

Tiamazol para o tratamento de hipertireoidismo em crianças e adolescentes

Brasília - DF

2021

2021 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Rosa Camila Lucchetta - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT)

Laís Lessa Neiva Pantuzza

Revisão

Daniel da Silva Pereira Curado - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Stéfani Sousa Borges - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

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

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

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AValiação DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

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

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

Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) estruturada e elaborada pela SE da Conitec.	36
Tabela 2. Probabilidades de transição.....	59
Tabela 3. Custeio.	60
Tabela 4. Resultados determinísticos da análise de custo-efetividade.....	62
Tabela 5. Resultados determinísticos da análise de custo-efetividade (cenário alternativo).....	64
Tabela 6. População estimada para análise de impacto orçamentário, considerando pacientes novos que iniciariam drogas antitireoidianas a partir de 2022.	68
Tabela 7. Taxas de difusão adotadas na análise de impacto orçamentário para tiamazol.....	69
Tabela 8. Número de comprimidos de tiamazol (5 mg) e propiltiouracila (100 mg) necessários ao dia e ao ano, de acordo com o percentil 50 das curvas de crescimento de peso por idade, considerando esquema de baixa ou alta dose e arredondamento para múltiplos de 1 comprimido para um indivíduo.....	70
Tabela 9. Impacto orçamentário anual, considerando demanda aferida.....	72
Tabela 10. Impacto orçamentário anual, considerando demanda epidemiológica.....	72

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia, segundo informações da bula (9).	13
Quadro 2. Preço avaliado e custo anual médio do tratamento com tiamazol 5 e 10 mg por comprimido para crianças e adolescentes com hipertireoidismo.	14
Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE para tiamazol comparado a propiltiouracila para hipertireoidismo em crianças e adolescentes.	17
Quadro 4. Estratégia de busca nas plataformas consultadas em novembro de 2020.....	37
Quadro 5. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada, em ordem decrescente de publicação.	40
Quadro 6. Avaliação de risco de viés da revisão sistemática com a ferramenta AMSTAR-2 ^a	41
Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE para tiamazol comparado a propiltiouracila para hipertireoidismo em crianças e adolescentes.	51
Quadro 8. Características do modelo de análise de custo-efetividade e custo-utilidade (caso-base).	58
Quadro 9. Parâmetros e cenários alternativos possíveis de serem variados em análise de sensibilidade determinística univariada.	61

Quadro 10. Parâmetros e cenários alternativos possíveis de serem variados em análise de sensibilidade determinística univariada da AIO.	71
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos.	39
Figura 2. Plano de custo-efetividade incremental, considerando PSA.	63
Figura 3. Análise de sensibilidade determinística multivariada da RCEI de eventos adversos evitados, considerando $\pm 10\%$ para parâmetros.	64
Figura 4. Análise de sensibilidade determinística multivariada do impacto orçamentário no primeiro ano (demanda aferida), considerando $\pm 10\%$ para parâmetros.	73
Figura 5. Análise de sensibilidade determinística multivariada do impacto orçamentário no primeiro ano (demanda epidemiológica), considerando $\pm 10\%$ para parâmetros.	74

1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. INTRODUÇÃO.....	12
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	13
6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA	15
7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	15
7.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	15
7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	15
7.3 Qualidade geral das evidências (GRADE)	15
7.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	18
8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	18
8.1 Avaliação econômica	18
8.2 Impacto orçamentário	18
9. ACEITABILIDADE.....	19
10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	19
11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	19
12. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	20
13. CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	21
15. CONSULTA PÚBLICA	21
16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	27
17. DECISÃO	27
18. REFERÊNCIAS	28
ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	31
1. APRESENTAÇÃO.....	33
2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE	33
3. RESUMO EXECUTIVO.....	34
4. CONTEXTO	35
Objetivo do parecer	35
Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	35
5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA	36
Análise de risco de viés dos estudos observacionais	44

Síntese dos resultados	46
Remissão.....	46
Recaída	46
Eventos adversos	47
Limitações gerais das evidências	49
Avaliação da qualidade da evidência	49
Considerações finais da evidência clínica.....	52
REFERÊNCIAS.....	53
ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	56
1. APRESENTAÇÃO.....	57
2. CONFLITOS DE INTERESSE	57
3. INTRODUÇÃO	58
4. MÉTODOS.....	58
5. RESULTADOS	62
ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	66
1. APRESENTAÇÃO.....	67
2. CONFLITOS DE INTERESSE	67
3. INTRODUÇÃO	68
4. MÉTODOS.....	68
5. RESULTADOS	71
REFERÊNCIAS.....	75

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de incorporação do tiamazol para o tratamento de crianças e adolescentes com hipertireoidismo no SUS, demandada pela Secretaria de Atenção Especializada à Saúde do Ministério da Saúde (SAES/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, eficiência e impacto orçamentário do tiamazol para o tratamento de crianças e adolescentes com hipertireoidismo, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Tiamazol

Indicação: Crianças e adolescentes com hipertireoidismo

Demandante: Secretaria de Atenção Especializada à Saúde do Ministério da Saúde (SAES/MS)

Introdução: Crianças e adolescentes com hipertireoidismo têm como causa principal a doença de Graves, uma condição autoimune. Estima-se uma incidência de 0,1 a 3 para cada 100.000 crianças e adolescentes. O tratamento do hipertireoidismo em crianças e adolescentes é alvo de controvérsia, uma vez que o recomendado como primeira linha, o tratamento medicamentoso, está associado a menos de 25-40% de remissão da doença (ausência de doença), com riscos de segurança. Ainda assim, diretrizes internacionais e nacionais recomendam a farmacoterapia em detrimento a cirurgia ou radioiodoterapia, tendo em vista o maior risco de hipotireoidismo com estas opções. Entre os medicamentos com aprovação de uso para hipertireoidismo no Brasil estão disponíveis a propiltiouracila (PTU) e tiamazol (TMZ), também conhecido por metimazol (MTZ). Apesar da indicação aprovada, alertas de hepatotoxicidade grave e morte em crianças devido ao uso de PTU foram reportados nas últimas décadas, de forma que sociedades médicas de todo o mundo, incluindo as supracitadas, recomendam priorizar TMZ neste grupo etário. Atualmente, não há protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) para hipertireoidismo em qualquer faixa etária e o único medicamento disponível para tratamento de hipertireoidismo no Sistema Único de Saúde (SUS) é a PTU, via componente básico.

Pergunta: O tiamazol (TMZ) é eficaz, efetivo, seguro, eficiente e viável economicamente para o tratamento de crianças e adolescentes com hipertireoidismo?

Evidências clínicas: Os estudos sugerem que não há diferença estatisticamente significativa para efetividade entre TMZ e PTU, seja na avaliação de remissão ou recaída do hipertireoidismo. Por outro lado, a maioria dos estudos sugere maior segurança de TMZ na comparação com PTU, principalmente para eventos hepatotóxicos. O risco de viés dos estudos é grave ou crítico, tendo em vista ausência de ajuste para variáveis de confusão, seleção dos participantes baseada em achados pós-intervenção que podem ser influenciados pela intervenção e classificação da intervenção uma vez que a maioria dos estudos é retrospectivo. Aliado a isso, a qualidade geral da evidência que considera adicionalmente a heterogeneidade ou inconsistência dos estudos e imprecisão foi muito baixa independente do desfecho, uma vez que diferentes posologias, cointervenções, definições do desfecho, duração de tratamento e características dos participantes foram avaliadas, bem como reduzido poder estatístico dos estudos.

Avaliação econômica: Uma vez que a evidência atual e experiência sugerem que não há diferença de eficácia ou efetividade entre TMZ e PTU, mas que TMZ pode ser mais seguro que o comparador, uma árvore de decisão foi considerada para identificar a razão de custo-efetividade incremental, considerando como desfecho intermediário a segurança do tratamento, mais especificamente número de pacientes com ao menos um evento adverso. Nesse modelo, o uso de TMZ parece resultar em benefício clínico aos pacientes (ganho de 0,07 de evento adverso evitado), a depender da evidência considerada, mediante redução de gastos (-R\$241 por paciente por ano) quando considerado parâmetros médios de segurança e custos. Dessa forma, TMZ domina PTU, ou seja, tem o potencial de ser mais econômico e promover mais benefício. Quando considerada incerteza, há 4% a 54% de probabilidade de TMZ ser menos seguro, mas 85% a 87% de probabilidade de apresentar menor custo que PTU.

Análise de Impacto Orçamentário: Considerando os valores de compras públicas e uma estimativa por demanda aferida (cerca de 30 pacientes ao ano), a economia foi da ordem de R\$ 21 mil ao longo de cinco anos; para uma população elegível considerando demanda epidemiológica foi estimado cerca de 250 pacientes ao ano e nesse caso a economia foi da ordem de R\$ 4,8 milhões ao longo de cinco anos. Dessa forma, TMZ tem o potencial de gerar economia ao SUS, em análise que considera apenas custos com aquisição.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: No horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para compor o esquema terapêutico do hipertireoidismo de crianças e adolescentes.

Recomendações internacionais: Não foram encontradas avaliações de TMZ ou MTZ para a indicação proposta em nenhuma das agências de ATS pesquisadas (i.e., NICE (Inglaterra), SMC (Escócia), ANMAT (Argentina), CADTH (Canadá), PBAC (Austrália) e demais países da RedETSa).

Considerações finais: A evidência clínica comparativa de TMZ e PTU para crianças e adolescentes é limitada, na qual se observa escassez de estudos, estudos com reduzido poder estatístico, elevada imprecisão e baixa confiança. Apesar disso, ambos os medicamentos apresentam larga experiência de uso nacional e internacional, com diretrizes recomendando TMZ em detrimento a PTU para crianças e adolescentes. A avaliação econômica demonstra incerteza quanto aos benefícios clínicos, porém com alta probabilidade de economia de recursos, o que foi corroborado por análise de impacto orçamentário.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 99ª Reunião Ordinária, realizada no dia 30 de junho de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do TMZ para a indicação avaliada. Para essa recomendação, a Conitec considerou que ainda que a evidência clínica seja escassa e de baixa qualidade, há larga experiência de uso e diretrizes recomendando priorizar TMZ a este grupo etário. Além disso, TMZ tem o potencial de ser mais eficiente que PTU e sua incorporação pode prover economia para o sistema de saúde.

Consulta Pública: A consulta pública nº 66 ficou vigente no período entre 20/07/2021 e 09/08/2021. Foram recebidas 16 contribuições, sendo 5 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 11 pelo formulário para contribuições sobre experiência. Em comum, tanto contribuições técnico-científicas quanto sobre experiência foram em sua totalidade concordantes com a recomendação preliminar de incorporação de TMZ. Destacam-se as contribuições que reforçaram a maior comodidade posológica de tiamazol, uma vez ao dia, frente a propiltiouracila, doses divididas ao dia e maior potencial de economia para o sistema. A SBEM recomendou a discussão de ampliação de população de TMZ, abrangendo adultos, bem como a elaboração de um PCDT para hipertireoidismo. Além dos aspectos destacados, foram feitas sugestões textuais, as quais foram acatadas nesta nova versão do relatório (agosto de 2021).

Dessa forma, observa-se que as contribuições não acrescentaram elementos para modificação da recomendação preliminar da Conitec, uma vez que para ampliação de população, bem como elaboração de PCDT para a condição outros procedimentos em acordo com a Lei nº 12.401/2011 devem ser seguidos.

Recomendação final da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 101ª Reunião Ordinária, realizada no dia 01 de setembro de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a incorporação ao SUS do tiamazol para o tratamento de crianças e adolescentes com hipertireoidismo. Para essa recomendação, a Conitec considerou que ainda que a evidência clínica seja escassa e de baixa qualidade, há larga experiência de uso e diretrizes recomendando priorizar tiamazol a este grupo etário e o medicamento tem o potencial de ser mais eficiente que propiltiouracila, provendo economia para o SUS. Além disso, a consulta pública destacou a melhor conveniência de administração de tiamazol (uma vez ao dia) comparado a propiltiouracila (doses divididas ao dia), o que pode contribuir para otimização da adesão terapêutica. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 663/2021.

Decisão: Incorporar o tiamazol para o tratamento de hipertireoidismo em crianças e adolescentes, no âmbito do Sistema Único Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 65, publicada no Diário Oficial da União nº 183, seção 1, página 113, em 27 de setembro de 2021.

4. INTRODUÇÃO

O hipertireoidismo em crianças e adolescentes é causado primariamente pela doença de Graves-Basedow, uma condição autoimune relacionada à elevação de anticorpos antireceptor do hormônio estimulador da tireoide (TSH), chamados de TRAb (1,2). A patogênese da doença de Graves permanece incerta, mas acredita-se que resulte da complexa interação entre genética poligênica, fatores ambientais e sistema imune. Estima-se uma incidência de 0,1 a 3 para cada 100.000 crianças e adolescentes (3,4), entretanto dados mais recentes e nacionais não estão disponíveis.

A maioria dos pacientes apresenta sinais e sintomas característicos da tireotoxicose, tais como mudanças de comportamento, irritabilidade, labilidade emocional, fadiga, nervosismo, palpitações, tremores, insônia, polievacuações, sudorese excessiva, taquicardia, elevação da pressão arterial, frêmito precordial, sopro cardíaco de ejeção, aumento da velocidade de crescimento, com a idade óssea avançada, aumento do apetite sem ganho ou com perda de peso, declínio do desempenho escolar, tireoide palpável e aumentada.

O diagnóstico bioquímico é feito pela mensuração dos hormônios da tireoide. A maioria das crianças com hipertireoidismo têm concentrações séricas de tetraiodotironina (T4) e tri-iodotironina (T3) muito elevadas. Além disso, a concentração sérica do TSH está diminuída, sendo este o exame laboratorial mais sensível para o diagnóstico. Os anticorpos contra o receptor do TSH (TRAb) são específicos para Doença de Graves e são detectados na maioria dos pacientes em concentrações variáveis. Exames de imagem ultrassonográfica podem auxiliar no diagnóstico, uma vez que até 90% dos pacientes apresentam alterações, especialmente de volume e vascularização.

Para o tratamento do hipertireoidismo, estão disponíveis três modalidades de tratamento: o uso de medicamentos, o uso de iodo radioativo e o tratamento cirúrgico. O uso de medicamentos leva a remissão (ausência de doença em longo prazo) de cerca de 25-40% dos pacientes e tem a possibilidade de levar a efeitos adversos durante o uso dos medicamentos (5). Ainda assim, tanto a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (6), quanto a *American Thyroid Association* (7), preconizam que o tratamento de primeira linha em crianças e adolescentes seja o medicamentoso, em detrimento das outras modalidades de tratamento, tendo em vista o maior risco de hipotireoidismo e outras complicações relacionadas ao tratamento cirúrgico e ao uso de iodo radioativo.

Os dois medicamentos com aprovação de uso para hipertireoidismo no Brasil estão disponíveis a propiltiouracila (PTU) a crianças acima dos 6 anos (8) e tiamazol (TMZ), também conhecido por metimazol (MTZ), aprovado para crianças e adolescentes (9). Apesar da indicação aprovada, alertas de hepatotoxicidade grave e morte em crianças devido ao uso de PTU foram reportados nas últimas décadas, de forma que sociedades médicas de todo o mundo, incluindo as supracitadas, recomendam priorizar MTZ neste grupo etário. A dose inicial de PTU é de 4–8 mg/kg/dia, com um máximo de 300 mg/dia em três doses iguais, enquanto a de TMZ é 0,4–0,8 mg/kg/dia, com uma dose máxima de 30 mg por dia, geralmente utilizada em uma única tomada. Esta dose inicial pode ser reduzida em 30–50% após 2–4 semanas, se o paciente apresentar melhora clínica e laboratorial.

Atualmente, não há protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) para hipertireoidismo em qualquer faixa etária e o único medicamento disponível para tratamento de hipertireoidismo no Sistema Único de Saúde (SUS) é a PTU, via componente básico (10).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O tiamazol (1-metilimidazol-2-tiol) é uma substância cristalina branca, muito solúvel em água. O tiamazol (TMZ) inibe a síntese dos hormônios tireoidianos, (T3 e T4), através de 2 mecanismos ainda não completamente esclarecidos: interfere na incorporação de iodo nos resíduos tirosil da tiroglobulina, prejudicando a formação dos hormônios tireoidianos, e inibe transformação dos resíduos de tiroxina (T4) em triiodotironina (T3). Além disso, o TMZ pode servir de substrato para a tireoide peroxidase, que catalisa essa transformação. Assim, TMZ é eficaz no tratamento do hipertireoidismo (9).

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia, segundo informações da bula (9).

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Tiamazol
Nome comercial	Tapazol
Apresentação	5 mg com cartucho contendo 50 comprimidos, 5 mg com cartucho contendo 100 comprimidos, 10 mg com cartucho contendo 50 comprimidos e 10 mg com cartucho contendo 100 comprimidos
Detentor do registro	BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA
Fabricante	Althaia S.A. Indústria Farmacêutica
Indicação aprovada na Anvisa	Tiamazol é indicado no tratamento clínico do hipertireoidismo. O tratamento a longo prazo pode levar à remissão da doença. O tiamazol poderá ser usado para controlar o hipertireoidismo na preparação da tireoidectomia subtotal ou terapia com iodo radioativo. Tiamazol é usado também quando a tireoidectomia é contraindicada ou desaconselhada.
Indicação proposta	Tratamento de crianças e adolescentes com hipertireoidismo
Posologia e Forma de Administração	Tiamazol é administrado por via oral, em dose única diária ou em 3 doses iguais a intervalos de aproximadamente 8 horas. Para crianças, inicialmente, a dose diária é de 0,4 mg/kg de peso corporal. A dose de manutenção é de aproximadamente a metade da dose inicial.

O preço do TMZ é regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) da Anvisa, sendo o preço máximo de venda ao governo (PMVG) (ICMS 18%) de R\$ 17,67 a caixa contendo 100 comprimidos de 5 mg e R\$ 17,52 a caixa contendo 50 comprimidos de 10 mg (lista publicada em 05/05/2021 e atualizada em 08/05/2021). Compras públicas do medicamento em consulta realizada em maio de 2021 (preços disponíveis entre novembro de 2019 e janeiro

de 2021) no Banco de Preços em Saúde demonstram preço médio ponderado de R\$ 0,20 e R\$ 0,41 para os comprimidos de 5 mg e 10 mg, respectivamente, ambos acima do PMVG 18%. Considerando o peso médio ponderado de 32 kg para a população de crianças e adolescentes, e a dose média de 0,4 mg/kg/dia, estima-se que seriam necessários três comprimidos de 5 mg ao dia ou 1095 comprimidos de 5 mg ao ano ou dois comprimidos de 10 mg ao dia ou 730 comprimidos ao ano. Os preços avaliados neste relatório e o custo anual médio do tratamento estão apresentados no Quadro 2.

