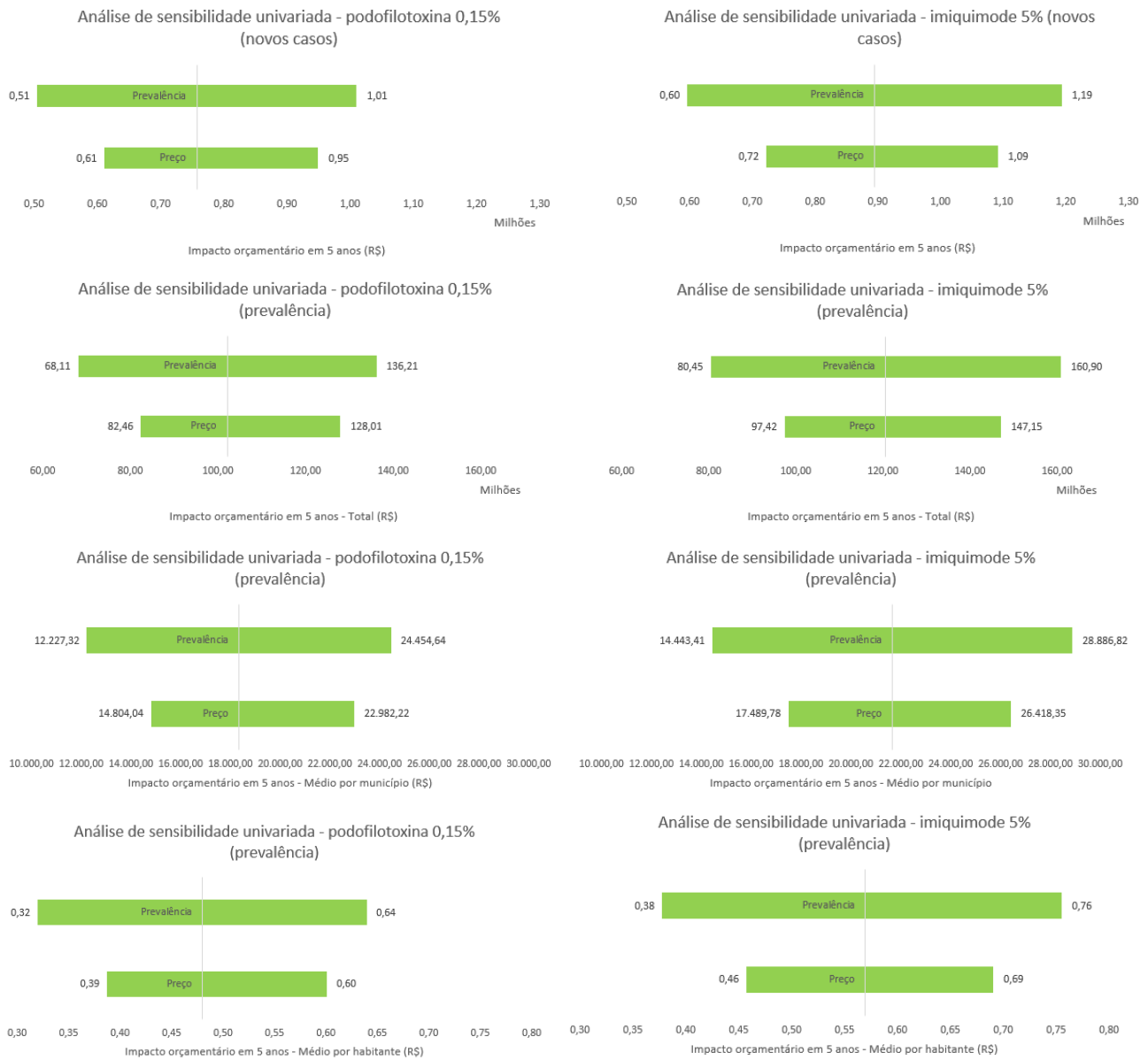


FIGURA 6 – ANÁLISES DE SENSIBILIDADE UNIVARIADAS PARA PODOFILOTOXINA 0,15% E IMIQUIMODE 5% CONFORME CENÁRIOS

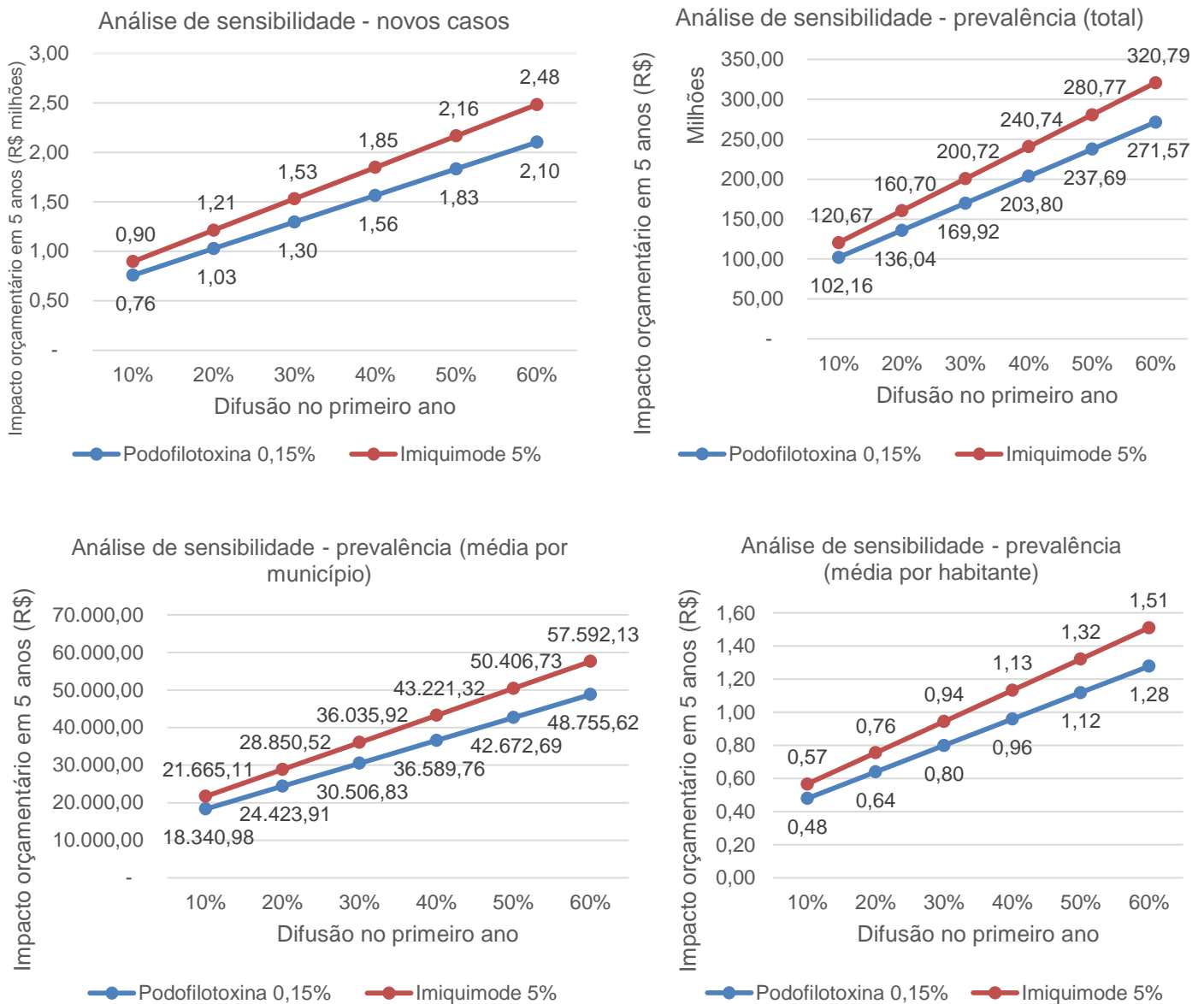


FIGURA 7 – ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DOS CENÁRIOS PARA DIFUSÃO DAS TECNOLOGIAS AO LONGO DE CINCO ANOS



5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O HPV é um vírus que pode ser transmitido por meio de relações sexuais. Existem mais de 150 tipos desse vírus e quarenta deles pode infectar os órgãos genitais. Na maior parte dos casos, a infecção é assintomática e o vírus é eliminado pelo organismo. Contudo, em alguns casos o vírus permanece no organismo e pode provocar o surgimento de lesões como os condilomas acuminados (verrugas anogenitais) e de neoplasias que afetam principalmente o colo do útero, vagina, vulva, ânus, pênis e orofaringe.

