

Cloridrato de xilometazolina 1 mg/mL
solução nasal para pacientes com
rinossinusite aguda

Nº 307

Dezembro/2017



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

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

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

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

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

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

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



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

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

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



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	A CONDIÇÃO CLÍNICA	4
2.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	4
2.2.	Tratamento recomendado	4
3.	A TECNOLOGIA	6
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	14
4.1.	Busca por evidências	14
4.2.	Evidência clínica	19
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
6.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	26
7.	CONSULTA PÚBLICA.....	26
8.	DELIBERAÇÃO FINAL	26
9.	DECISÃO	27
10.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Cloridrato de xilometazolina 1 mg/mL solução nasal.

Nome comercial: Otrivina®.

Fabricante: Novartis Biociências S.A.

Indicação: Congestão nasal em pacientes com rinosinusite aguda.

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

Contexto: A rinosinusite é uma inflamação da mucosa nasal que reveste as cavidades nasais e os seios paranasais. É classificada como aguda quando os sinais e sintomas se findam em até doze semanas. Em geral é uma doença autolimitante, com duração de até dez dias e indicação de tratamento sintomático. Persistindo os sintomas por mais de dez dias, deve-se considerar o uso de anti-inflamatório esteroide por via nasal ou, em casos de febre, considerar tratamento com antimicrobiano. São alternativas terapêuticas para pacientes com rinosinusite aguda: analgésicos, soluções salinas, descongestionantes nasais agonistas adrenérgicos, anti-inflamatórios esteroides e antibióticos. Há na RENAME alternativas farmacológicas para o tratamento da rinosinusite aguda: dipirona sódica, paracetamol, ibuprofeno, cloreto de sódio 0,9%, budesonida, amoxicilina e azitromicina.

Pergunta: Para pacientes (crianças, adultos e idosos) com obstrução/congestão nasal o uso de descongestionantes nasais tópicos (oximetazolina, nafazolina, fenoxazolina e xilometazolina) é melhor estratégia terapêutica que o cloreto de sódio 0,9% para o alívio dos sintomas de congestão nasal associadas à rinosinusite aguda?

Evidências científicas: Oximetazolina associada a fenoximetilpenicillina, quando comparada a placebo associado a fenoximetilpenicillina, numa escala visual analógica variando entre 0 e 100 mm, reduziu a congestão nasal de 53,5 para 17,5 mm em quatorze dias. A redução com o comparador foi de 56,3 a 15,6 mm e a diferença entre os tratamentos não foi considerada significativa. Xilometazolina, comparada a solução isotônica de sais minerais, em escore entre 0 e 13, melhorou a inflamação da mucosa nasal de 6,06 a 8,62 em sete dias e a 10,29 em quatorze dias. A melhora com a solução isotônica foi de 6,14 a 9,70 em sete dias e a 10,36 em quatorze dias. A solução isotônica foi significativamente melhor em sete dias. Os eventos adversos encontrados foram considerados leves ou não associados aos fármacos em estudo. Um parecer técnico-científico complementar foi realizado para avaliar o efeito rebote com o uso de descongestionantes nasais agonistas adrenérgicos. Em três estudos clínicos, foi



demonstrado que a utilização desses fármacos por períodos prolongados (até trinta dias) é causadora de congestão nasal em pacientes saudáveis. Essa congestão nasal é acentuada quando cloreto de benzalcônio é um dos componentes da solução nasal.

Recomendação da CONITEC: Após discussão sobre as evidências apresentadas e suas limitações, na 56ª reunião da CONITEC, realizada na data de 08/06/2017, o plenário considerou que o cloridrato de xilometazolina não deve ser incorporado no SUS para o tratamento de congestão nasal associada a rinosinusite aguda. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável.

Consulta Pública: Nenhuma contribuição foi enviada nesta Consulta Pública.

Recomendação inicial da CONITEC: Os membros do Plenário da CONITEC, em sua 56ª reunião ordinária, recomendaram que a matéria fosse enviada à Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação, após discussão sobre as evidências apresentadas e suas limitações.

Decisão: Não incorporar o cloridrato de xilometazolina 0,1% solução nasal para pacientes com rinosinusite aguda no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, dada pela Portaria nº 60, publicada no DOU nº 243, do dia 20 de dezembro de 2017, seção 1, pág. 99.



2. A CONDIÇÃO CLÍNICA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A rinossinusite é uma inflamação da mucosa nasal que reveste as cavidades nasais e os seios paranasais. É classificada como aguda quando os sinais e sintomas se findam em até doze semanas e como crônica quando estes persistem para além desse período. Ainda, pode ser estratificada como leve, moderada ou grave por meio de uma escala visual analógica, em que o paciente é solicitado a indicar o quanto o estado atual o incomoda; entre 0 e 3 define-se como leve, entre 3 e 7 como moderada e entre 7 e 10 como grave [1].