Quadro 2. Preço avaliado e custo anual médio do tratamento com tiamazol 5 e 10 mg por comprimido para crianças e adolescentes com hipertireoidismo.

APRESENTAÇÃO	Preço médio do comprimido em compras estaduais	Custo anual médio do tratamento
Comprimido de 5 mg com cartucho contendo 50 comprimidos	R\$ 0,20	R\$ 219,00
Comprimido de 5 mg com cartucho contendo 100 comprimidos	R\$ 0,20	R\$ 219,00
Comprimido de 10 mg com cartucho contendo 50 comprimidos	R\$ 0,41	R\$ 299,30
Comprimido de 10 mg com cartucho contendo 100 comprimidos	R\$ 0,41	R\$ 299,30

Patente: A patente de número BR 10 2014 018500 3 A2, depositada em 28/07/2014, sem data de concessão e expira em 28/07/2034 (20 anos, contados a partir de 28/07/2014).

Contraindicações e advertências: Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula e por mulheres que estejam amamentando, já que o TMZ é excretado no leite. A agranulocitose é potencialmente uma reação adversa grave. Os pacientes devem ser orientados para comunicar ao seu médico qualquer sintoma de agranulocitose, tais como febre ou dor de garganta. Leucopenia, trombocitopenia e anemia aplástica (pancitopenia) também podem ocorrer. A droga deve ser descontinuada na presença de agranulocitose, anemia aplástica (pancitopenia), hepatite ou dermatite esfoliativa.

Eventos adversos: As reações adversas de maior importância (muito menos comuns que as de menor importância) incluem: Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$) (a inibição da mielopoiese (agranulocitose, granulocitopenia e trombocitopenia), anemia aplástica, hipoprotrombinemia), Reação muito rara ($< 1/10.000$) (Nefrite). As seguintes reações adversas não tiveram a sua frequência determinada: febre medicamentosa, síndrome semelhante ao lúpus, síndrome insulino- autoimune (que pode resultar em coma hipoglicêmico), hepatite (icterícia pode persistir por várias semanas após a interrupção da droga), periartrite.

6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

A Secretaria de Atenção Especializada à Saúde do Ministério da Saúde (SAES/MS) encaminhou à Secretaria-Executiva da Conitec a nota técnica nº 486/2020-DAET/CGAE/DAET/SAES/MS solicitando “a avaliação da incorporação do medicamento TMZ (ou metimazol, MTZ) na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) para o tratamento de hipertireoidismo infanto-juvenil em decorrência da instalação do Inquérito Civil nº 1.28.200.000031/2018-13.”

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Todos os desfechos avaliados a seguir podem ser considerados clinicamente relevantes para o paciente.

7.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Entre os efeitos desejáveis, este relatório focou na remissão da doença. Considerando todos os estudos que avaliaram o desfecho, a heterogeneidade de participantes e abordagens terapêuticas, bem como o reduzido poder estatístico dos estudos, não é possível afirmar que TMZ seja superior a PTU. Para conhecer maior detalhamento, consulte o Anexo 1.

7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Entre os efeitos indesejáveis, este relatório focou na recaída da doença e proporção de pacientes com ao menos um evento adverso. Considerando todos os estudos que avaliaram recaída, a heterogeneidade de participantes e abordagens terapêuticas, bem como o reduzido poder estatístico dos estudos, não é possível afirmar que TMZ seja superior a PTU para evitar recaída. Apesar do diferente perfil de segurança, a frequência de eventos é similar entre os grupos ou um pouco maior para PTU (diferença sem significância estatística). Entretanto, essa similaridade de eventos pode mascarar a diferença de eventos mais graves para PTU comparado a TMZ identificada pelos estudos incluídos no PTC, corroborando recomendações de sociedades médicas em priorizar TMZ para crianças e adolescentes devido ao risco maior de hepatotoxicidade. Para conhecer maior detalhamento, consulte o Anexo 1.

7.3 Qualidade geral das evidências (GRADE)

Com o objetivo de avaliar a qualidade ou confiança na evidência analisada, foi aplicada a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (11), em que foram consideradas as características metodológicas e os resultados provenientes dos estudos incluídos para avaliação da qualidade dos desfechos: remissão;

recaída; e pacientes com ao menos um evento adverso (Quadro 5). Dessa forma, a pergunta definida foi: **Deve-se usar tiamazol vs. propiltiouracila para hipertireoidismo em crianças e adolescentes?**

Tanto a revisão sistemática (Yu et al. 2020 (12)), quanto os estudos conduzidos por Wasniewska et al. (13) e Rivkees & Szarfman (14) não foram considerados nessa avaliação. No primeiro caso, pois o GRADE destina-se à avaliação da qualidade geral da evidência que fundamenta a decisão, ou seja, os estudos primários considerados nas revisões sistemáticas; no segundo caso, pois o estudo comparou TMZ com ausência de drogas antitireoidianas; o terceiro estudo foi desconsiderado, pois não avaliou pacientes apresentando ao menos um evento adverso e sim o número de eventos únicos associados aos medicamentos, em que não é possível saber o total de indivíduos utilizando os medicamentos.

Tendo isso em mente, a confiança foi muito baixa para os três desfechos, uma vez que: a. Os estudos apresentaram grave ou crítico risco de viés devido à ausência de ajuste para variáveis confusão, seleção dos participantes baseada em achados pós-intervenção que podem ser influenciados pela intervenção, classificação da intervenção uma vez que a maioria dos estudos é retrospectivo; b. Apesar de similaridade entre os tratamentos ter sido identificada para todos os estudos, foi observada diferentes posologias, cointervenções, definições do desfecho, duração de tratamento e características dos participantes; c. Todos os estudos apresentam baixo poder estatístico e mesmo aqueles que realizaram uma análise de significância estatística não identificaram diferença entre os tratamentos para esse desfecho.

Apesar disso, para segurança, foi identificado que mesmo com reduzido poder estatístico, foi identificada diferença com significância estatística favorecendo TMZ para hepatotoxicidade na comparação com PTU.

Dessa forma, a similaridade de efetividade entre TMZ e PTU identificada pelas frequências de remissão e recaída da doença, associada à evidência de maior risco de hepatotoxicidade para PTU, favorece a escolha de TMZ para tratamento de hipertireoidismo em crianças e adolescentes (confiança: muito baixa).

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE para tiamazol comparado a propiltiouracila para hipertireoidismo em crianças e adolescentes.

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Confiança geral da evidência	Impacto
Remissão							
1657 (4 estudos observacionais)	muito grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	<p>A frequência de remissão nos grupos TMZ e PTU variou de, respectivamente, 12% a 100% e 18,8% a 50%.</p> <p>Apesar de uma tendência de PTU ser mais efetivo que TMZ como reportado por Sato et al. e Marques et al., os autores não estimaram ou não identificaram diferença com significância estatística entre os tratamentos para remissão, respectivamente. Considerando todos os estudos que avaliaram remissão, a heterogeneidade de participantes e abordagens terapêuticas, bem como o reduzido poder estatístico dos estudos, não é possível afirmar que uma terapia seja superior a outra em termos de remissão do hipertireoidismo.</p>
Recaída							
1524 (3 estudos observacionais)	muito grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	<p>Identificada variação de 0% a 100% para TMZ e 3% a 30% para PTU.</p> <p>Apesar de uma tendência de PTU ser mais efetivo que TMZ nenhum estudo identificou diferença com significância estatística entre os tratamentos para recaída. Considerando todos os estudos que avaliaram recaída, a heterogeneidade de participantes e abordagens terapêuticas, bem como o reduzido poder estatístico dos estudos, não é possível afirmar que uma terapia seja superior a outra em termos de recaída do hipertireoidismo.</p>
Pacientes com ao menos um evento adverso							
1549 (2 estudos observacionais)	muito grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^d	gradiente de dose-resposta	⊕○○○ MUITO BAIXA	<p>Apesar do diferente perfil de segurança, a frequência de eventos é similar entre os grupos ou um pouco maior para PTU (diferença sem significância estatística). Entretanto, essa similaridade de eventos pode mascarar a diferença de eventos mais graves para PTU comparado a TMZ, principalmente relacionados a hepatotoxicidade.</p> <p>Além disso, gradiente dose-resposta foi observado por Sato et al. que identificaram incidência de eventos adversos leves no grupo PTU alta dose (≥7,5 mg/kg/dia) (44,4%) significativamente maior do que no grupo TMZ baixa dose (< 0,75 mg/kg/dia) (20,6%, p < 0,05) e PTU baixa dose (< 7,5 mg/kg/dia) (8,3%, p < 0,01).</p>

TMZ: tiamazol, PTU: propiltiouracila.

Explicações

- Os estudos apresentaram grave ou crítico risco de viés devido à ausência de ajuste para variáveis confusão, seleção dos participantes baseada em achados pós-intervenção que podem ser influenciados pela intervenção, classificação da intervenção uma vez que a maioria dos estudos é retrospectivo.
- Apesar de similaridade entre os tratamentos ter sido identificada para todos os estudos, foi observada diferentes posologias, cointervensões, definições do desfecho, duração de tratamento e características dos participantes.
- Todos os estudos apresentam baixo poder estatístico e mesmo aqueles que realizaram uma análise de significância estatística não identificaram diferença entre os tratamentos para esse desfecho.
- Mesmo com reduzido poder estatístico, foi identificada diferença com significância estatística favorecendo TMZ para hepatotoxicidade na comparação com PTU.

7.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os estudos sugerem que não há diferença estatisticamente significativa para efetividade entre TMZ e PTU, seja na avaliação de remissão ou recaída do hipertireoidismo. Por outro lado, a maioria dos estudos sugere maior segurança de TMZ na comparação com PTU, principalmente para eventos hepatotóxicos. Dessa forma, até que evidência mais robusta seja desenvolvida, o conjunto de evidência atual sugere maior benefício no uso de TMZ comparado a PTU para crianças e adolescentes com hipertireoidismo. Para conhecer maior detalhamento, consulte o Anexo 1.

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

8.1 Avaliação econômica

Levando em consideração os custos apresentados, bem como os efeitos clínicos decorrentes das diferentes tecnologias, os resultados da análise de custo-efetividade indicam que o uso de TMZ em relação ao tratamento padrão resultou em ganho de 0,07 de efetividade, ou seja, evento adverso evitado, mediante redução de custo em um ano para um paciente (-R\$ 241). Assim, pode-se dizer que nesta análise TMZ domina PTU, ou seja, tem o potencial de ser mais econômico e promover mais benefício.

O uso de TMZ parece resultar em benefício clínico aos pacientes, a depender da evidência considerada, mediante redução de gastos quando considerado parâmetros médios de segurança e custos. Quando considerada incerteza, há 4% a 54% de probabilidade de TMZ ser menos seguro, mas 85% a 87% de probabilidade de apresentar menor custo que PTU. Para conhecer maior detalhamento, consulte o Anexo 2.

8.2 Impacto orçamentário

Corroborando achados da avaliação econômica, a incorporação de TMZ para crianças e adolescentes com hipertireoidismo levaria a economia para o SUS, mesmo se considerada a análise principal que inclui apenas custos de aquisição. Ademais, como PTU possui única apresentação de comprimidos de 100 mg, os custos podem ser substancialmente maiores se apenas arredondamento de múltiplos de 1 comprimido forem considerados (por exemplo, dose diária de 142 mg exigirá 2 comprimidos e 58 mg de desperdício; ao passo que com TMZ uma dose de 14,2 mg exigirá 3 comprimidos e 0,8 mg de desperdício). Assim, nas análises de AIO em que são consideradas as quantidades de comprimidos por indivíduo por idade, a economia com TMZ fica ainda mais pronunciada.

Considerando as suposições apresentadas no Anexo 2, **Quadro 10** para o caso-base, para uma população elegível considerando demanda aferida foram estimados cerca de 30 pacientes ao ano iniciando drogas antitireoidianas e nesse caso a economia foi da ordem de R\$ 21 mil ao longo de cinco anos; para uma população elegível considerando demanda

epidemiológica foi estimado cerca de 250 pacientes ao ano iniciando drogas antitireoidianas e nesse caso a economia foi da ordem de R\$ 4,8 milhões ao longo de cinco anos. Para conhecer maior detalhamento, consulte o Anexo 3.

9. ACEITABILIDADE

A solicitação de avaliação de TMZ partiu da SAES/MS. A Nota Técnica Nº 486/2020-DAET/CGAE/DAET/SAES/MS menciona como possíveis benefícios da incorporação de TMZ que o tratamento seria mais bem tolerado pelos pacientes, otimizando a adesão e melhorando perspectivas de controle e tratamento da doença.

Pela perspectiva do paciente, escassa evidência foi identificada quanto à adesão, cumprimento ou persistência ao tratamento antitireoidiano, mas há indícios de que a baixa adesão a propiltiouracila pode ser manejada pela substituição por TMZ .

10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Tendo em vista que PTU já é ofertado no SUS e sua conduta já é definida para alcance, triagem, diagnóstico e acompanhamento de pacientes em tratamento, em geral, as questões de implementação já estão consolidadas. TMZ corresponde a uma terapia oral, sem cuidados adicionais aos já realizados quanto à aquisição, armazenamento, distribuição, prescrição, administração ou monitoramento.

Quanto à viabilidade, as estimativas da avaliação econômica e de impacto orçamentário apontam potencial para redução de recursos, contribuindo para sua viabilidade econômica. Quanto ao aspecto técnico, há um registro ativo no Brasil, válido até 04/2025, com fabricação nacional.

11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de hipertireoidismo de crianças e adolescentes. A busca foi realizada no dia 22 de junho de 2021, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- CliniCalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Hyperthyroidism OR Graves Disease | Phase 3, 4;
- Cortellis: Current Development Status (Indication (Hyperthyroidism or Graves disease) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)).

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando medicamentos resultantes da busca supracitada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com TMZ (tecnologia analisada neste relatório de recomendação).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para compor o esquema terapêutico do hipertireoidismo de crianças e adolescentes.

12. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Não foram encontradas avaliações de TMZ (ou MTZ) para a indicação proposta em nenhuma das agências de ATS pesquisadas (i.e., NICE (Inglaterra), SMC (Escócia), ANMAT (Argentina), CADTH (Canadá), PBAC (Austrália) e demais países da RedETSa) em buscas conduzidas em maio de 2021.

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O hipertireoidismo em crianças e adolescentes pode ser considerado de prevalência rara, porém com manifestações clínicas que prejudicam o desempenho escolar e a qualidade de vida dos indivíduos acometidos. O tratamento do hipertireoidismo em crianças e adolescentes é alvo de controvérsia, uma vez que o tratamento medicamentoso, recomendado como primeira linha, está associado a baixas taxas de remissão e altas taxas de eventos adversos. Entre eles, PTU, a opção disponível no SUS parece ser menos segura que TMZ, opção alvo dessa demanda.

Nos estudos que compõem esse relatório, foi identificada evidência de muito baixa qualidade que sugere que não há diferença estatisticamente significativa para efetividade entre TMZ e PTU, seja na avaliação de remissão ou recaída do hipertireoidismo. Por outro lado, a maioria dos estudos sugere maior segurança de TMZ na comparação com PTU, principalmente para eventos hepatotóxicos.

Com base nesses estudos, foi proposto um modelo econômico que considerou ausência de diferença em termos de efetividade entre os comparadores, mas diferença de segurança. Para isso, foram considerados parâmetros médios de preços (R\$ 0,20 por comprimido de 5 mg de TMZ e R\$ 0,60 por comprimido de 100 mg de PTU, segundo estimativas de compras públicas estaduais) e probabilidades de eventos, bem como análise de incertezas que variam parâmetros um por vez ou simultaneamente. Nesse modelo, o uso de TMZ parece resultar em benefício clínico aos pacientes, a depender da evidência considerada, mediante redução de gastos quando considerado parâmetros médios de segurança e custos. Dessa forma, TMZ domina PTU. Quando considerada incerteza, há 4% a 54% de probabilidade de TMZ ser menos seguro, mas 85% a 87% de probabilidade de apresentar menor custo que PTU.

Em análise de impacto orçamentário, que visa identificar o impacto econômico considerando toda a população elegível, foi identificado que ao considerar mesmos preços considerados na avaliação econômica e considerando

estimativa por demanda aferida (cerca de 70 pacientes ao ano), foi identificado um impacto orçamentário -R\$ 51 mil ao longo de cinco anos; para uma população elegível considerando demanda epidemiológica foi estimado cerca de 250 pacientes ao ano iniciando drogas antitireoidianas e nesse caso a economia foi da ordem de R\$ 4,8 milhões ao longo de cinco anos. Dessa forma, TMZ tem o potencial de gerar economia ao SUS, em análise que considera apenas custos com aquisição.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

O Plenário da Conitec, em sua 99ª Reunião Ordinária, realizada no dia 30 de junho de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do TMZ para a indicação avaliada. Para essa recomendação, a Conitec considerou que ainda que a evidência clínica seja escassa e de baixa qualidade, há larga experiência de uso e diretrizes recomendando priorizar TMZ a este grupo etário. Além disso, TMZ tem o potencial de ser mais eficiente que PTU e sua incorporação pode prover economia para o sistema de saúde.

15. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 66 ficou vigente no período entre 20/07/2021 e 09/08/2021. Foram recebidas 16 contribuições, sendo 5 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 11 pelo formulário para contribuições experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a opinião e contribuição em relação à recomendação preliminar da Conitec e quatro blocos de espaços para contribuições quanto: (1) às evidências clínicas, (2) à avaliação econômica, (3) à análise de impacto orçamentário, e (4) outros aspectos.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com a tecnologia em análise e (3) a experiência prévia com outras tecnologias para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas-2021-encerradas>).

15.1 CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS

Das 5 contribuições recebidas sobre aspectos técnico-científicos sobre a incorporação, todas concordavam com a recomendação preliminar da Conitec de incorporação de tiamazol (TMZ) no SUS. Dois participantes fizeram contribuições para este aspecto, sendo que uma delas apresentou anexo, o qual foi também analisado.

15.1.1 Perfil dos participantes

A maioria das contribuições técnico-científicas foi de pessoas físicas (4 de 5), todos profissionais de saúde. Mais informações sobre o perfil dos participantes podem ser observadas na Tabela 1.

Tabela 1. Perfil dos participantes com contribuições técnico-científicas na consulta pública nº 66/2021.

Tipo de Contribuição		N
Pessoa Física		4
	Paciente	0
	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0
	Profissional de saúde	4
	Interessado no tema	0
Pessoa Jurídica		1
	Empresa	0
	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0
	Fundação privada de direito público	0
	Instituição de ensino	0
	Instituição de saúde	0
	Secretaria Municipal de Saúde	0
	Sociedade médica	1



	Grupos/associação/organização de pacientes	0
Total		5

Com relação às características sociodemográficas dos participantes, pessoa física, da consulta pública, todos eram do sexo feminino, de cor branca, na faixa etária de 25 a 59 anos e, predominantemente, da região Sudeste (3 da região Sudeste e 1 da região Nordeste).