Existem diversas tecnologias disponíveis para o tratamento de condilomas acuminados. Algumas delas somente são administradas por profissional médico, tais como procedimentos de excisão cirúrgica, crioterapia, eletrocauterização e medicamentos como podofilina e ácido tricloroacético. Outros medicamentos podem ser aplicados pelo próprio paciente, como podofilotoxina e imiquimode.

Na RENAME consta a podofilina em solução nas concentrações entre 10% e 25%, pertencente ao Componente Básico da Assistência Farmacêutica. Contudo, a Subcomissão Técnica de Atualização da RENAME e do FTN levantou dúvida sobre a obsolescência dessa tecnologia em relação a outras disponíveis. Além da terapia medicamentosa, há no SIGTAP os procedimentos para a excisão cirúrgica e para o tratamento geral de infecções sexualmente transmissíveis.

Em consulta na literatura científica disponível sobre o tratamento de condilomas acuminados associados à infecção por HPV, verifica-se que tanto a podofilotoxina quanto o imiquimode são alternativas terapêuticas eficazes. Entre cerca de 45% a 81% dos pacientes nos estudos tiveram resposta satisfatória com podofilotoxina e entre cerca de 46% e 75% com imiquimode.

Dentre as tecnologias para aplicação pelo próprio paciente, podofilotoxina 0,5% foi a alternativa com melhores resultados, apresentando-se como significativamente mais eficaz que podofilotoxina 0,15% e que imiquimode 5%. De acordo com a literatura científica consultada, não há diferença significativa entre estes dois últimos medicamentos entre si e entre estes e podofilina em solução nas concentrações entre 20% e 25%.

Com relação à segurança desses tratamentos, há semelhança entre podofilina entre 20% e 25%, podofilotoxina 0,15% e imiquimode 5%. Os eventos adversos locais são os mais relatados, tais como ardência, eritema, erosão e prurido. Tais eventos ocorrem com significativa superioridade em pacientes que utilizam as substâncias ativas em relação a



placebo. Já podofilotoxina 0,5% pode oferecer maior risco de eventos locais em relação a esses três medicamentos. Eventos adversos sistêmicos são raros.

Há elevado grau de heterogeneidade clínica entre os estudos disponíveis, o que limita a avaliação agregada dos dados por meio de metanálises. Além disso, diversos estudos incluíram amostras reduzidas de paciente, prejudicando a robustez estatística dos achados.

Com relação à disponibilidade das tecnologias, não há registro no país de medicamentos contendo podofilotoxina na concentração de 0,5%. Atualmente, há registro para medicamentos contendo podofilotoxina 0,15% ou imiquimode 5%. No entanto, o único laboratório detentor de registro no país para podofilotoxina 0,15% notificou à Anvisa a descontinuação definitiva da comercialização desse produto.

A avaliação de impacto orçamentário para o tratamento de casos incidentes de condilomas acuminados decorrentes da infecção por HPV estima que para a incorporação de podofilotoxina 0,15% o investimento requerido será de cerca de R\$ 758 mil em cinco anos. Considerando a incorporação de imiquimode 5%, o montante estimado para o período é de cerca de R\$ 895 mil. Considerando o tratamento de casos prevalentes, o impacto orçamentário da incorporação de podofilotoxina 0,15% seria de R\$ 102 mi em cinco anos e para imiquimode 5% de R\$ 121 mi no mesmo período. Ao final de cinco anos, estima-se que o impacto orçamentário por habitante da incorporação dessas tecnologias seria de, respectivamente, R\$ 0,48 e R\$ 0,57.



6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Na 60ª reunião da CONITEC, realizada na data de 04/10/2017, a demanda de exclusão de podofilina 100 mg/mL a 250 mg/mL solução, de incorporação de podofilotoxina 1,5 mg/g creme e de imiquimode 50 mg/g creme para o tratamento de pacientes com condilomas acuminados decorrentes de infecção por HPV foi apreciada inicialmente pelos membros do plenário da CONITEC. Após discussão sobre as evidências apresentadas e suas limitações, o plenário considerou que podofilina 10 mg/mL a 250 mg/mL não deve ser excluída do SUS e que podofilotoxina 1,5 mg/g creme e de imiquimode 50 mg/g creme devem ser incorporados ao SUS.

Considerou-se que há situações clínicas nas quais podofilina têm valor terapêutico e que podofilotoxina e imiquimode seriam contraindicadas. Ainda, pela eficácia e segurança semelhantes entre estas três tecnologias, considerou-se que a incorporação de tratamentos autoaplicáveis, como podofilotoxina e imiquimode, trariam benefícios aos pacientes e ao sistema de saúde.