15.1.2 Síntese e análise das contribuições técnico-científicas

Foram recebidos 2 comentários quanto à recomendação preliminar e 1 quanto a outros aspectos. Nenhuma contribuição foi feita para a evidência clínica, avaliação econômica ou análise de impacto orçamentário. Uma das contribuições não foi sobre TMZ, mas sim sobre a importância do tratamento nutricional dos pacientes internados; a outra contribuição, da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia - SBEM, contribuiu, principalmente, com sugestões para o texto da introdução do documento. De forma geral, não foram sugeridas inclusões de novos estudos ou definição de premissas alternativas. A seguir destacamos trechos da carta da SBEM com as contribuições e nossos comentários:

“(…) gostaríamos de parabenizar a Conitec pelo excelente conteúdo do relatório, bem como pela relevância do tema.

(…) As sugestões a seguir objetivam enriquecer o relatório e gostaríamos que fossem vistas de maneira positiva.

*1. Sugerimos revisar o uso das siglas no documento e utilizar a sigla PTU para o medicamento propiltiouracil e TMZ ou MTZ para o medicamento tiamazol. Isso facilitará o entendimento ao longo da leitura do texto em alguns pontos.” **SUGESTÃO ACATADA***

*“2. Da mesma forma sugerimos usar siglas quando forem referidos os hormônios da tireoide: T4 para tetraiodotironina ou tiroxina; T3 para tri-iodotironina, T4L para tetraiodotironina livre; TSH para Thyroid Stimulating Hormone ou Hormônio Estimulador da Tireoide.” **SUGESTÃO ACATADA***

*“3. Em relação à seção introdução, temos várias sugestões no texto. Para melhor entendimento, copiamos o texto e marcamos estas sugestões em vermelho no anexo 1.” **SUGESTÕES ACATADAS***

*“4. Na página 14, item contraindicações e advertências, há uma frase que julgamos poder ser retirada: “a função da medula óssea deve ser monitorada”. A recomendação atual é para que o paciente seja orientado quanto a sinais de toxicidade medular, o que já está descrito previamente no texto.” **SUGESTÃO ACATADA***



“5. Sugerimos também citar no texto a maior comodidade posológica do MTZ (uma tomada por dia) em relação ao PTU. Esse fato é muito importante, uma vez que o período mínimo de tratamento é de 12 a 24 meses.”

SUGESTÃO ACATADA

“6. Gostaríamos também de sugerir que fosse discutida a incorporação do MTZ para todos os pacientes com hipertireoidismo no SUS (incluindo os adultos). Como foi notado no presente relatório, este medicamento apresenta custo mais baixo do que o PTU, representando importante economia para o SUS. Além disso, pela maior comodidade posológica e menor taxa de eventos adversos associa-se a uma melhora no controle do hipertireoidismo evitando mais adequadamente as complicações do mesmo (eventos cardiovasculares, neurológicos, oftalmológicos). Ao reduzir-se as complicações advindas do hipertireoidismo não adequadamente tratado teremos menor impacto no sistema de saúde, com redução da sobrecarga no mesmo (em especial urgências/emergências e internações hospitalares.” **A DEMANDA EM ANÁLISE SE REFERE A CRIANÇAS E ADOLESCENTES, DE FORMA, QUE A EVIDÊNCIA CLÍNICA, AVALIAÇÃO ECONÔMICA E ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO FORAM ELABORADAS PARA ESSA POPULAÇÃO. PARA AVALIAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TIAMAZOL PARA ADULTOS, NOVA SOLICITAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DEVE SER REALIZADA OBDECENDO O ESTABELECIDO NA LEI Nº 12.401 DE 2011.**

“7. Por fim, consideramos de suma importância a elaboração de um PCDT de tratamento de hipertireoidismo. Trata-se de doença prevalente, com alto impacto na saúde dos indivíduos e no SUS de maneira geral (tanto econômica quanto aquela relacionada ao uso do sistema). Acreditamos que com a incorporação do MTZ para todos os pacientes este documento levaria a um uso mais racional das três modalidades disponíveis de tratamento (medicamentoso, iodo radioativo e cirurgia) maximizando, assim, o benefício de cada um deles e diminuindo o risco de eventos indesejados. Estamos à disposição, como Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), para colaborar neste PCDT.” **RECOMENDAÇÃO REGISTRADA**

15.2 CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO

Das 11 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia, 8 relataram não ter tido experiência com TMZ. Todas foram favoráveis à incorporação de TMZ. Nenhum anexo foi incluído.

15.2.1 Perfil dos participantes

Todas as contribuições de experiência foram de pessoas físicas, predominando interessado no tema (6 de 11). Mais informações sobre o tipo de contribuição podem ser observadas na tabela abaixo.

Tabela 2. Contribuições experiência da consulta pública nº 66 de acordo com a origem.

Tipo de Contribuição		N
Pessoa Física		11
Paciente		2

	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0
	Profissional de saúde	3
	Interessado no tema	6
Pessoa Jurídica		0
Total		11

Com relação às características demográficas dos participantes da consulta pública, houve predominância de indivíduos do sexo feminino (8 de 11), de cor branca (7 de 11), faixa etária de 25 a 39 anos (6 de 11) e da região Sudeste (9 de 11) (**Tabela 3**).

Tabela 3. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 66 por meio do formulário de experiência.

Características		N
Sexo	Feminino	8
	Masculino	3
Cor ou Etnia	Amarelo	0
	Branco	7
	Indígena	0
	Pardo	4
	Preto	0
Faixa etária	menor 18	0
	18 a 24	2
	25 a 39	6
	40 a 59	2
	60 ou mais	1
Regiões brasileiras	Norte	0
	Nordeste	1
	Sul	1
	Sudeste	9
	Centro-oeste	0
	Outro país	0
Total		11

15.2.2 Experiência como profissional de saúde

Foram recebidas 3 contribuições de profissionais de saúde. Em resumo, os participantes comentam que tiamazol beneficiará a população, proverá economia para o erário, será mais uma opção terapêutica e que se trata de opção amplamente preferível à cirurgia ou iodoterapia.

Para TMZ, entre os efeitos positivos destacam a melhor eficácia, menor custo e maior adesão, melhor controle clínico e laboratorial, boa resposta terapêutica; e entre os efeitos negativos destacam o custo alto para pacientes adquirir. Entre as dificuldades percebidas comentam sobre a adesão no tratamento de longo prazo; e entre as facilidades percebidas a melhor adesão, comodidade posológica e bom controle os níveis hormonais.

Para outras opções terapêuticas, propiltiouracila e iodoterapia, destacam como efeitos positivos o controle da doença; e entre os negativos, maior custo e maior risco de eventos adversos graves (propiltiouracila), bem como hipotireoidismo (iodoterapia).

15.2.3 Experiência como paciente

Foram recebidas 2 contribuições sobre experiências como pacientes com as tecnologias, todas concordando com a incorporação, entretanto, nenhum dos participantes apresentou experiência com a tecnologia ou com alguma alternativa e, portanto, não puderam destacar efeitos positivos ou negativos.

15.2.5 Experiência como interessados no tema

Foram recebidas 6 contribuições sobre experiências de interessados no tema, todas concordando com a incorporação de TMZ e nenhuma apresentando experiência com TMZ e apenas um com outra tecnologia para a doença.

Os participantes comentaram sobre a melhor comodidade e conforto de utilização de TMZ e sobre a falta de acesso da população à tecnologia. Foi observado, entretanto, que um dos participantes que falou sobre a melhor comodidade e conforto de utilização, justificou que a aplicação de 2 injeções ao ano, facilitaria a aplicação, mostrando que a contribuição foi feita em formulário errado, já que tiamazol é administração diária e oral. Um dos participantes teve experiência com Levoid® (levotiroxina sódica), mas não destacou efeitos positivos ou negativos.

15.3 AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES

As contribuições da consulta pública corroboraram em sua totalidade a recomendação preliminar da Conitec favorável à incorporação de tiamazol para tratamento de hipertireoidismo. Destacam-se as contribuições que reforçaram

a maior comodidade posológica de tiamazol, uma vez ao dia, frente a propiltiouracila, doses divididas ao dia e maior potencial de economia para o sistema. A SBEM recomendou a discussão de ampliação de população de TMZ, abrangendo adultos, bem como a elaboração de um PCDT para hipertireoidismo. Além dos aspectos destacados, foram feitas sugestões textuais, as quais foram acatadas nesta nova versão do relatório (agosto de 2021).

Dessa forma, observa-se que as contribuições não acrescentaram elementos para modificação da recomendação preliminar da Conitec, uma vez que para ampliação de população, bem como elaboração de PCDT para a condição outros procedimentos em acordo com a Lei nº 12.401/2011 devem ser seguidos.

16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

O Plenário da Conitec, em sua 101ª Reunião Ordinária, realizada no dia 01 de setembro de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a incorporação ao SUS do tiamazol para o tratamento de crianças e adolescentes com hipertireoidismo. Para essa recomendação, a Conitec considerou que ainda que a evidência clínica seja escassa e de baixa qualidade, há larga experiência de uso e diretrizes recomendando priorizar tiamazol a este grupo etário e o medicamento tem o potencial de ser mais eficiente que propiltiouracila, provendo economia para o SUS. Além disso, a consulta pública destacou a melhor conveniência de administração de tiamazol (uma vez ao dia) comparado a propiltiouracila (doses divididas ao dia), o que pode contribuir para otimização da adesão terapêutica. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 663/2021.

17. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 65, DE 23 DE SETEMBRO DE 2021

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o tiamazol para o tratamento de hipertireoidismo em crianças e adolescentes.

Ref.: 25000.099971/2021-62, 0022818889.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o tiamazol para o tratamento de hipertireoidismo em crianças e adolescentes.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO

18. REFERÊNCIAS

1. Rabon S, Burton AM, White PC. Graves' disease in children: long-term outcomes of medical therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2016 Oct;85(4):632–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cen.13099>
2. Weetman A, McGregor A. Autoimmune Thyroid Disease: Further Developments in Our Understanding*. *Endocr Rev* [Internet]. 1994 Dec;15(6):788–830. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article-lookup/doi/10.1210/edrv-15-6-788>
3. Lavard L, Ranløv I, Perrild H, Andersen O, Jacobsen BB. Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark, 1982–1988. A nationwide study. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 1994 Jun;130(6):565–8. Available from: https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/130/6/eje_130_6_005.xml
4. Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2010 Mar;72(3):358–63. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2265.2009.03717.x>
5. Glaser NS, Styne DM. Predicting the Likelihood of Remission in Children With Graves' Disease: A Prospective, Multicenter Study. *Pediatrics* [Internet]. 2008 Mar 1;121(3):e481–8. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2007-1535>
6. Maia AL, Scheffel RS, Meyer ELS, Mazeto GMFS, Carvalho GA de, Graf H, et al. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2013 Apr;57(3):205–32. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302013000300006&lng=pt&tlng=pt
7. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* [Internet]. 2016 Oct;26(10):1343–421. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2016.0229>



8. Anvisa. Consultas Medicamentos: Propiltiouracila [Internet]. [cited 2020 Dec 22]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000147479915/?substancia=7815>
9. Anvisa. Consultas Medicamentos: Tiamazol [Internet]. [cited 2020 Dec 22]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351002069200451/?substancia=8888>
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em SD de AF e IE. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - 2020 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 219 p. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf
11. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. 2004 Jun 19;328(7454):1490–0. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.328.7454.1490>
12. Yu W, Wu N, Li L, Wang J, OuYang H, Shen H. SIDE EFFECTS OF PTU AND MMI IN THE TREATMENT OF HYPERTHYROIDISM: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *Endocr Pract* [Internet]. 2020 Feb;26(2):207–17. Available from: <http://journals.aace.com/doi/10.4158/EP-2019-0221>
13. Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, Lombardo F, Aversa T, Mussa A, et al. Outcomes of Children with Hashitoxicosis. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2012;77(1):36–40. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/334640>
14. Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar Hepatotoxicity Profiles of Propylthiouracil and Methimazole in Children. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 Jul 1;95(7):3260–7. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/95/7/3260/2596315>
15. Liu L, Lu H, Liu Y, Liu C, Xun C. Predicting relapse of Graves' disease following treatment with antithyroid drugs. *Exp Ther Med* [Internet]. 2016 Apr;11(4):1453–8. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2016.3058>
16. Wiersinga WM. Graves' Disease: Can It Be Cured? *Endocrinol Metab* [Internet]. 2019;34(1):29. Available from: <http://e-enm.org/journal/view.php?doi=10.3803/EnM.2019.34.1.29>
17. Ohye H, Minagawa A, Noh JY, Mukasa K, Kunii Y, Watanabe N, et al. Antithyroid Drug Treatment for Graves' Disease in Children: A Long-Term Retrospective Study at a Single Institution. *Thyroid* [Internet]. 2014 Feb;24(2):200–7. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2012.0612>
18. Somnuk P, Pusuwan P, Likitmaskul S, Santiprabhob J, Sawathiparnich P. Treatment outcome of Graves' disease in Thai children. *Med Assoc Thai*. 2007;90(9):1815–20.
19. Marques O, Antunes A, Oliveira MJ. Treatment of Graves' disease in children: The Portuguese experience. *Endocrinol Diabetes y Nutr* [Internet]. 2018 Mar;65(3):143–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2530016417302987>



20. Sato H, Minagawa M, Sasaki N, Sugihara S, Kazukawa I, Minamitani K, et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in the management of children and adolescents with Graves' disease: efficacy and adverse reactions during initial treatment and long-term outcome. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Jan 1;24(5–6). Available from: <https://www.degruyter.com/doi/10.1515/jpem.2011.194>
21. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 Sep 21;j4008. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j4008>
22. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct;355:i4919.
23. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A, Hamada N. Comparison of Methimazole and Propylthiouracil in Patients with Hyperthyroidism Caused by Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 Jun 1;92(6):2157–62. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/92/6/2157/2597562>
24. Beck-Peccoz P, Persani L, LaFranchi S. Safety of medications and hormones used in the treatment of pediatric thyroid disorders. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004;2 Suppl(1):124–33.
25. Albino CC, Graf H, Sampaio AP, Vigário A, Paz-Filho GJ. Thiamazole as an adjuvant to radioiodine for volume reduction of multinodular goiter. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2008 Dec 3;17(12):1781–6. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/13543780802501325>
26. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
27. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
28. BRASIL. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
29. Meyer-Geßner M, Benker G, Lederbogen S, Olbricht T, Reinwein D. Antithyroid drug — induced agranulocytosis: Clinical experience with ten patients treated at one institution and review of the literature. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 1994 Jan 18;17(1):29–36. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF03344959>
30. DATASUS - Departamento de Informática do SUS. Informações de saúde (TABNET) [Internet]. [cited 2015 Jan 1]. Available from: <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet>
31. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Datasus. 2017. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
32. Neuberger EE, Carlson JJ, Veenstra DL. Cost-Effectiveness of Cannabidiol Adjunct Therapy versus Usual Care for

- the Treatment of Seizures in Lennox-Gastaut Syndrome. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2020 Nov 26;38(11):1237–45. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-020-00945-z>
33. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. *Value Health*. 2012 Sep;15(6):843–50.
34. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration Methods Used in Cancer Simulation Models and Suggested Reporting Guidelines. *Pharmacoeconomics*. 2009 Jul;27(7):533–45.
35. Stinnett AA, Mullahy J. Net Health Benefits. *Med Decis Mak* [Internet]. 1998 Apr 25;18(2_suppl):S68–80. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X98018002S09>
36. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população [Internet]. 2021. Available from: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>
37. DATASUS/ TABNET. ANS TabNet - Informações em Saúde Suplementar: Taxa de cobertura dos planos de saúde [Internet]. 2021. Available from: http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_tx.def
38. Sandrini R, França SN, Lacerda L de, Graf H. Tratamento do hipertireoidismo na infância e adolescência. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2001 Feb;45(1):32–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302001000100006&lng=pt&tlng=pt
39. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T₄, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2002 Feb;87(2):489–99. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.87.2.8182>

ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico Científico

Tiamazol para o tratamento de hipertireoidismo em crianças e adolescentes

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da incorporação do tiamazol para o tratamento de hipertireoidismo de crianças e adolescentes, demandada pela Secretaria de Atenção Especializada à Saúde do Ministério da Saúde (SAES/MS).

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: O medicamento tiamazol é eficaz e seguro no tratamento de crianças e adolescentes com hipertireoidismo?

População-alvo: Crianças e adolescentes com hipertireoidismo.

Tecnologia: Tiamazol.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Com base na pergunta PICO foram realizadas buscas nas plataformas MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane Library e LILACS. Foram encontradas 994 publicações, sendo incluídos 7 estudos: 1 revisão sistemática e 6 estudos observacionais.

Síntese das evidências: Os estudos sugerem que não há diferença estatisticamente significativa para efetividade entre tiamazol e propiltiouracila, seja na avaliação de remissão ou recaída do hipertireoidismo. Por outro lado, a maioria dos estudos sugere maior segurança de tiamazol na comparação com propiltiouracila, principalmente para eventos hepatotóxicos. O risco de viés dos estudos é grave ou crítico, tendo em vista ausência de ajuste para variáveis de confusão, seleção dos participantes baseada em achados pós-intervenção que podem ser influenciados pela intervenção e classificação da intervenção uma vez que a maioria dos estudos é retrospectivo. Aliado a isso, a qualidade geral da evidência que considera adicionalmente a heterogeneidade ou inconsistência dos estudos e imprecisão foi muito baixa independente do desfecho, uma vez que diferentes posologias, cointervenções, definições do desfecho, duração de tratamento e características dos participantes foram avaliadas, bem como reduzido poder estatístico dos estudos.

Qualidade da evidência (GRADE):

Remissão	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input checked="" type="checkbox"/> Muito baixa
Recaída	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input checked="" type="checkbox"/> Muito baixa
Eventos adversos	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input checked="" type="checkbox"/> Muito baixa

4. CONTEXTO

O hipertireoidismo em crianças e adolescentes é causado primariamente pela doença de Graves-Basedow, uma condição autoimune relacionada à elevação de anticorpos antireceptor do hormônio estimulador da tireoide (TSH), chamado de TRAb (1,2). Estima-se uma incidência de 0,1 a 3 para cada 100.000 crianças e adolescentes (3,4), entretanto dados mais recentes e nacionais não estão disponíveis.

Para o tratamento do hipertireoidismo, estão disponíveis três modalidades de tratamento: o uso de medicamentos, o uso de iodo radioativo e o tratamento cirúrgico. O uso de medicamentos leva a remissão (ausência de doença em longo prazo) de cerca de 25-40% dos pacientes e tem a possibilidade de levar a efeitos adversos durante o uso dos medicamentos (5). Ainda assim, tanto a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (6), bem como a *American Thyroid Association* (7), preconizam que o tratamento de primeira linha em crianças e adolescentes seja o medicamentoso, em detrimento das outras modalidades de tratamento, tendo em vista o maior risco de hipotireoidismo e outras complicações relacionadas ao tratamento cirúrgico e ao uso de iodo radioativo.

Os dois medicamentos com aprovação de uso para hipertireoidismo no Brasil estão disponíveis o propiltiouracila (PTU) a crianças acima dos 6 anos (8) e tiamazol (TMZ), também conhecido por metimazol (MTZ), aprovado para crianças e adolescentes (9). Apesar da indicação aprovada, alertas de hepatotoxicidade grave e morte em crianças devido ao uso de PTU foram reportados nas últimas décadas, de forma que sociedades médicas de todo o mundo, incluindo as supracitadas, recomendam priorizar MTZ neste grupo etário. Atualmente, o único medicamento disponível para tratamento de hipertireoidismo no Sistema Único de Saúde (SUS) é o PTU (10).

Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia, efetividade e segurança de tiamazol no tratamento de hipertireoidismo em crianças e adolescentes, visando avaliar a incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Solicitação de elaboração de estudos de avaliação da tecnologia pela Secretaria de Atenção Especializada à Saúde do Ministério da Saúde (SAES/MS).

5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

O medicamento tiamazol é eficaz, efetivo e seguro no tratamento de crianças e adolescentes com hipertireoidismo?

Tabela 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) estruturada e elaborada pela SE da Conitec.

População	Crianças e adolescentes com hipertireoidismo
Intervenção (tecnologia)	Tiamazol
Comparação	Propiltiouracila
Desfechos (Outcomes)	Eficácia, efetividade e segurança
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, com ou sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos

População

A população priorizada neste PTC são crianças e adolescentes com hipertireoidismo. Atualmente não há PCDT para essa condição.

Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é o tiamazol.

Tiamazol (Tapazol®) é um agente antitireoidiano que inibe a síntese dos hormônios tireoidianos (T3 e T4) por interferir na incorporação de iodo nos resíduos tirosil da tiroglobulina, prejudicando a formação dos hormônios tireoidianos, e inibe transformação dos resíduos de T4 em T3. Além disso, o tiamazol pode servir de substrato para a tireoide peroxidase, que catalisa essa transformação. Possui registro ativo na Anvisa, pelo menos até 2025 (9), sendo indicado para tratamento clínico do hipertireoidismo de longo prazo ou controle da doença até que tireoidectomia subtotal ou terapia com iodo radioativo possa ser utilizada.

O tratamento é realizado com uma administração oral, em dose única diária ou em 3 doses iguais a intervalos de aproximadamente 8 horas. A crianças é recomendada a dose diária de 0,4 mg/kg de peso corporal com dose de manutenção de aproximadamente metade da dose inicial (9).

As reações adversas de maior importância incluem reações incomuns (> 1/1000 e < 1/100), como inibição da mielopoiese (agranulocitose, granulocitopenia e trombocitopenia), anemia aplástica, hipoprotrombinemia; uma reação muito rara (< 1/1000), a nefrite; e outras reações com frequência não determinada, tais como febre medicamentosa, síndrome semelhante ao lúpus, síndrome insulino-autoimune (que pode resultar em coma hipoglicêmico), hepatite (icterícia pode persistir por várias semanas após a interrupção da droga) e periartrite.

Comparador

O comparador avaliado neste PTC é o medicamento propiltiouracila.

Desfechos

Foram avaliados os desfechos remissão, recaída e frequência de eventos adversos.

Remissão no contexto do hipertireoidismo é definida como eutireoidismo por > 6 ou 12 meses (variável entre os estudos) após a cessação da terapia antitireoidiana (i.e., propiltiouracila ou tiamazol) demonstrado por intervalos normais de níveis de T3, T4 e TSH. Recaídas, recidivas ou recorrências do hipertireoidismo são consideradas sinônimos neste PTC e são identificadas entre os pacientes que alcançaram a remissão, mas apresentaram retorno da doença (15,16).

Tipos de estudo

Revisões sistemáticas, com ou sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos.

Busca por evidências

Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em dezembro de 2020 nas seguintes plataformas: MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane Library e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde). O **Quadro 4** detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas.

Quadro 4. Estratégia de busca nas plataformas consultadas em novembro de 2020.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (PubMed)	(Methimazole[MH] OR Methimazole[TIAB] OR Tiamazol*[TIAB] OR Thiamazol*[TIAB] OR Thimazol[TIAB] OR Tapazol*[TIAB]) AND (Hyperthyroidism[MH] OR Hyperthyroidism[TIAB] OR Hyperthyroid*[TIAB]) AND ((Infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school[tiab] OR school*[tiab] OR prematur* OR preterm*) NOT (animals[MH:noexp] NOT (animals[MH:noexp] AND humans[MH])) NOT (letter[PT] OR editorial[PT] OR historical article[PT] OR Case Reports[PT] OR News[PT])	552
EMBASE	('methimazole'/exp OR 'tiamazol*' OR 'thiamazol*' OR 'thimazol' OR 'tapazol*') AND ('hyperthyroidism'/exp OR 'hyperthyroid*') AND ('infan*' OR 'newborn*' OR 'new-born*' OR 'perinat*' OR 'neonat*' OR 'baby'/exp OR 'baby*' OR 'babies' OR 'toddler*' OR 'minors'/exp OR 'minors*' OR 'boy'/exp OR 'boys' OR 'boyfriend' OR 'boyhood' OR 'girl*' OR 'kid' OR 'kids' OR 'child'/exp OR 'child*' OR 'children*' OR 'schoolchild*' OR 'schoolchild'/exp OR 'school child'/exp OR 'school child*' OR 'adolescen*' OR 'juvenil*' OR 'youth*' OR 'teen*')	358

	OR 'under*age*' OR 'pubescen*' OR 'pediatrics'/exp OR 'pediatric*' OR 'paediatric*' OR 'peadiatric*' OR 'school'/exp OR 'school*' OR 'prematu*' OR 'preterm*') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'chapter'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) AND 'human'/exp))	
The Cochrane Library ^a	(Methimazole OR Tiamazol* OR Thiamazol* OR Thimazol OR Tapazol*) AND (Hyperthyroidism OR Hyperthyroid*) AND (Infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child OR school child* OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school OR school* OR prematu* OR preterm*)	2
LILACS	(tw:(Methimazole OR Tiamazol OR Thiamazole OR Thiamazol OR Thiamazole OR Thimazol OR Tapazol OR Tapazole)) AND (tw:(Hyperthyroidism OR Hyperthyroid))	82
Total		994

Fonte: Elaboração própria.

^a Revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise

Seleção de estudos

Crítérios de inclusão: foram incluídas publicações de revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise, e ensaios clínicos randomizados, sem restrição de data de publicação ou linguagem, assim como estudos observacionais comparativos que avaliaram TMZ em crianças e adolescentes com hipertireoidismo e que comparativamente pelo menos um dos desfechos de eficácia e segurança definidos neste PTC.

Crítérios de exclusão: foram excluídos estudos reportados em formato de carta, editorial ou resumo de congresso.

Foram recuperadas 994 publicações nas bases de dados consultadas, 1 por busca manual, restando 968 após remoção de duplicatas identificadas eletronicamente; 924 foram considerados irrelevantes durante a leitura de títulos e resumos; e 37 foram excluídos na etapa de leitura na íntegra (**Figura 1**).

Assim, sete estudos foram incluídos: uma revisão sistemática com metanálise e seis estudos observacionais. Vale mencionar que há inúmeros estudos não comparativos, principalmente relatos e séries de casos sobre o uso de TMZ em crianças e adolescentes, bem como inúmeros estudos que apesar de comparativos, incluem crianças, adolescentes e adultos, sendo que este grupo etário compõe a maioria dos participantes. Nestes estudos que misturam populações, análises de subgrupos não foram identificadas para representar resultados específicos para crianças e adolescentes, de forma que apenas 6 estudos observacionais puderam ser incluídos.

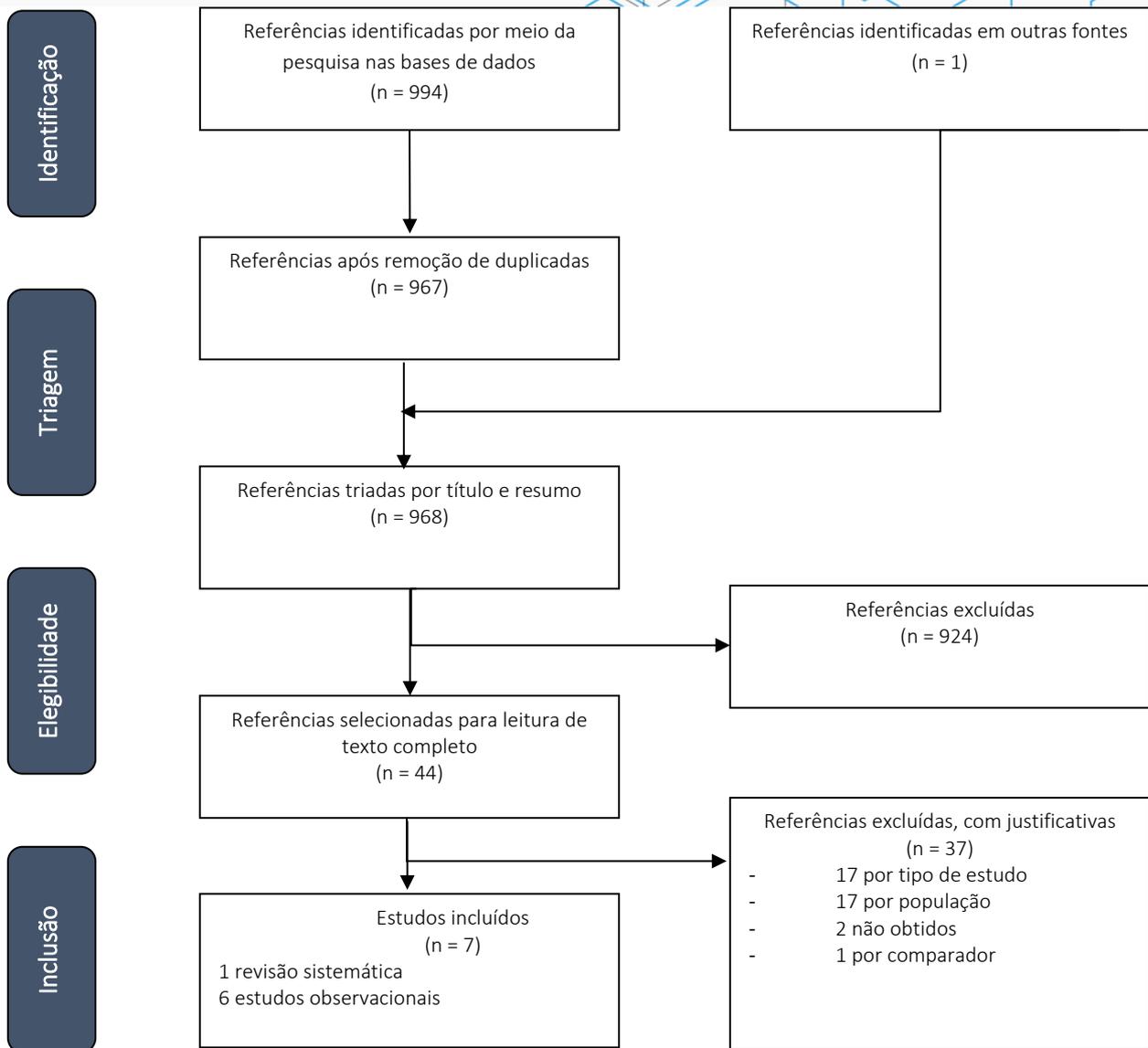


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos.

Elaboração própria.

Caracterização dos estudos selecionados

Foram identificados seis estudos observacionais, a maioria coortes retrospectivas de países asiáticos, e uma revisão sistemática com meta-análise. A revisão sistemática identificada incluiu estudos para outras populações não contempladas nesse PTC, de forma que são analisados apenas os achados para crianças e adolescentes. Destaca-se que apesar de a indicação de TMZ ser para o tratamento do hipertireoidismo, a maioria dos estudos identificados avaliou o uso para Doença de Graves, principal causa de hipertireoidismo em crianças e adolescentes. Com relação ao financiamento a maioria dos estudos não reportou fonte de financiamento ou sua ausência (13,14,17,18), Yu et al. reportaram financiamento recebido de *National Natural Science Foundation of China* e *Project of Liaoning Provincial Educational Bureau* (12), Marques et al. reportaram *Portuguese Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology* (19)

e Sato et al. declararam nenhum financiamento recebido (20). Uma vez que a posologia não foi considerada um critério de inclusão nesse PTC, foi identificada variação da dose média inicial entre os estudos para TMZ (0,4 a 0,6 mg/kg/dia) e PTU (4,9 a 10 mg/kg/dia); e ainda um estudo que reporta uma dose independente do peso (TMZ 30 mg/dia e PTU 300 mg/dia) (Quadro 5).

Quadro 5. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada, em ordem decrescente de publicação.

Estudo / Desenho do estudo / Período da análise	País	Tempo de acompanhamento	Comparação (dose)	Diagnóstico	N (n meninas)	Idade média (DP)
Yu et al., 2020 (12)/ Revisão sistemática com meta-análise ^a / Busca: abril de 2019	Indonésia, Japão (2) e Reino Unido	Não reportado	TMZ/CBZ (NR) vs PTU (NR)	Doença de Graves	1345 (NR)	Não reportado
Marques et al., 2018 (19)/ Coorte retrospectiva / 1990-2012	Portugal	Não reportado	TMZ (0,4 ±0,2 mg/kg/dia) vs PTU (4,9±1,9 mg/kg/dia)	Doença de Graves	152 (116)	11,25 (3,44) anos
Ohye et al. 2014 (17)/ Coorte retrospectiva / 1982-2006	Japão	10,8 (1 – 28,4) anos	TMZ (30 mg/dia) vs PTU (300 mg/dia)	Doença de Graves	1138 (995)	16,00 (faixa: 3 a 18) anos
Wasniewska et al. 2012 (13)/ Coorte prospectiva / 1995-2005	Itália	3,5 anos após o diagnóstico	TMZ (0,4 mg/kg/dia) vs Sem DAT	Hashitoxicosis	14 (11)	10,5 (3,4) anos
Sato et al. 2011 (20)/ Coorte retrospectiva / 1983-2006	Japão	Ao menos 5 anos	TMZ (0,5 a 1,0 mg/kg/dia) vs PTU (5 a 10 mg/kg/dia)	Doença de Graves	133 (114)	11,8 (2,5) e 12,2 (2,7) anos
Rivkees & Szarfman 2010 (14)/ Coorte retrospectiva (base de dados) / 1968-2008	EUA	Não aplicável ^b	TMZ (Não reportado) vs PTU (Não reportado)	Não aplicável ^b	Não aplicável ^b	Não aplicável (< 17 anos) ^b
Somnuke et al. 2007 (18)/ Coorte retrospectiva / 1994-2004	Tailândia	4,2 (2,4 – 11,2) anos	TMZ (0,6 mg/kg/dia) vs PTU (6 mg/kg/dia)	Doença de Graves	32 (24)	10,5 (2,85 a 15) anos

Legenda: CBZ = carbimazol, DAT = Drogas antitireoidianas, DP = desvio padrão, EUA = Estados Unidos da América, N = número total de crianças e adolescentes; n = número de crianças e adolescentes do sexo feminino, PTU = propiltiouracila, TMZ = tiamazol, ^a – Trata-se de uma revisão sistemática que avaliou todas as faixas etárias e gestantes, sendo que neste PTC é considerada apenas as análises de crianças e adolescentes (4 estudos incluídos); ^b – Trata-se de uma análise do U.S. Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (Sistema de Notificação de Eventos Adversos da Food and Drug Administration dos EUA), dessa forma o N corresponde aos reportes únicos de eventos adversos e não participantes e, portanto, tempo de acompanhamento, diagnóstico, N/n e idade média não são conhecidos.

Para a avaliação do risco de viés da revisão sistemática foi utilizada a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Review-2* (AMSTAR-2) (21) e para os estudos observacionais a ferramenta *Risk of Bias in Non-randomised Studies of Interventions* (ROBINS-I) (22).

Análise de risco de viés da revisão sistemática

Na avaliação da revisão sistemática conduzida por Yu et al. foi identificada qualidade criticamente baixa, tendo em vista que o estudo não reportou um protocolo, não justificou a inclusão apenas de estudos não randomizados, não demonstrou a realização de uma busca de literatura abrangente, não realizou seleção e extração em duplicata, não reportou a lista de estudos excluídos pela leitura na íntegra com justificativas, não reportou em detalhes as características dos participantes, não reportaram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão, não usaram métodos apropriados para combinação estatística dos estudos, não avaliaram o impacto do risco de viés dos estudos individuais nos resultados das meta-análises e não consideraram o risco de viés dos estudos incluídos para discutir os resultados da revisão (**Quadro 6**).

Quadro 6. Avaliação de risco de viés da revisão sistemática com a ferramenta AMSTAR-2 ^a.

Questions	Yu et al. 2020
1- Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes
Population	Yes
Intervention	Yes
Comparator group	Yes
Outcome	Yes
Timeframe for follow up (optional)	No
2- Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	No
review question(s)	No
a search strategy	No
inclusion/exclusion criteria	No
a risk of bias assessment	No
a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, and	No
a plan for investigating causes of heterogeneity	No
a plan for investigating causes of heterogeneity	No
3- Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	No
Explanation for including only RCTs	-

OR Explanation for including only NRSI	No
OR Explanation for including both RCTs and NRSI	-
4- Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	No
searched at least 2 databases (relevant to research question)	Yes
provided key word and/or search strategy	No
justified publication restrictions (e.g. language)	No
searched the reference lists / bibliographies of included studies	No
searched trial/study registries	No
included/consulted content experts in the field	No
where relevant, searched for grey literature	Yes
conducted search within 24 months of completion of the review	Yes
5- Did the review authors perform study selection in duplicate?	No
at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include	No
OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.	No
6- Did the review authors perform data extraction in duplicate?	No
at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies	No
OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.	No
7- Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	No
provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review	No
Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study	No
8- Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	No
described populations	No
described interventions	No
described comparators	No
described outcomes	No
described research designs	Yes
described population in detail	No
described intervention in detail (including doses where relevant)	No
described comparator in detail (including doses where relevant)	No
described study's setting	No
timeframe for follow-up	No
9- Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Partial yes
unconcealed allocation, and	-
lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)	-

allocation sequence that was not truly random, and	-
selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	-
from confounding, and	Yes
from selection bias	Yes
methods used to ascertain exposures and outcomes, and	Yes
selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	No
10- Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	No
Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review.	No
11- If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	No
The authors justified combining the data in a meta-analysis	-
AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.	-
AND investigated the causes of any heterogeneity	-
The authors justified combining the data in a meta-analysis	No
AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present	Yes
AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available	No
AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review	No
12- If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	No
included only low risk of bias RCTs	No
OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.	No
13- Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	No
included only low risk of bias RCTs	No
OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results	No
14- Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes
There was no significant heterogeneity in the results	-
OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review	Yes
15- If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	Not applicable
performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias	-
16- Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes

The authors reported no competing interests OR	Yes
The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest	No
Overall assessment	Critically Low

a – Uma versão traduzida e validade da AMSTAR-2 não estava disponível na ocasião de elaboração dessa análise.