A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável à exclusão de podofilina 100 mg/mL a 250 mg/mL solução e favorável à incorporação de podofilotoxina 1,5 mg/g creme e de imiquimode 50 mg/g creme.



7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. 124 p.
2. Werner RN, Westfechtel L, Dressler C, Nast A. Self-administered interventions for anogenital warts in immunocompetent patients: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 2017 May;93(3):155–61.
3. Brasil. Guia Prático sobre HPV: guia de perguntas e respostas para profissionais de saúde [Internet]. 1st ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 43 p. Available from: http://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/2014/hpv/Guia_perguntas_e_repostas_MS_HPV_profissionais_de_saude.pdf
4. Brasil. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2014 [Internet]. 9th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. 228 p. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/julho/30/Rename-2014-v2.pdf>
5. Brasil. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. 2017 [cited 2017 May 30]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br>
6. Stefanaki C, Hadjivassiliou M, Katzouranis I, Bethimoutis G, Nicolaidou E, Anyfantakis V, et al. Prognostic factors for the response to treatment in males with genital warts. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2009 Oct;23(10):1156–60.
7. Alfonso-Trujillo I, Tamargo-Barbeito TO, Cazarez-Pérez D, López-Saura PA, Hernández-Pavón Y, Puig-Pérez M. Caracterización clínica, epidemiológica y terapéutica de pacientes con condiloma acuminado. *Dermatol peru* [Internet]. 2014;24(2):80–8. Available from: <http://repebis.upch.edu.pe/articulos/dermatol.peru/v24n2/a3.pdf>
8. Sampaio Neto L, Ramalho M V, Campos Junior MS, Novo NF, Menegoci JC. Estudo comparativo do tratamento da condilomatose vulvar em mulheres HIV + E HIV. *DST j bras doenças sex transm* [Internet]. 2001;13(6 PG-8-11):8–11. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-313649>
9. Lacey CJN, Goodall RL, Ragnarson Tennvall G, Maw R, Kinghorn GR, Fisk PG, et al. Randomised controlled trial and economic evaluation of podophyllotoxin solution, podophyllotoxin cream, and podophyllin in the treatment of genital warts. *Sex Transm Infect.* 2003 Aug 1;79(4):270–5.
10. White DJ, Billingham C, Chapman S, Drake S, Jayaweera D, Jones S, et al. Podophyllin 0.5% or 2.0% v podophyllotoxin 0.5% for the self treatment of penile warts: a double blind randomised study. *Genitourin Med.* 1997 Jun;73(3):184–7.
11. Hellberg D, Svarrer T, Nilsson S, Valentin J. Self-Treatment of Female External Genital Warts with 0.5% Podophyllotoxin Cream (Condyline®) vs Weekly Applications of 20% Podophyllin Solution. *Int J STD AIDS.* 1995 Jul;6(4):257–61.
12. Akhavan S, Mohammadi SR, Modarres Gillani M, Mousavi AS, Shirazi M. Efficacy of combination therapy of oral zinc sulfate with imiquimod, podophyllin or cryotherapy in the treatment of vulvar warts. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 Oct;40(10):2110–3.