Análise de risco de viés dos estudos observacionais

Todos os estudos apresentaram grave (n=4) ou crítico (n=2) risco de viés, tendo em vista limitações identificadas nos domínios relativos à confusão, seleção dos participantes, classificação das intervenções e desvio das intervenções.

O domínio relativo à confusão foi considerado com grave risco de viés para a maioria dos estudos, uma vez que não foi reportada uma análise para ajuste de variáveis de confusão como, por exemplo, idade de diagnóstico, sexo, duração do tratamento antitireoidiano, história família de doença tireoidiana, índice de massa corporal, entre outros parâmetros. Ohye et al. (17) conduziram o único estudo com análises multivariadas de regressão logística com ajuste para as variáveis supracitadas e outras de resposta.

O domínio relativo à seleção dos participantes foi considerado com moderado risco de viés para quatro estudos e crítico risco de viés para outros dois. Moderado risco de viés foi atribuído a todos os estudos retrospectivos, uma vez que não é possível afirmar que o início da intervenção e do acompanhamento coincidem. Crítico risco de viés foi atribuído a dois estudos retrospectivos, pois características dos participantes observadas depois do início da intervenção e influenciadas pela intervenção foram utilizadas como critérios de inclusão, a saber: Sato et al. incluíram pacientes com apropriado registro de manifestações clínicas e achados laboratoriais, bem como de pacientes com dados de pós-tratamento disponíveis. Rivkees & Szarfman (14) avaliaram reportes de eventos adversos e não participantes propriamente, de forma que o critério de inclusão é o reporte do evento adverso, não sendo possível saber quantos indivíduos foram expostos aos medicamentos.

O domínio relativo à classificação da intervenção foi considerado grave para todos os estudos retrospectivos, exceto Marques et al, e baixo para o único estudo prospectivo, uma vez que estudos retrospectivos são conhecidos pela limitação de acuradamente identificar as intervenções a que os pacientes foram expostos. Marques et al. conduziram estudo que foi considerado com crítico risco de viés para esse domínio devido à coleta dos dados partir de um questionário (*survey*) aplicado a múltiplos centros.

O domínio relativo a desvios da intervenção foi considerado com moderado risco de viés para a maioria dos estudos uma vez que troca entre PTU e TMZ foram reportadas, bem como cointervenções (e.g., levotiroxina, propranolol) não sendo possível afirmar se foram equilibradas entre os grupos e em proporção equivalente a prática usual, uma vez que não foi reportado adequadamente as proporções entre os grupos, mas sim no estudo.

O domínio relativo a dados incompletos foi considerado sem informação para todos os estudos, exceto de Rivkees & Szarfman (14), uma vez que nenhum estudo reportou o número de participantes com dados disponíveis, sugerindo que a seleção dos participantes já considerou a disponibilidade de dados.

O domínio relativo à mensuração dos desfechos foi considerado sem informação para todos os estudos, exceto estudos de Ohye et al. (17) e Rivkees & Szarfman (14), devido à falta de definição de como foi avaliada remissão (tempo após descontinuação da terapia antitireoidiana ou parâmetros clínicos e laboratoriais avaliados), recaída e eventos adversos.

O domínio relativo à seleção de resultado foi considerado sem informação para todos os estudos, uma vez que nenhum estudo reportou um protocolo.

Tabela 1. Avaliação dos estudos observacionais, segundo a ROBINS-I ^a.

Estudo	Domínios							Viés geral
	Confusão	Seleção dos participantes	Classificação	Desvios	Dados incompletos	Mensuração	Seleção de resultado	
Marques et al. 2018 (19)	Grave	Moderado	Crítico	Moderado	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Grave risco de viés
Ohye et al. 2014 (17)	Baixo	Moderado	Grave	Moderado	Sem informação	Baixo	Sem informação	Grave risco de viés
Wasniewska et al. 2012 (13)	Grave	Moderado	Baixo	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Grave risco de viés
Sato et al. 2011 (20)	Grave	Crítico	Grave	Moderado	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Crítico risco de viés
Rivkees & Szarfman 2010 (14)	Grave	Crítico	Grave	Sem informação	Baixo	Baixo	Sem informação	Crítico risco de viés
Somnuk et al. 2007 (18)	Grave	Moderado	Grave	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Grave risco de viés

a – Uma versão traduzida e validada para o português (Brasil) não está disponível. A identificação dos domínios é feita a partir de tradução do autor do PTC.

Síntese dos resultados

A síntese dos resultados é apresentada por desfecho relevante encontrado nos estudos, a saber: remissão, recaída e eventos adversos.

Remissão

Somnuk et al. 2007 (18), Sato et al. 2011 (20), Ohye et al. 2014 (17) e Marques et al. 2018 (19) reportaram remissão do hipertireoidismo, enquanto Wasniewska et al. 2012 (13) reportaram resolução de hipertireoidismo, sem definição do critério utilizado para considerar resolução. Isso provavelmente se deve ao fato de que a definição de remissão do hipertireoidismo considera a ausência da doença após descontinuação do tratamento e Wasniewska et al. (13) conduziram o único estudo que comparou TMZ com ausência de terapia antitireoidiana, grupo em que o conceito não é possível de ser aplicado. Destaca-se que o estudo mais antigo, conduzido por Somnuk et al. (18), considerou definição mais rigorosa para remissão, ao menos 24 meses após descontinuação da terapia antitireoidiana com ausência da doença, enquanto Marques et al. (19) e Ohye et al. (17) conduziram 12 meses. Sato et al. não definiram os critérios considerados para remissão.

A luz das diferenças destacadas, a frequência de remissão nos grupos TMZ e PTU variou de, respectivamente, 12% a 100% e 18,8% a 50%. Ausência de terapia antitireoidiana alcançou 100% de resolução do hipertireoidismo (Tabela 2). Adicionalmente, Sato et al. avaliaram o curso da doença em 60 pacientes acompanhamentos por 10 anos após início da terapia antitireoidiana e identificaram que 20 (35%) pacientes em TMZ apresentaram remissão duradoura contra 20 (50%) em PTU, 9 (45%) em TMZ não alcançaram remissão contra 17 (42,5%) em PTU e 4 (20%) trocaram para outro tratamento (cirurgia ou radioiodo) em TMZ contra 3 (7,5%) em PTU.

Apesar de uma tendência de PTU ser mais efetivo que TMZ como reportado por Sato et al. (20) e Marques et al. (19), os autores não estimaram ou não identificaram diferença com significância estatística entre os tratamentos para remissão, respectivamente. Considerando todos os estudos que avaliaram remissão, a heterogeneidade de participantes e abordagens terapêuticas, bem como o reduzido poder estatístico dos estudos, não é possível afirmar que uma terapia seja superior a outra em termos de remissão do hipertireoidismo.

Recaída

Como relatado no tópico sobre remissão da doença, a definição de remissão variou entre os estudos ou não foi reportada. Recaída é um desfecho relacionado, uma vez que só pode ser identificada entre os pacientes que alcançaram remissão. Assim, é esperada heterogeneidade entre os resultados devido a diferença de definição adotada para remissão.

Somnuk et al. 2007 (18), Wasniewska et al. 2012 (13), Ohye et al. 2014 (17) e Marques et al. 2018 (19) reportaram recaída da doença, sendo identificada variação de 0% a 100% para TMZ e 3% a 30% para PTU. Sem DAT apresentou 0% de remissão (Tabela 2). Similarmente ao identificado para remissão, apesar de uma tendência de PTU ser

mais efetivo que TMZ nenhum estudo identificou diferença com significância estatística entre os tratamentos para recaída. Considerando todos os estudos que avaliaram recaída, a heterogeneidade de participantes e abordagens terapêuticas, bem como o reduzido poder estatístico dos estudos, não é possível afirmar que uma terapia seja superior a outra em termos de recaída do hipertireoidismo.

Eventos adversos

Os estudos observacionais de Rivkees & Szarfman 2010 (14), Sato et al. 2011 (20) e Ohye et al. 2014 (17) e a revisão sistemática de Yu et al. 2020 (12) reportaram desfechos relacionados a eventos adversos. No entanto, destaca-se que ao passo que Rivkees & Szarfman analisaram reportes únicos de eventos adversos, os demais estudos avaliaram pacientes com ao menos um evento adverso.

Rivkees & Szarfman (14) identificaram que entre todos os reportes de lesão hepática leve ou grave, PTU foi responsável por proporção maior que TMZ, independente da gravidade (Tabela 2). Entre os eventos mais correlacionados (frequência 32,7 a 96 vezes maior que o esperado) com PTU se destacam as vasculites, glomerulonefrites, vasculite leucocitoclástica, anticorpo antinuclear positivo, goiter, anticorpo anti-netrófilo citoplasmático positivo, aumento de T3, Transplante hepático, purpura Henoch-Schonlein e Doença de Basedow. Entre os eventos mais correlacionados (frequência 3,1 a 15,9 vezes maior que o esperado) com TMZ se destacam a artralgia, o hipotireoidismo, leucopenia, proteinúria, necrólise tóxica epidermal, fenômeno de Raynaud e desordem de colágeno.

Adicionalmente à frequência de pacientes com ao menos um evento adverso reportada na Tabela 2, Ohye et al. (17) reportaram que nenhum paciente em TMZ ou PTU apresentou evento adverso fatal, porém as incidências de disfunção hepática, neutropenia e positividade ANCA foram significativamente maior entre os pacientes tratados com PTU do que entre os pacientes tratados com TMZ ($p < 0,01$). Sato et al. (20), similarmente, identificaram que nenhum paciente apresentou evento adverso grave como agranulocitose, insuficiência hepática grave, nefrite ou vasculite em TMZ ou PTU. Entretanto, os autores identificaram que a incidência de eventos adversos leves no grupo PTU alta dose ($\geq 7,5$ mg/kg/dia) (44,4%) foi significativamente maior do que no grupo TMZ baixa dose ($< 0,75$ mg/kg/dia) (20,6%, $p < 0,05$) e PTU baixa dose ($< 7,5$ mg/kg/dia) (8,3%, $p < 0,01$). Analogamente, a incidência de disfunção hepática no grupo PTU (independente da dose) (18,8%) foi significativamente maior que no grupo TMZ (6,3%, $p < 0,05$), bem como a mudança de tratamento devido a eventos adversos (PTU, 27,5% vs TMZ, 9,4%, $p < 0,01$).

Yu et al. (12) identificaram quatro estudos, sendo que dois foram incluídos neste PTC (Sato et al. (20) e Ohye et al. (17)) e os dois estudos não incluídos, apesar de recuperados na busca, foram excluídos por um se tratar de resumo de congresso e o outro por comparar carbimazol com PTU. Carbimazol, sem registro na Anvisa, é um pró-fármaco de tiamazol, ou seja, uma vez metabolizado é convertido à forma ativa, tiamazol. Estes aspectos, associados ao fato de a revisão conduzida por Yu et al. (12) apresentar qualidade criticamente baixa, destacam a baixa confiança na similaridade de segurança entre TMZ/CBZ e PTU relatada nesse estudo.

Apesar do diferente perfil de segurança, a frequência de eventos é similar entre os grupos ou um pouco maior para PTU (diferença sem significância estatística). Entretanto, essa similaridade de eventos pode mascarar a diferença de eventos mais graves para PTU comparado a TMZ identificada por Sato et al. (20), Ohye et al. (17) e Rivkees & Szarfman (14), corroborando recomendações de sociedades médicas em priorizar TMZ para crianças e adolescentes devido ao risco maior de hepatotoxicidade.

Tabela 2. Síntese dos resultados da revisão sistemática e dos estudos observacionais incluídos no PTC.

Estudo	Comparação	Remissão	Recaída	Eventos adversos
Yu et al. 2020 (12) (revisão sistemática)	TMZ/CBZ vs PTU	Não reportado	Não reportado	Pacientes: 269 de 1253 (22%) vs 79 de 376 (21%) / OR (IC 95%): 1,08 (0,81; 1,45)
Marques et al. 2018 (19) (coorte retrospectiva)	TMZ vs PTU	5 de 43 (12%) vs 14 de 33 (42%), diferença não significativa	20 de 43 (47%) vs 10 de 33 (30%), diferença não significativa	Não reportado
Ohye et al. 2014 (17) (coorte retrospectiva)	TMZ vs PTU	260 de 1124 (23%) vs 74 de 292 (25%), presença de diferença estatística não estimada	216 de 1124 (19%) vs 31 de 292 (11%), presença de diferença estatística não estimada	Pacientes: 241 de 1124 (21%) vs 55 de 292 (19%), presença de diferença estatística não estimada
Wasniewska et al. 2012 (13) (coorte prospectiva)	TMZ vs Sem DAT	4 de 4 (100%) vs 10 de 10 (100%)	0 de 4 (0%) vs 0 de 10 (0%)	Não reportado
Sato et al. 2011 (20) (coorte retrospectiva)	TMZ vs PTU	7 de 64 (35%) vs 20 de 69 (50%), diferença não significativa	Não reportado	Pacientes: 16 de 64 (25%) vs 22 de 69 (32%), diferença não significativa
Rivkees & Szarfman 2010 (14) (coorte retrospectiva)	TMZ vs PTU	Não reportado	Não reportado	Eventos de lesão hepática leve: 1 (0,02%) vs 4 (0,08%); Eventos de lesão hepática grave: 0 (0%) vs 23 (0,86%) a.

Somnuk et al. 2007 (18) (coorte retrospectiva)	TMZ vs PTU	Não reportado vs 6 de 30 (19%)	2 de 2 (100%) vs 1 de 30 (3%)	Não reportado
---	------------	-----------------------------------	----------------------------------	---------------

Legenda: CBZ = carbimazol, DAT = Drogas antitireoidianas, IC = Intervalo de confiança, OR = Odds ratio, PTU = propiltiouracila, TMZ = tiamazol, a – Os números se referem a eventos únicos reportados e não a pacientes, enquanto os percentuais se referem a proporção do evento causado por TMZ e PTU em relação a todos os eventos reportados ao U.S. FDA para todos os medicamentos possíveis associados a esse evento.

Limitações gerais das evidências

Apesar de o PTC prever a inclusão de ensaios clínicos randomizados, não foi possível incluir nenhum, uma vez que mesmo os estudos citados na bula de tiamazol não foram contemplados pelos critérios de inclusão. Tratam-se de três estudos, um ensaio clínico randomizado que inclui indivíduos com ao menos 17 anos e sem análise de subgrupo para adolescentes (23), uma revisão não sistemática que sugere a preferência por tiamazol a crianças e adolescentes tendo em vista relatos e alertas do U.S.FDA sobre eventos hepatotóxicos (24) e um estudo não controlado que avalia tiamazol como terapia adjuvante ao radioiodo para redução do volume do bócio multinodular (25). Ao passo que a falta de ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais de baixo risco de viés reduz a certeza da tomada de decisão, é de conhecimento comum que medicamentos como tiamazol, utilizados por décadas, são improváveis de serem alvos de novos estudos, enquanto a experiência clínica é o principal aspecto que fundamenta o uso destes medicamentos.

Essa ponderação não reduz a limitação da evidência, predominante de grave ou crítico risco de viés e muito baixa qualidade geral da evidência, uma vez que adicionalmente às limitações metodológicas são estudos heterogêneos e de reduzido poder estatístico. Uma alternativa razoável para superar o baixo poder estatístico dos estudos seria o desenvolvimento de meta-análises, entretanto a alta heterogeneidade das intervenções (p.ex. dose/titulação, duração, cointervenções, adesão), desfechos (tempo após descontinuação da terapia antitireoidiana para considerar remissão ou recaída, métodos para análise sanguínea) e diferenças dos estudos não justificam a realização de meta-análises. A qualidade de reporte é outra limitação dos estudos, já que uma potencial similaridade da população não pode ser avaliada apropriadamente sem o reporte adequado pela maioria dos estudos de idade no diagnóstico, idade no início do tratamento, positividade para TRAb, proporção de cointervenções em cada grupo, sexo, entre outras.

Avaliação da qualidade da evidência

Com o objetivo de avaliar a qualidade ou confiança na evidência analisada, foi aplicada a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (11), em que foram consideradas as características metodológicas e os resultados provenientes dos estudos incluídos para avaliação da qualidade dos desfechos: remissão;

recaída; e pacientes com ao menos um evento adverso (**Quadro 7**). Dessa forma, a pergunta definida foi: **Deve-se usar tiamazol vs. propiltiouracila para hipertireoidismo em crianças e adolescentes?**

Tanto a revisão sistemática (Yu et al. 2020 (12)), quanto os estudos conduzidos por Wasniewska et al. (13) e Rivkees & Szarfman (14) não foram considerados nessa avaliação. No primeiro caso, pois o GRADE destina-se à avaliação da qualidade geral da evidência que fundamenta a decisão, ou seja, os estudos primários considerados nas revisões sistemáticas; no segundo caso, pois o estudo comparou TMZ com ausência de drogas antitireoidianas; o terceiro estudo foi desconsiderado, pois não avaliou pacientes apresentando ao menos um evento adverso e sim o número de eventos únicos associados aos medicamentos, em que não é possível saber o total de indivíduos utilizando os medicamentos.

Tendo isso em mente, a confiança foi muito baixa para os três desfechos, uma vez que: a. Os estudos apresentaram grave ou crítico risco de viés devido à ausência de ajuste para variáveis confusão, seleção dos participantes baseada em achados pós-intervenção que podem ser influenciados pela intervenção, classificação da intervenção uma vez que a maioria dos estudos é retrospectivo; b. Apesar de similaridade entre os tratamentos ter sido identificada para todos os estudos, foi observada diferentes posologias, cointervenções, definições do desfecho, duração de tratamento e características dos participantes; c. Todos os estudos apresentam baixo poder estatístico e mesmo aqueles que realizaram uma análise de significância estatística não identificaram diferença entre os tratamentos para esse desfecho.

Apesar disso, para segurança, foi identificado que mesmo com reduzido poder estatístico, foi identificada diferença com significância estatística favorecendo TMZ para hepatotoxicidade na comparação com PTU.

Dessa forma, a similaridade de efetividade entre TMZ e PTU identificada pelas frequências de remissão e recaída da doença, associada à evidência de maior risco de hepatotoxicidade para PTU, favorece a escolha de TMZ para tratamento de hipertireoidismo em crianças e adolescentes (confiança: muito baixa).

Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE para tiamazol comparado a propiltiouracila para hipertireoidismo em crianças e adolescentes.

Avaliação da qualidade						Sumário de Resultados	
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Confiança geral da evidência	Impacto

Remissão

1657 (4 estudos observacionais)	muito grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	<p>A frequência de remissão nos grupos TMZ e PTU variou de, respectivamente, 12% a 100% e 18,8% a 50%.</p> <p>Apesar de uma tendência de PTU ser mais efetivo que TMZ como reportado por Sato et al. e Marques et al., os autores não estimaram ou não identificaram diferença com significância estatística entre os tratamentos para remissão, respectivamente. Considerando todos os estudos que avaliaram remissão, a heterogeneidade de participantes e abordagens terapêuticas, bem como o reduzido poder estatístico dos estudos, não é possível afirmar que uma terapia seja superior a outra em termos de remissão do hipertireoidismo.</p>
------------------------------------	--------------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------	---------------------	--

Recaída

1524 (3 estudos observacionais)	muito grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	<p>Identificada variação de 0% a 100% para TMZ e 3% a 30% para PTU.</p> <p>Apesar de uma tendência de PTU ser mais efetivo que TMZ nenhum estudo identificou diferença com significância estatística entre os tratamentos para recaída. Considerando todos os estudos que avaliaram recaída, a heterogeneidade de participantes e abordagens terapêuticas, bem como o reduzido poder estatístico dos estudos, não é possível afirmar que uma terapia seja superior a outra em termos de recaída do hipertireoidismo.</p>
------------------------------------	--------------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------	---------------------	--

Pacientes com ao menos um evento adverso

1549 (2 estudos observacionais)	muito grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^d	gradiente de dose-resposta	⊕○○○ MUITO BAIXA	<p>Apesar do diferente perfil de segurança, a frequência de eventos é similar entre os grupos ou um pouco maior para PTU (diferença sem significância estatística). Entretanto, essa similaridade de eventos pode mascarar a diferença de eventos mais graves para PTU comparado a TMZ, principalmente relacionados a hepatotoxicidade.</p> <p>Além disso, gradiente dose-resposta foi observado por Sato et al. que identificaram incidência de eventos adversos leves no grupo PTU alta dose (≥7,5 mg/kg/dia) (44,4%) significativamente maior do que no grupo TMZ baixa dose (< 0,75 mg/kg/dia) (20,6%, p < 0,05) e PTU baixa dose (< 7,5 mg/kg/dia) (8,3%, p < 0,01).</p>
------------------------------------	--------------------------	--------------------	-----------	--------------------	----------------------------	---------------------	---

TMZ: tiamazol, PTU: propiltiouracila.

Explicações

- Os estudos apresentaram grave ou crítico risco de viés devido à ausência de ajuste para variáveis confusão, seleção dos participantes baseada em achados pós-intervenção que podem ser influenciados pela intervenção, classificação da intervenção uma vez que a maioria dos estudos é retrospectivo.
- Apesar de similaridade entre os tratamentos ter sido identificada para todos os estudos, foi observada diferentes posologias, cointervenções, definições do desfecho, duração de tratamento e características dos participantes.
- Todos os estudos apresentam baixo poder estatístico e mesmo aqueles que realizaram uma análise de significância estatística não identificaram diferença entre os tratamentos para esse desfecho.
- Mesmo com reduzido poder estatístico, foi identificada diferença com significância estatística favorecendo TMZ para hepatotoxicidade na comparação com PTU.



Considerações finais da evidência clínica

Os estudos sugerem que não há diferença estatisticamente significativa para efetividade entre tiamazol e propiltiouracila, seja na avaliação de remissão ou recaída do hipertireoidismo. Por outro lado, a maioria dos estudos sugere maior segurança de tiamazol na comparação com propiltiouracila, principalmente para eventos hepatotóxicos.

O risco de viés dos estudos é grave ou crítico, tendo em vista ausência de ajuste para variáveis de confusão, seleção dos participantes baseada em achados pós-intervenção que podem ser influenciados pela intervenção, classificação da intervenção uma vez que a maioria dos estudos é retrospectivo. Aliado a isso, a qualidade geral da evidência que considera adicionalmente a heterogeneidade ou inconsistência dos estudos e imprecisão foi muito baixa independente do desfecho, uma vez que diferentes posologias, co-intervenções, definições do desfecho, duração de tratamento e características dos participantes foram avaliadas, bem como reduzido poder estatístico dos estudos foi identificado.

Dessa forma, até que evidência mais robusta seja desenvolvida, o conjunto de evidência atual sugere maior benefício no uso de tiamazol comparado a propiltiouracila para crianças e adolescentes com hipertireoidismo.

REFERÊNCIAS

1. Rabon S, Burton AM, White PC. Graves' disease in children: long-term outcomes of medical therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2016 Oct;85(4):632–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cen.13099>
2. Weetman A, McGregor A. Autoimmune Thyroid Disease: Further Developments in Our Understanding*. *Endocr Rev* [Internet]. 1994 Dec;15(6):788–830. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article-lookup/doi/10.1210/edrv-15-6-788>
3. Lavard L, Ranløv I, Perrild H, Andersen O, Jacobsen BB. Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark, 1982–1988. A nationwide study. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 1994 Jun;130(6):565–8. Available from: https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/130/6/eje_130_6_005.xml
4. Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2010 Mar;72(3):358–63. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2265.2009.03717.x>
5. Glaser NS, Styne DM. Predicting the Likelihood of Remission in Children With Graves' Disease: A Prospective, Multicenter Study. *Pediatrics* [Internet]. 2008 Mar 1;121(3):e481–8. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2007-1535>
6. Maia AL, Scheffel RS, Meyer ELS, Mazeto GMFS, Carvalho GA de, Graf H, et al. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2013 Apr;57(3):205–32. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302013000300006&lng=pt&tIng=pt
7. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* [Internet]. 2016 Oct;26(10):1343–421. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2016.0229>
8. Anvisa. Consultas Medicamentos: Propiltiouracila [Internet]. [cited 2020 Dec 22]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000147479915/?substancia=7815>
9. Anvisa. Consultas Medicamentos: Tiamazol [Internet]. [cited 2020 Dec 22]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351002069200451/?substancia=8888>
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em SD de AF e IE. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - 2020 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 219 p. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf
11. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. 2004 Jun 19;328(7454):1490–0. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.328.7454.1490>
12. Yu W, Wu N, Li L, Wang J, OuYang H, Shen H. SIDE EFFECTS OF PTU AND MMI IN THE TREATMENT OF HYPERTHYROIDISM: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *Endocr Pract* [Internet]. 2020 Feb;26(2):207–17. Available from: <http://journals.aace.com/doi/10.4158/EP-2019-0221>
13. Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, Lombardo F, Aversa T, Mussa A, et al. Outcomes of Children with Hashitoxicosis. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2012;77(1):36–40. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/334640>
14. Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar Hepatotoxicity Profiles of Propylthiouracil and Methimazole in Children. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 Jul 1;95(7):3260–7. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/95/7/3260/2596315>
15. Liu L, Lu H, Liu Y, Liu C, Xun C. Predicting relapse of Graves' disease following treatment with antithyroid drugs. *Exp Ther Med* [Internet]. 2016 Apr;11(4):1453–8. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2016.3058>
16. Wiersinga WM. Graves' Disease: Can It Be Cured? *Endocrinol Metab* [Internet]. 2019;34(1):29. Available from:

<http://e-enm.org/journal/view.php?doi=10.3803/EnM.2019.34.1.29>

17. Ohye H, Minagawa A, Noh JY, Mukasa K, Kunii Y, Watanabe N, et al. Antithyroid Drug Treatment for Graves' Disease in Children: A Long-Term Retrospective Study at a Single Institution. *Thyroid* [Internet]. 2014 Feb;24(2):200–7. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2012.0612>
18. Somnuk P, Pusuwan P, Likitmaskul S, Santiprabhob J, Sawathiparnich P. Treatment outcome of Graves' disease in Thai children. *Med Assoc Thai*. 2007;90(9):1815–20.
19. Marques O, Antunes A, Oliveira MJ. Treatment of Graves' disease in children: The Portuguese experience. *Endocrinol Diabetes y Nutr* [Internet]. 2018 Mar;65(3):143–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2530016417302987>
20. Sato H, Minagawa M, Sasaki N, Sugihara S, Kazukawa I, Minamitani K, et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in the management of children and adolescents with Graves' disease: efficacy and adverse reactions during initial treatment and long-term outcome. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Jan 1;24(5–6). Available from: <https://www.degruyter.com/doi/10.1515/jpem.2011.194>
21. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 Sep 21;j4008. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j4008>
22. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct;355:i4919.
23. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A, Hamada N. Comparison of Methimazole and Propylthiouracil in Patients with Hyperthyroidism Caused by Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 Jun 1;92(6):2157–62. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/92/6/2157/2597562>
24. Beck-Peccoz P, Persani L, LaFranchi S. Safety of medications and hormones used in the treatment of pediatric thyroid disorders. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004;2 Suppl(1):124–33.
25. Albino CC, Graf H, Sampaio AP, Vigário A, Paz-Filho GJ. Thiamazole as an adjuvant to radioiodine for volume reduction of multinodular goiter. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2008 Dec 3;17(12):1781–6. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/13543780802501325>
26. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
27. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
28. BRASIL. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
29. Meyer-Geßner M, Benker G, Lederbogen S, Olbricht T, Reinwein D. Antithyroid drug — induced agranulocytosis: Clinical experience with ten patients treated at one institution and review of the literature. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 1994 Jan 18;17(1):29–36. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF03344959>
30. DATASUS - Departamento de Informática do SUS. Informações de saúde (TABNET) [Internet]. [cited 2015 Jan 1]. Available from: <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet>
31. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Datasus. 2017. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
32. Neuberger EE, Carlson JJ, Veenstra DL. Cost-Effectiveness of Cannabidiol Adjunct Therapy versus Usual Care for the Treatment of Seizures in Lennox-Gastaut Syndrome. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2020 Nov 26;38(11):1237–45. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-020-00945-z>
33. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. *Value Health*. 2012 Sep;15(6):843–50.



34. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration Methods Used in Cancer Simulation Models and Suggested Reporting Guidelines. *Pharmacoeconomics*. 2009 Jul;27(7):533–45.
35. Stinnett AA, Mullahy J. Net Health Benefits. *Med Decis Mak* [Internet]. 1998 Apr 25;18(2_suppl):S68–80. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X98018002S09>
36. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população [Internet]. 2021. Available from: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>
37. DATASUS/ TABNET. ANS TabNet - Informações em Saúde Suplementar: Taxa de cobertura dos planos de saúde [Internet]. 2021. Available from: http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_tx.def
38. Sandrini R, França SN, Lacerda L de, Graf H. Tratamento do hipertireoidismo na infância e adolescência. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2001 Feb;45(1):32–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302001000100006&lng=pt&tlng=pt
39. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T₄, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2002 Feb;87(2):489–99. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.87.2.8182>

Análise de Custo-Efetividade

Tiamazol para o tratamento de hipertireoidismo em crianças e adolescentes



1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da tiamazol para o tratamento do hipertireoidismo em crianças e adolescentes, demandada pela Secretaria de Atenção Especializada à Saúde do Ministério da Saúde (SAES/MS). A presente análise econômica foi elaborada pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a relação de custo-efetividade do tiamazol para o tratamento do hipertireoidismo em crianças e adolescentes, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Essa análise tem por objetivo analisar a relação de custo-efetividade incremental do uso de tiamazol comparado a propiltiouracila para crianças e adolescentes com hipertireoidismo na perspectiva do SUS. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (26). Foi desenvolvido um modelo de árvore de decisão usando Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). Com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, os principais aspectos são sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report* (27) (Quadro 8).

Quadro 8. Características do modelo de análise de custo-efetividade e custo-utilidade (caso-base).

Título	Análise de custo-efetividade acoplada à análise de impacto orçamentário de tiamazol para crianças e adolescentes com hipertireoidismo
População-alvo	Crianças e adolescentes com hipertireoidismo
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparação	Tiamazol versus propiltiouracila
Horizonte temporal	1 ano para análise de custo-efetividade e 5 anos para análise de impacto orçamentário
Taxa de desconto	Não aplicável para árvores de decisão de 1 ano e análises de impacto orçamentário
Medidas de efetividade	EAM evitado; Impacto orçamentário (custos de aquisição); Impacto orçamentário (custos de aquisição+eventos);
Estimativas de efetividade	Sato 2011 e Ohye 2014 (17,20)
Estimativa de custos	Custos diretos médicos
Moeda	BRL, R\$
Modelo escolhido	Modelo de árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Probabilística multidirecional (PSA) e Determinística multidirecional (OWSA)

Fonte: Elaboração própria.

4. MÉTODOS

População

O modelo considerou uma coorte hipotética de crianças e adolescentes com hipertireoidismo. A idade média foi de 15 anos, uma vez que essa foi a idade média dos participantes incluídos nos estudos clínicos utilizados para povoar o modelo.

Intervenção e comparadores

Tiamazol e propiltiouracila em baixa (0,4 mg/mg/dia e 4 mg/kg/dia) e alta (0,8 mg/kg/dia e 8 mg/kg/dia) doses.

Desfechos – medidas de efetividade

A eficiência de tiamazol comparado a propiltiouracila foi estimada com a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) em termos de eventos adversos a medicamentos evitados.

Modelo escolhido

Um modelo de árvore de decisão foi escolhido, uma vez que a evidência atual e experiência sugerem que não há diferença de eficácia ou efetividade entre tiamazol e propiltiouracila, mas que tiamazol pode ser mais seguro que o comparador. Além disso, estima-se que os eventos de segurança ocorrem nos primeiros 3 meses de tratamento. Assim, o desfecho intermediário considerado foi a segurança do tratamento, mais especificamente número de pacientes com ao menos um evento adverso ao final de um ano.

Horizonte temporal

Tendo em vista a característica aguda dos eventos adversos, a análise é de 1 ano.

Efetividade/Segurança

Os efeitos considerados correspondem às probabilidades de transição para o estado com ou sem evento adverso.

Tabela 5. Probabilidades de transição.

Efetividade/Segurança	Tiamazol	Propiltiouracila	Fonte
Pacientes com eventos adversos	241 de 1124 (21,4%)	55 de 292 (18,8%)	Ohye 2014 (17)
	16 de 64 (25,0%)	22 de 69 (31,9%)	Sato 2011 (20)
	257 de 1188 (21,6%)	77 de 361 (21,3%)	Ohye 2014 e Sato 2011 (17,20)

Fonte: Elaboração própria.

Custeio

Foram considerados custos para aquisição de tiamazol e propiltiouracila, bem como custos para tratamento de lesões hepáticas graves. Custo com os medicamentos é ajustado pelo peso para uma coorte com idade média de 15 anos,

considerando percentil 50 de acordo com as curvas de crescimento preconizadas pela Organização Mundial de Saúde. Custos de diagnóstico do hipertireoidismo não foram considerados, uma vez que não diferem entre os comparadores.

Tabela 6. Custeio.

Parâmetro	Tiamazol	Propiltiouracila	Fonte
<u>Preços e custos</u>			
Medicamento	R\$ 0,20 (cp 5 mg) R\$ 0,41 (cp 10 mg)	R\$ 0,60 (cp 100 mg)	BPS – Compras estatais (28)
Peso médio de um indivíduo de 15 anos ^a		54,7 kg	Ohye 2014 (17) e OMS
Baixa dose	0,4 mg/kg/dia	4 mg/kg/dia	Ohye 2014 e Sato 2011 (17,20)
Alta dose	0,8 mg/kg/dia	8 mg/kg/dia	Ohye 2014 e Sato 2011 (17,20)
Custo mensal (baixa dose)	R\$ 24,00 (cp 5 mg) R\$ 24,60 (cp 10 mg)	R\$ 36,00	Cálculos
Custo anual (alta dose)	R\$ 288,00 (cp 5 mg) R\$ 295,20 (cp 10 mg)	R\$ 432,00	Cálculos
<u>Probabilidade</u>			
Agranulocitose	0,18%	0%	Meyer-Gessner (29)
Lesão hepática grave	0%	0,86%	Rivkees & Szarfman 2010 (14)
<u>Utilização de recursos para manejo de agranulocitose</u>			
	<u>Proporção</u>	<u>Custos</u>	
Hospitalização	50%	R\$ 1636,60	TabNet (30)
<u>Utilização de recursos para manejo de lesão hepática grave</u>			
	<u>Proporção</u>	<u>Custos</u>	
02.06.03.001-0 - tomografia computadorizada de abdômen superior	70%	R\$ 138,63	SIGTAP (31)
03.06.02.014-9 - transfusão de unidade de sangue total/03.06.02.007-6 - transfusão de concentrado de plaquetas/03.06.02.008-4 - transfusão de crioprecipitado	40%	R\$ 8,39	SIGTAP (31)
03.01.06.002-9 - atendimento de urgência c/ observação até 24 horas em atenção especializada	95%	R\$ 12,47	SIGTAP (31)
Hospitalização	90%	R\$ 1636,60	TabNet (30)
08.02.01.015-6 - diária de unidade de terapia intensiva em pediatria (UTI II) – 5 diárias	60%	R\$ 2393,60	SIGTAP (31)
02.02.01.065-1 - dosagem de transaminase glutâmico-piruvica (TGP)	95%	R\$ 2,01	SIGTAP (31)
02.02.01.064-3 - dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO)	95%	R\$ 2,01	SIGTAP (31)
02.02.01.046-5 - dosagem de gama-glutamil-transferase (GAMA GT)	95%	R\$ 3,51	SIGTAP (31)

02.02.01.020-1 - dosagem de bilirrubina total e frações	95%	R\$ 2,01	SIGTAP (31)
05.05.02.005-0 - transplante de fígado (órgão de doador falecido)/05.05.02.006-8 - transplante de fígado (órgão de doador vivo)	4%	R\$ 68838,89	SIGTAP (31)

Fonte: Elaboração própria.

a – Como uma análise econômica considerada parâmetros médios de uma coorte e os resultados são expressos por indivíduo, foi considerado a idade média da população com hipertireoidismo. Em análise de impacto orçamentário, em que o n é a população elegível (milhares), o cálculo de dose considera a população elegível para cada idade e respectivo peso.

Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística (PSA, *probabilistic sensitivity analysis*), análises de sensibilidade determinísticas unidirecionais do tipo univariada (cenários) e multivariada (representação de gráfico de Tornado). O modelo matemático e macro utilizados para elaboração da análise multivariada com representação de gráfico de Tornado é uma adaptação de modelo Microsoft Office Excel gentilmente fornecido por Neuberger et al. (32).