13. Domínguez Gómez J, Simón RD, Abreu Daniel A, Zelenkova H. Effectiveness of Glycyrrhizinic Acid (Glizigen) and an Immunostimulant (Viusid) to Treat Anogenital Warts. *ISRN Dermatol.* 2012;2012(PG-863692):1–6.
14. Komericki P, Akkilic-Materna M, Strimitzer T, Aberer W. Efficacy and Safety of Imiquimod Versus Podophyllotoxin in the Treatment of Anogenital Warts. *Sex Transm Dis.* 2011 Mar;38(3):216–8.
15. Gilson RJC, Ross J, Maw R, Rowen D, Sonnex C, Lacey CJN. A multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled study of cryotherapy versus cryotherapy and podophyllotoxin cream as treatment for external anogenital warts. *Sex Transm Infect.* 2009 Dec 1;85(7):514–9.
16. Alfonso Trujillo I, Alvarez Labrada M, Gutiérrez Rojas AR, Rodríguez García MA, Collazo Caballero S. Condiloma acuminado: eficacia terapéutica comparativa entre la podofilina y la criocirugía. *Dermatol peru [Internet].* 2008;18(1):27–34. Available from: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bVrevistas/dermatologia/v18_n1/pdf/a05v18n1.pdf
17. Sherrard J, Riddell L. Comparison of the effectiveness of commonly used clinic-based treatments for external genital warts. *Int J STD AIDS.* 2007 Jun;18(6):365–8.
18. Tyring S, Edwards L, Cherry LK, Ramsdell WM, Kotner S, Greenberg MD, et al. Safety and Efficacy of 0.5% Podofilox Gel in the Treatment of Anogenital Warts. *Arch Dermatol.* 1998 Jan 1;134(1):33.
19. Syed TA, Cheema KM, Khayyami M, Ahmad SA, Ahmad SH, Ahmad S, et al. Human Leukocyte Interferon-Alpha versus Podophyllotoxin in Cream for the Treatment of Genital Warts in Males. *Dermatology.* 1995 Jul 1;191(2):129–32.
20. Syed TA, Khayyami M, Kriz D, Svanberg K, Kahlon RC, Ahmad SA, et al. Management of genital warts in women with human leukocyte interferon-? vs. podophyllotoxin in cream: a placebo-controlled, double-blind, comparative study. *J Mol Med.* 1995 May;73(5):255–8.
21. Armstrong DK, Maw RD, Dinsmore WW, Morrison GD, Pattman RS, Watson PG, et al. A randomised, double-blind, parallel group study to compare subcutaneous interferon alpha-2a plus podophyllin with placebo plus podophyllin in the treatment of primary condylomata acuminata. *Genitourin Med.* 1994 Dec;70(6):389–93.
22. von Krogh G, Hellberg D. Self-treatment using a 0.5% podophyllotoxin cream of external genital condylomata acuminata in women. A placebo-controlled, double-blind study. *Sex Transm Dis.* 1992;19(3):170–4.
23. von Krogh G, Szpak E, Andersson M, Bergelin I. Self-treatment using 0.25%-0.50% podophyllotoxin-ethanol solutions against penile condylomata acuminata: a placebo-controlled comparative study. *Genitourin Med.* 1994 Apr;70(2):105–9.
24. Grillo-Ardila CF, Angel-Müller E, Salazar-Díaz LC, Gaitán HG, Ruiz-Parra AI, Lethaby A. Imiquimod for anogenital warts in non-immunocompromised adults. In: Grillo-Ardila CF, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014.
25. Nadal SR, Manzione CR, Formiga FB, Horta SHC, Seid VE. Efficacy of topical imiquimod in HIV-positive patients with recurrent anal condylomata acuminata. *J Coloproctology (Rio Janeiro).* 2012 Mar;32(1):1–6.
26. Genital wart treatments [Internet]. *Bandolier.* 2000. p. 82–3. Available from:



<http://www.bandolier.org.uk/band82/b82-3.html>

27. Padhiar B, Karia U, Aggarwal R, Shah B, Bilimoria F. A comparative study of efficacy of imiquimod 5% versus podophyllin 20% in treatment of external and genital warts (60 patients). *Indian J Sex Transm Dis*. 2006;27(2):67–9.
28. Yan J, Chen S-L, Wang H-N, Wu T-X. Meta-Analysis of 5% Imiquimod and 0.5% Podophyllotoxin in the Treatment of Condylomata Acuminata. *Dermatology*. 2006 Oct 19;213(3):218–23.
29. Thurgar E, Barton S, Karner C, Edwards SJ. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for the treatment of anogenital warts: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2016 Mar;20(24):1–486.
30. Park IU, Introcaso C, Dunne EF. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2015 Dec 15;61(suppl 8):S849–55.
31. Arican O, Guneri F, Bilgic K, Karaoglu A. Topical imiquimod 5% cream in external anogenital warts: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol*. 2004 Aug;31(8):627–31.
32. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Projeção da População do Brasil por sexo e idade: 2000-2060 [Internet]. 2013 [cited 2016 Sep 23]. Available from: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default_tab.shtm
33. Brasil. Pesquisa de conhecimento, atitudes e práticas na população brasileira [Internet]. 1st ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2016. 166 p. Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/59277/pcap_2013_pdf_28676.pdf
34. Ministério da Saúde. SAGE - Sala de Apoio à Gestão Estratégica [Internet]. 2017 [cited 2017 Jul 27]. Available from: <http://sage.saude.gov.br/?link=paineis/ubs/corpao&flt=false¶m=null>
35. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) [Internet]. Brasília; 2013. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1555_30_07_2013.html