Para a análise de sensibilidade probabilística multidirecional foram executadas 2000 simulações em que todos os parâmetros variaram, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura. Foram consideradas as seguintes funções para representar comportamento das variáveis: Distribuição beta para probabilidades de transição relacionadas à segurança e proporção de utilização de recursos em saúde e distribuição gama para custos e dose média. Parâmetros quando oriundos da SIGTAP não foram variados na análise de sensibilidade.

As mesmas variáveis incluídas em PSA foram também consideradas em análise de sensibilidade determinística multivariada com variação de $\pm 10\%$ para valores de entrada, percentual que pode ser otimizado. Para análises de sensibilidade determinísticas univariada (cenários) foram considerados os parâmetros representados no **Quadro 9**. Entretanto, para manter a objetividade deste relato, são apresentados resultados do caso-base e de uma análise de cenário alternativo (sublinhado). Demais resultados estão disponíveis mediante consulta ao modelo ou pesquisador.

Quadro 9. Parâmetros e cenários alternativos possíveis de serem variados em análise de sensibilidade determinística univariada.

Parâmetro	Caso-base (análise principal)	Cenários alternativos
Preço do tiamazol	<u>R\$ 0,20</u>	R\$ 0,19 R\$ 0,25
Preço da propiltiouracila	<u>R\$ 0,60</u>	R\$ 0,49 R\$ 0,82
Esquema de dose	<u>Baixa dose</u>	Alta dose
Considerar aproveitamento de fração de comprimido	<u>Sim</u>	Não
Fonte de probabilidade de evento adverso	<u>Sato 2011</u>	Ohye 2014 <u>Sato 2011 e Ohye 2014</u>

Fonte: Elaboração própria.

Resultados referente às premissas sublinhadas são apresentados.

Suposições de modelo

Como todo modelo econômico, foram necessárias assumir algumas suposições que podem representar limitações à análise. Em resumo:

- Considera-se que pacientes que iniciam um tratamento seguem com o mesmo tratamento ao longo da análise, não sendo possível a suposição de troca de tratamentos. Por esse motivo, também não são consideradas redução de custos com interrupção de tratamento;
- A probabilidade de evento adverso independe da idade ou esquema de dose (baixa ou alta), apesar de ser conhecida a maior relação de evento adverso com os esquemas de alta dose. Por esse motivo, o caso-base considera custos dos esquemas de baixa dose apenas.

Validação

Seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem (33,34), foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente, bem como validação externa do tipo dependente, a qual identifica se o modelo é capaz de reproduzir as informações utilizadas para a construção dele. A validação cruzada não foi possível, uma vez que não foram identificados modelos na literatura com pergunta semelhante.

5. RESULTADOS

Resultados determinísticos do caso-base

Levando em consideração os custos apresentados, bem como os efeitos clínicos decorrentes das diferentes tecnologias, os resultados da análise de custo-efetividade do caso-base (**Quadro 9**) do uso de tiamazol comparado a propiltiouracila encontram-se apresentados na **Tabela 7**.

O uso de tiamazol em relação ao tratamento padrão resultou em ganho de 0,07 de efetividade, ou seja, evento adverso evitado mediante redução de custo em um ano para um paciente (-R\$ 241). Assim, pode-se dizer que nesta análise tiamazol domina propiltiouracila, ou seja, tem o potencial de ser mais econômico e promover mais benefício (**Tabela 7**).

Tabela 7. Resultados determinísticos da análise de custo-efetividade.

Comparadores	Custos	EAM evitado	Custo por EAM evitado
Tiamazol	R\$ 325	0,75	432,96
Propiltiouracila	R\$ 566	0,68	830,77

Incremental	-R\$ 241	0,07
RCEI		DOMINANTE ^a

EAM: evento adverso a medicamento, RCEI: relação de custo-efetividade incremental.

a - É estabelecido que RCEI negativos para os quadrantes noroeste e sudeste não devem ser relatados, pois não têm interpretação significativa (35).

Resultados da análise de sensibilidade probabilística

Levando em consideração as incertezas dos valores inseridos no modelo, realizou-se a análise de sensibilidade probabilística. Na Figura 2 é representado o plano de custo-efetividade, mostrando incerteza, principalmente, no custo incremental, uma vez que as simulações situadas nos quadrantes superiores indicam que tiamazol pode apresentar maior custo que propiltiouracila, enquanto simulações situadas nos quadrantes inferiores indicam que tiamazol pode apresentar menor custo que propiltiouracila.

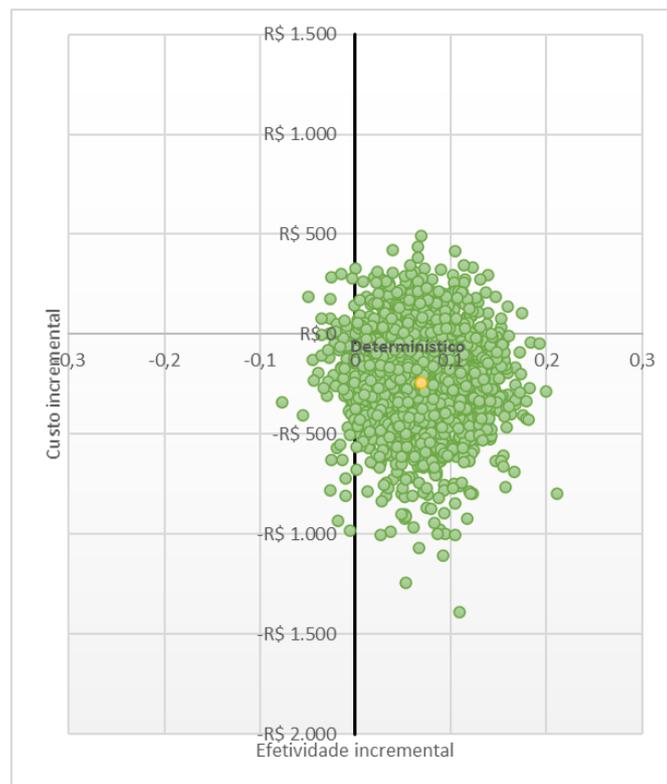


Figura 2. Plano de custo-efetividade incremental, considerando PSA.

A) Evento adverso evitado.

Resultados da análise de sensibilidade determinística multivariada

Levando em consideração as incertezas dos valores inseridos no modelo, os parâmetros que mais influenciaram na RCEI estão representados na Figura 3. As variáveis que mais influenciaram na RCEI foram as probabilidades de evento

adverso e preços de propiltiouracila e tiamazol. Entretanto, em qualquer um dos extremos foi identificado que tiamazol domina propiltiouracila.

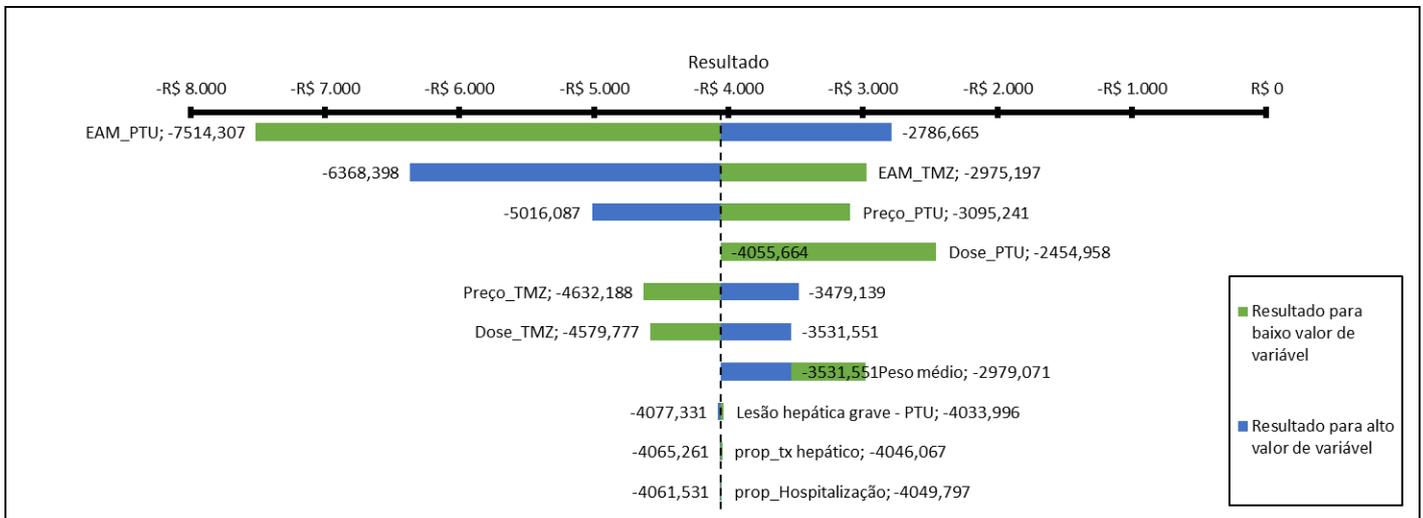


Figura 3. Análise de sensibilidade determinística multivariada da RCEI de eventos adversos evitados, considerando $\pm 10\%$ para parâmetros.

Resultados da análise de sensibilidade determinística univariada (cenários)

Ao considerar fonte alternativa de dados de probabilidade de evento adversos, observa-se que a probabilidade de evento adverso para tiamazol e propiltiouracila pode ser similar, mas ainda assim tiamazol é mais econômico que propiltiouracila (**Tabela 8**). Entretanto, é importante destacar que segundo autores dos estudos, e como apresentado no PTC deste relatório, a similaridade de probabilidade de eventos se deve principalmente a eventos leves, ao passo que ao considerar eventos graves tiamazol pode ser mais seguro que propiltiouracila, o que reforça a análise principal apresentada anteriormente.

Tabela 8. Resultados determinísticos da análise de custo-efetividade (cenário alternativo).

Comparadores	Custos	EAM evitado	Custo por EAM evitado
Tiamazol	R\$ 325	0,78	414,36
Propiltiouracila	R\$ 561	0,79	713,03
Incremental	-R\$ 236	0,00	

EAM: evento adverso a medicamento, RCEI: relação de custo-efetividade incremental.



Conclusões sobre análise de custo-efetividade

O uso de tiamazol parece resultar em benefício clínico aos pacientes, a depender da evidência considerada, mediante redução de gastos quando considerado parâmetros médios de segurança e custos. Dessa forma, tiamazol domina propiltiouracila. Quando considerada incerteza, há 4% a 54% de probabilidade de tiamazol ser menos seguro, mas 85% a 87% de probabilidade de apresentar menor custo que propiltiouracila.

Análise Impacto Orçamentário

Tiamazol para o tratamento de hipertireoidismo em crianças e adolescentes

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da tiamazol para o tratamento do hipertireoidismo em crianças e adolescentes, demandada pela Secretaria de Atenção Especializada à Saúde do Ministério da Saúde (SAES/MS). A presente análise de impacto orçamentário foi elaborada pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de estimar o impacto orçamentário da incorporação do tiamazol para o tratamento do hipertireoidismo em crianças e adolescentes, na perspectiva do Sistema Único de Saúde, a ser utilizado como alternativa a propiltiouracila.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Essa seção descreve a estimativa de impacto orçamentário da incorporação de tiamazol (comprimidos de 5 mg e 10 mg) como alternativa de tratamento de hipertireoidismo em crianças e adolescentes, com até 18 anos de idade no âmbito do SUS.

4. MÉTODOS

População

Na análise principal, por demanda aferida, foram considerados as crianças e adolescentes que utilizam recursos em saúde do SUS (SIGTAP) com CID E05. A população identificada foi mais baixa (da ordem de 30 pacientes ao ano) que a esperada considerando demanda epidemiológica, provavelmente porque a opção tiamazol, não disponível do SUS, possui preço baixo para aquisição pelo próprio paciente. Ainda assim, o número foi considerado muito baixo e, possivelmente inconsistente com a demanda real, de forma que se optou por apresentar resultados considerando a projeção dessa demanda aferida, bem como a demanda epidemiológica (da ordem de 600 pacientes ao ano). De acordo com o consenso brasileiro de tratamento do hipertireoidismo a farmacoterapia com drogas antitireoidianas corresponde ao tratamento inicial, exceto em caso de contraindicações (por exemplo, gestação, lactação) (6). Além disso, estima-se que cerca de 60% dos pacientes que fazem tratamento com drogas antitireoidianas não alcançam a remissão e, portanto, seguem para tratamentos alternativos (¹³¹I ou tireoidectomia) (6). Assim, foi considerado que de 40% dos indivíduos identificados na demanda aferida poderiam compor a população elegível para tiamazol e propiltiouracila. Ainda que potencialmente superestimada, a abordagem é intencionalmente conservadora no sentido de contemplar potencial demanda reprimida. No caso da demanda epidemiológica partiu-se da projeção de brasileiros com até 18 anos para os anos de 2022 em diante (36), população usuária exclusivamente do SUS (37), prevalência de hipertireoidismo nessa faixa etária de 0,02% (38) e incidência anual de hipertireoidismo cerca de 14,7 menor (39). A utilização de incidência nessa análise foi necessária uma vez que as drogas não são de uso contínuo e estima-se duração de uso de cerca de 1 ano. Assim, se a prevalência fosse erroneamente utilizada, os resultados poderiam ser substancialmente superestimados.

Com isso, espera-se que considerando a demanda aferida cerca de 20 pacientes por ano com o CID especificado e considerando demanda epidemiológica cerca de 250 pacientes por ano iniciem tratamento com os medicamentos antitireoidianos dispensados pelo SUS (**Tabela 9**).

Tabela 9. População estimada para análise de impacto orçamentário, considerando pacientes novos que iniciariam drogas antitireoidianas a partir de 2022.

	2022	2023	2024	2025	2026
Demanda aferida	29	29	29	29	29
Demanda epidemiológica	249	248	246	245	244

Fonte: Elaboração própria.

A taxa de difusão representa a proporção de pacientes que efetivamente teria acesso à tecnologia entre a população elegível. Uma vez que o demandante solicita incorporação de tiamazol como terapia alternativa e não substituta de propiltioracila para essa população, em nenhum cenário foi considerado que em cinco anos 100% da população elegível utilizaria tiamazol. Assim, estimou-se cenários de difusão rápida e lenta de tiamazol, alcançando 50% ou 90% da população elegível. Destaca-se que esses percentuais são aplicados à população elegível, portanto, não são utilizadas para afunilar a população considerando população excluída por contraindicações ou por utilizar alternativas de tratamento (¹³¹I ou tireoidectomia). A análise principal ou caso-base apresentado nesse relatório considera a difusão rápida com até 95% utilizando tiamazol (**Tabela 10**).

Tabela 10. Taxas de difusão adotadas na análise de impacto orçamentário para tiamazol.

	2022	2023	2024	2025	2026
Rápida - 90%	40%	80%	90%	90%	90%
Rápida - 50%	20%	40%	50%	50%	50%
Lenta - 90%	20%	40%	60%	80%	90%
Lenta - 50%	10%	20%	30%	40%	50%

Fonte: Elaboração própria.

Custeio

A análise principal considera estimativa conduzida na perspectiva do SUS, considerando apenas os custos diretos com a aquisição da tecnologia, em horizonte temporal de cinco anos (2022 a 2026). Em análise de cenários é possível considerar também custos com tratamento de eventos adversos. Uma vez que na análise de custo-efetividade não foram identificadas diferenças substanciais para a apresentação de 5 mg ou 10 mg de tiamazol, a análise principal considera apenas a apresentação de 5 mg com dose fixada em 0,4 mg/kg/dia, de acordo com a bula. A dose diária necessária para cada idade partiu das estimativas de peso por idade, de acordo com as curvas de crescimento preconizadas pela Organização Mundial de Saúde (**Tabela 11**). As informações relativas ao percentil 50 foram extraídas para cada idade até 18 anos. Os valores usados no modelo correspondem à média dos valores de peso entre meninas e meninos.

A dose diária necessária para cada idade foi calculada a partir dos pesos apresentados na **Tabela 11** e projetada para a dose anual necessária. A partir da estimativa da dose, estimou-se o número de comprimidos de 5 mg ao dia e ao ano. Uma vez que a dose em mg pode não corresponder a múltiplos de 5 mg, o modelo permite otimizar arrendamentos para múltiplos de 0,5 comprimido ao dia ou múltiplos de 1 comprimido.

Tabela 11. Número de comprimidos de tiamazol (5 mg) e propiltiouracila (100 mg) necessários ao dia e ao ano, de acordo com o percentil 50 das curvas de crescimento de peso por idade, considerando esquema de baixa ou alta dose e arredondamento para múltiplos de 1 comprimido para um indivíduo.

IDADE	Baixa dose TMZ		Baixa dose PTU		Alta dose TMZ		Alta dose PTU	
	Ao dia	Ao ano	Ao dia	Ao ano	Ao dia	Ao ano	Ao dia	Ao ano
0	1	365	1	365	1	365	1	365
1	1	365	1	365	2	730	1	365
2	1	365	1	365	2	730	1	365
3	2	730	1	365	3	1095	2	730
4	2	730	1	365	3	1095	2	730
5	2	730	1	365	3	1095	2	730
6	2	730	1	365	4	1460	2	730
7	2	730	1	365	4	1460	2	730
8	3	1095	2	730	5	1825	3	1095
9	3	1095	2	730	5	1825	3	1095
10	3	1095	2	730	6	2190	3	1095
11	3	1095	2	730	6	2190	3	1095
12	4	1460	2	730	7	2555	4	1460
13	4	1460	2	730	8	2920	4	1460
14	5	1825	3	1095	9	3285	5	1825
15	5	1825	3	1095	9	3285	5	1825
16	5	1825	3	1095	10	3650	5	1825
17	5	1825	3	1095	10	3650	5	1825
18	6	2190	3	1095	11	4015	6	2190

Fonte: Elaboração própria.

Ao considerar preços médios obtidos no banco de preços em saúde de R\$ 0,20 por comprimido de 5 mg de tiamazol e R\$ 0,60 por comprimido de 100 mg de propiltiouracila, os custos anuais médio para os tratamentos de baixa e alta dose são, respectivamente, R\$ 172 e R\$ 330 para tiamazol e R\$ 287 e R\$ 526 para propiltiouracila, por pessoa (tabelas por idade podem ser consultadas no modelo matemático).

Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas unidirecionais do tipo univariada (cenários) e multivariada (representação de gráfico de Tornado). O modelo matemático e macro utilizados para elaboração da análise multivariada com representação de gráfico de Tornado é uma adaptação de modelo Microsoft Office Excel gentilmente fornecido por Neuberger et al. (32).

As mesmas variáveis incluídas em PSA da avaliação econômica foram também consideradas em análise de sensibilidade determinística multivariada com variação de $\pm 10\%$ para valores de entrada – percentual que pode ser otimizado. Para análises de sensibilidade determinísticas univariada (cenários) foram considerados os parâmetros representados no **Quadro 10**. Entretanto, para manter a objetividade deste relato, são apresentados resultados apenas do caso-base (sublinhado). Demais resultados estão disponíveis mediante consulta ao modelo ou pesquisador.

Quadro 10. Parâmetros e cenários alternativos possíveis de serem variados em análise de sensibilidade determinística univariada da AIO.

Parâmetro	Caso-base (análise principal)	Cenários alternativos
Preço do tiamazol	<u>R\$ 0,20</u>	R\$ 0,19 R\$ 0,25
Preço da propiltiouracila	<u>R\$ 0,60</u>	R\$ 0,49 R\$ 0,82
Esquema de dose	<u>Baixa dose</u>	Alta dose
Considerar aproveitamento de fração de comprimido	<u>Sim</u>	Não
Custos	<u>Aquisição</u>	Aquisição+tratamento de eventos
Fonte de probabilidade de evento adverso	<u>Sato 2011</u>	Ohye 2014 Sato 2011 e Ohye 2014
Definição da população elegível	<u>Demanda aferida com suposição de que 40% das crianças e adolescentes com hipertireoidismo que utilizam o SUS corresponderiam a população-alvo</u>	Demanda epidemiológica 1 (0,02%); Demanda epidemiológica 2 (0,05%); Com ou sem a suposição de que apenas população atendida exclusivamente pelo SUS comporia a população elegível
Taxa de difusão de tiamazol	<u>Rápida – alcançando 90% da população elegível</u>	Rápido – alcançando 50% da população elegível Lento-90% Lento-50%

Fonte: Elaboração própria.

AIO: análise de impacto orçamentário. Resultados referente às premissas sublinhadas são apresentados.

Suposições de modelo

Como todo modelo econômico, foram necessárias assumir algumas suposições que podem representar limitações à análise. Em resumo:

- Considera-se que pacientes que iniciam um tratamento seguem com o mesmo tratamento ao longo da análise, não sendo possível a suposição de troca de tratamentos. Por esse motivo, também não são consideradas redução de custos com interrupção de tratamento.

Validação

Seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem (33,34), foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente, bem como validação externa do tipo dependente, a qual identifica se o modelo é capaz de reproduzir as informações utilizadas para a construção dele. A validação cruzada não foi possível, uma vez que não foram identificados modelos na literatura com pergunta semelhante.

5. RESULTADOS

Resultados determinísticos do caso-base

Corroborando achados da avaliação econômica, a incorporação de tiamazol para crianças e adolescentes com hipertireoidismo levaria a economia para o SUS, mesmo se considerada a análise principal que inclui apenas custos de aquisição. Ademais, como propiltiouracila possui única apresentação de comprimidos de 100 mg, os custos podem ser substancialmente maiores se apenas arredondamento de múltiplos de 1 comprimido forem considerados (por exemplo, dose diária de 142 mg exigirá 2 comprimidos e 58 mg de desperdício; ao passo que com tiamazol uma dose de 14,2 mg exigirá 3 comprimidos e 0,8 mg de desperdício). Assim, nas análises de AIO em que são consideradas as quantidades de comprimidos por indivíduo por idade, a economia com tiamazol fica ainda mais pronunciada.

*Considerando as suposições apresentadas no **Quadro 10** para o caso-base (demanda aferida), o impacto orçamentário da incorporação do tiamazol seria de -R\$ 2.112 em 2022 e -R\$ 20.588 ao longo de cinco anos (Fonte: Elaboração própria.*

). Ao considerar demanda epidemiológica, o impacto orçamentário da incorporação do tiamazol seria de -R\$ 503.355 em 2022 e -R\$ 4.852.151 ao longo dos cinco anos (**Tabela 13**). Resultados com outras premissas alternativas não são apresentados, mas a título de complemento, se uma taxa de difusão mais lenta fosse considerada, a economia seria menor nos primeiros anos; se esquemas de doses altas fossem considerados, a economia seria maior do que a apresentada; se aproveitamento de 0,5 comprimido fosse considerado, a economia seria menor do que a apresentada.

Tabela 12. Impacto orçamentário anual, considerando demanda aferida.

Considerando somente custos de aquisição

Cenário Atual	2022	2023	2024	2025	2026
Tiamazol	R\$ 0,00				
Propiltiouracila	R\$ 13.664				
TOTAL	R\$ 13.664				
Cenário Proposto	2022	2023	2024	2025	2026
Tiamazol	R\$ 3.354	R\$ 6.708	R\$ 7.547	R\$ 7.547	R\$ 7.547
Propiltiouracila	R\$ 8.198	R\$ 2.733	R\$ 1.366	R\$ 1.366	R\$ 1.366
TOTAL	R\$ 11.552	R\$ 9.441	R\$ 8.913	R\$ 8.913	R\$ 8.913
Diff [Proposto-Atual]	-R\$ 2.112	-R\$ 4.223	-R\$ 4.751	-R\$ 4.751	-R\$ 4.751

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 13. Impacto orçamentário anual, considerando demanda epidemiológica.

Considerando somente custos de aquisição

Cenário Atual	2022	2023	2024	2025	2026
Tiamazol	R\$ 0,00				
Propiltiouracila	R\$ 3.144.419	R\$ 3.127.948	R\$ 3.109.507	R\$ 3.092.464	R\$ 3.084.155
TOTAL	R\$ 3.144.419	R\$ 3.127.948	R\$ 3.109.507	R\$ 3.092.464	R\$ 3.084.155

Cenário Proposto	2022	2023	2024	2025	2026
Tiamazol	R\$ 754.412	R\$ 1.500.005	R\$ 1.677.576	R\$ 1.669.099	R\$ 1.664.397
Propiltiouracila	R\$ 1.886.651	R\$ 625.590	R\$ 310.951	R\$ 309.246	R\$ 308.415
TOTAL	R\$ 2.641.064	R\$ 2.125.594	R\$ 1.988.526	R\$ 1.978.345	R\$ 1.972.812
Diff [Proposto-Atual]	-R\$ 503.355	-R\$ 1.002.353	-R\$ 1.120.981	-R\$ 1.114.119	-R\$ 1.111.343

Fonte: Elaboração própria.

Resultados da análise de sensibilidade determinística multivariada

Levando em consideração as incertezas dos valores inseridos no modelo, os parâmetros que mais influenciaram no impacto orçamentário ao longo dos cinco anos estão representados nas Figuras abaixo. As variáveis que mais influenciaram no impacto orçamentário foram os preços e doses de propiltiouracila e tiamazol. Entretanto, em qualquer um dos extremos foi identificado que tiamazol promoveria economia da ordem de R\$ 15 a 26 mil (demanda aferida) e R\$ 3,6 a R\$ 6,0 milhões (demanda epidemiológica) ao longo de cinco anos.

Figura 4. Análise de sensibilidade determinística multivariada do impacto orçamentário no primeiro ano (demanda aferida), considerando $\pm 10\%$ para parâmetros.

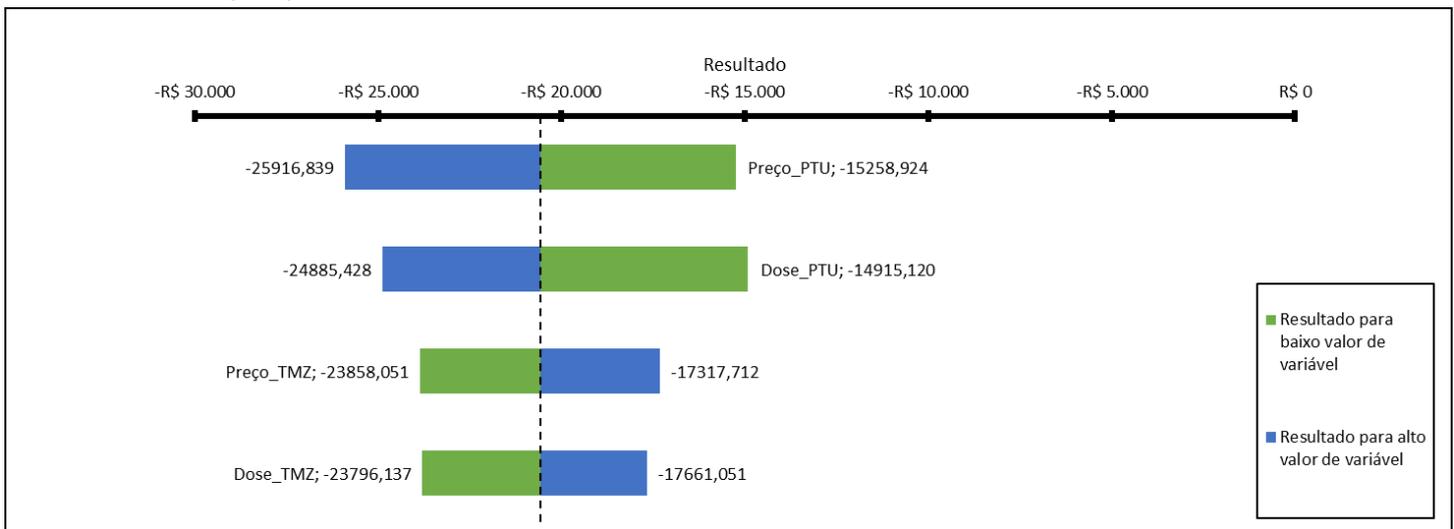
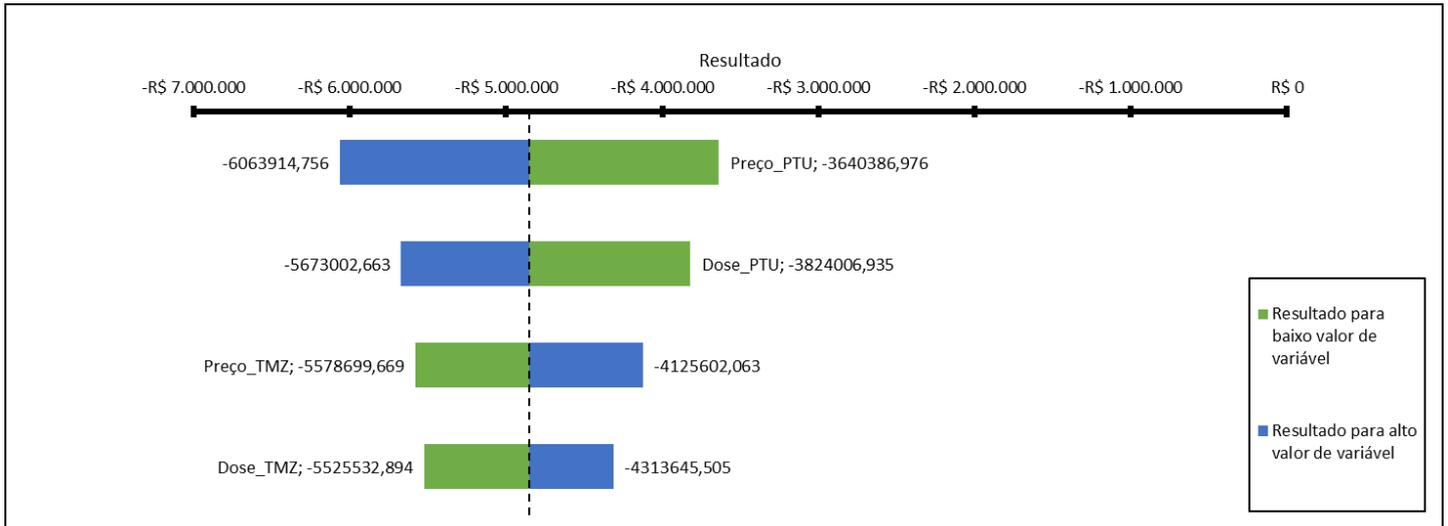


Figura 5. Análise de sensibilidade determinística multivariada do impacto orçamentário no primeiro ano (demanda epidemiológica), considerando $\pm 10\%$ para parâmetros.



Conclusões sobre análise de impacto orçamentário

Para uma população elegível considerando demanda aferida foram estimados cerca de 30 pacientes ao ano iniciando drogas antitireoidianas e nesse caso a economia foi da ordem de R\$ 21 mil ao longo de cinco anos; para uma população elegível considerando demanda epidemiológica foi estimado cerca de 250 pacientes ao ano iniciando drogas antitireoidianas e nesse caso a economia foi da ordem de R\$ 4,8 milhões ao longo de cinco anos.

REFERÊNCIAS

1. Rabon S, Burton AM, White PC. Graves' disease in children: long-term outcomes of medical therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2016 Oct;85(4):632–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cen.13099>
2. Weetman A, McGregor A. Autoimmune Thyroid Disease: Further Developments in Our Understanding*. *Endocr Rev* [Internet]. 1994 Dec;15(6):788–830. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article-lookup/doi/10.1210/edrv-15-6-788>
3. Lavard L, Ranløv I, Perrild H, Andersen O, Jacobsen BB. Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark, 1982–1988. A nationwide study. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 1994 Jun;130(6):565–8. Available from: https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/130/6/eje_130_6_005.xml
4. Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2010 Mar;72(3):358–63. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2265.2009.03717.x>
5. Glaser NS, Styne DM. Predicting the Likelihood of Remission in Children With Graves' Disease: A Prospective, Multicenter Study. *Pediatrics* [Internet]. 2008 Mar 1;121(3):e481–8. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2007-1535>
6. Maia AL, Scheffel RS, Meyer ELS, Mazeto GMFS, Carvalho GA de, Graf H, et al. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2013 Apr;57(3):205–32. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302013000300006&lng=pt&tlng=pt
7. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* [Internet]. 2016 Oct;26(10):1343–421. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2016.0229>
8. Anvisa. Consultas Medicamentos: Propiltiouracila [Internet]. [cited 2020 Dec 22]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000147479915/?substancia=7815>
9. Anvisa. Consultas Medicamentos: Tiamazol [Internet]. [cited 2020 Dec 22]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351002069200451/?substancia=8888>
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em SD de AF e IE. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - 2020 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 219 p. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf
11. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. 2004 Jun



12. Yu W, Wu N, Li L, Wang J, OuYang H, Shen H. SIDE EFFECTS OF PTU AND MMI IN THE TREATMENT OF HYPERTHYROIDISM: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *Endocr Pract* [Internet]. 2020 Feb;26(2):207–17. Available from: <http://journals.aace.com/doi/10.4158/EP-2019-0221>
13. Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, Lombardo F, Aversa T, Mussa A, et al. Outcomes of Children with Hashitoxicosis. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2012;77(1):36–40. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/334640>
14. Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar Hepatotoxicity Profiles of Propylthiouracil and Methimazole in Children. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 Jul 1;95(7):3260–7. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/95/7/3260/2596315>
15. Liu L, Lu H, Liu Y, Liu C, Xun C. Predicting relapse of Graves' disease following treatment with antithyroid drugs. *Exp Ther Med* [Internet]. 2016 Apr;11(4):1453–8. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2016.3058>
16. Wiersinga WM. Graves' Disease: Can It Be Cured? *Endocrinol Metab* [Internet]. 2019;34(1):29. Available from: <http://e-enm.org/journal/view.php?doi=10.3803/EnM.2019.34.1.29>
17. Ohye H, Minagawa A, Noh JY, Mukasa K, Kunii Y, Watanabe N, et al. Antithyroid Drug Treatment for Graves' Disease in Children: A Long-Term Retrospective Study at a Single Institution. *Thyroid* [Internet]. 2014 Feb;24(2):200–7. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2012.0612>
18. Somnuk P, Pusuwan P, Likitmaskul S, Santiprabhob J, Sawathiparnich P. Treatment outcome of Graves' disease in Thai children. *Med Assoc Thai*. 2007;90(9):1815–20.
19. Marques O, Antunes A, Oliveira MJ. Treatment of Graves' disease in children: The Portuguese experience. *Endocrinol Diabetes y Nutr* [Internet]. 2018 Mar;65(3):143–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2530016417302987>
20. Sato H, Minagawa M, Sasaki N, Sugihara S, Kazukawa I, Minamitani K, et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in the management of children and adolescents with Graves' disease: efficacy and adverse reactions during initial treatment and long-term outcome. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Jan 1;24(5–6). Available from: <https://www.degruyter.com/doi/10.1515/jpem.2011.194>
21. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 Sep 21;j4008. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j4008>
22. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct;355:i4919.



23. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A, Hamada N. Comparison of Methimazole and Propylthiouracil in Patients with Hyperthyroidism Caused by Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 Jun 1;92(6):2157–62. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/92/6/2157/2597562>
24. Beck-Peccoz P, Persani L, LaFranchi S. Safety of medications and hormones used in the treatment of pediatric thyroid disorders. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004;2 Suppl(1):124–33.
25. Albino CC, Graf H, Sampaio AP, Vigário A, Paz-Filho GJ. Thiamazole as an adjuvant to radioiodine for volume reduction of multinodular goiter. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2008 Dec 3;17(12):1781–6. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/13543780802501325>
26. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
27. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
28. BRASIL. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
29. Meyer-Geßner M, Benker G, Lederbogen S, Olbricht T, Reinwein D. Antithyroid drug — induced agranulocytosis: Clinical experience with ten patients treated at one institution and review of the literature. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 1994 Jan 18;17(1):29–36. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF03344959>
30. DATASUS - Departamento de Informática do SUS. Informações de saúde (TABNET) [Internet]. [cited 2015 Jan 1]. Available from: <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet>
31. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Datasus. 2017. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
32. Neuberger EE, Carlson JJ, Veenstra DL. Cost-Effectiveness of Cannabidiol Adjunct Therapy versus Usual Care for the Treatment of Seizures in Lennox-Gastaut Syndrome. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2020 Nov 26;38(11):1237–45. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-020-00945-z>
33. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. *Value Health*. 2012 Sep;15(6):843–50.
34. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration Methods Used in Cancer Simulation Models and Suggested Reporting Guidelines. *Pharmacoeconomics*. 2009 Jul;27(7):533–45.
35. Stinnett AA, Mullahy J. Net Health Benefits. *Med Decis Mak* [Internet]. 1998 Apr 25;18(2_suppl):S68–80. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X98018002S09>



36. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população [Internet]. 2021. Available from: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>
37. DATASUS/ TABNET. ANS TabNet - Informações em Saúde Suplementar: Taxa de cobertura dos planos de saúde [Internet]. 2021. Available from: http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_tx.def
38. Sandrini R, França SN, Lacerda L de, Graf H. Tratamento do hipertireoidismo na infância e adolescência. Arq Bras Endocrinol Metabol [Internet]. 2001 Feb;45(1):32–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302001000100006&lng=pt&tlng=pt
39. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T₄, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2002 Feb;87(2):489–99. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.87.2.8182>