Considerando a rinossinusite aguda, sua etiologia pode ser definida de três formas: 1) viral ou resfriado comum, que é autolimitada e com duração de até dez dias; 2) pós-viral, que é quando os sinais e sintomas se agravam após cinco dias ou persistem após dez dias; 3) bacteriana, que em 0,5 a 2% dos pacientes com rinossinusite aguda pós-viral, apresentando secreção purulenta na rinofaringe e secreção nasal, dores locais, febre, indicadores bioquímicos de infecção e piora de sinais e sintomas da fase inicial [1].

A rinossinusite aguda pode ocorrer por diversos fatores, tais como exposição a ambientes de umidade elevada ou a poluição do ar, períodos de inverno, anatomia nasal e paranasal, alterações mucociliares, tabagismo ativo ou passivo [2–6].

O diagnóstico pode ser estabelecido por meio de análise dos sinais e sintomas, não necessitando exame de imagem ou otorrinolaringológico detalhado. Basicamente, é estabelecido na presença de dois ou mais dos seguintes sintomas: 1) obstrução/congestão nasal; 2) secreção nasal; 3) dor/pressão facial/cefaleia; 4) distúrbio do olfato. Definido o diagnóstico de rinossinusite aguda, a presença de infecção bacteriana é aceita na presença de três ou mais dos seguintes sintomas: 1) presença de pus na cavidade nasal, com predomínio unilateral; 2) dor local com predomínio unilateral; 3) febre; 4) piora dos sintomas após o período inicial; 5) elevação da velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa.

2.2. Tratamento recomendado

Todos os tipos de rinossinusite aguda são passíveis de autolimitação, ou seja, os pacientes podem se curar sem a utilização de farmacoterapia. Os pacientes com rinossinusite aguda viral, ou resfriado comum, têm abrandamento natural dos sinais e sintomas ao quinto dia da doença e resolução total do quadro até o décimo dia. Dessa forma, esse tipo de rinossinusite é considerado autolimitante. No entanto, são disponíveis no mercado soluções nasais para tratamento sintomático da congestão nasal, tais como soluções de cloreto de sódio



(isotônicas ou hipertônicas) ou agonistas adrenérgicos (nafazolina, oximetazolina, xilometazolina) [7]. Consta na RENAME a solução de cloreto de sódio 0,9% [8].

Para o tratamento de pacientes com rinosinusite aguda pós-viral, é recomendado o tratamento por um mínimo de quatorze dias utilizando anti-inflamatório esteroide (corticoide) tópico intranasal. Estudos indicam eficácia para os medicamentos budesonida, furoato de mometasona e propionato de fluticasona. Na RENAME, constam três apresentações de budesonida em aerossol nasal [8].

Considerando os casos de rinosinusite bacteriana, cerca de 65% dos pacientes apresentam cura espontânea [9]. O uso de antimicrobianos é preconizado apenas para os pacientes com rinosinusite bacteriana moderada ou grave, com sintomas intensos e imunodeprimidos ou nos casos leves sem melhora com o uso de anti-inflamatórios esteroides. O tratamento de primeira escolha é a amoxicilina. Para pacientes com contraindicação a β -lactâmicos, macrolídeos podem ser utilizados [7]. Para o tratamento de rinosinusite bacteriana, estão disponíveis na RENAME a amoxicilina e apresentações de macrolídeos, como a azitromicina [8].



3. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Cloridrato de xilometazolina

Indicação aprovada na Anvisa: Alívio da congestão nasal causada por resfriados, febre do feno ou outras rinites alérgicas e sinusite; na otite média, como adjuvante no descongestionamento da mucosa nasofaringeana; auxiliar na drenagem das secreções em afecções dos seios paranasais; para facilitar a rinoscopia.

Indicação proposta pelo demandante: Congestão nasal associada à rinossinusite aguda.

Apresentação: Frasco com 15 mL de solução nasal contendo 15 mg de cloridrato de xilometazolina, correspondendo à concentração de 1 mg/mL ou 0,1%.

Posologia e Forma de Administração: Aplicar de 2 a 4 gotas do medicamento na cavidade nasal e aspirar, até o máximo de 3 vezes ao dia (intervalos de oito a 10 horas).

Contraindicações: Hipersensibilidade a algum dos componentes da formulação; pacientes com glaucoma de ângulo estreito, hipofisectomia transesfenoidal ou após cirurgias nas quais a dura-máter tenha sido exposta; pacientes com rinite seca ou rinite atrófica; pacientes menores de doze anos de idade; mulheres grávidas sem indicação médica desse medicamento.

Precauções: Recomenda-se cautela no uso desse medicamento por pacientes que reagem fortemente a substâncias adrenérgicas, que podem provocar insônia, tontura, tremores, arritmias cardíacas ou elevação da pressão arterial. Não utilizar por mais de 10 dias consecutivos, pois o uso continuado desse medicamento pode provocar congestão nasal. As doses recomendadas não devem ser excedidas. Recomenda-se cautela no uso desse medicamento por pacientes com diabetes, hipertensão, glaucoma de ângulo estreito, doença cardiovascular, hipertireoidismo, feocromocitoma, hiperplasia da próstata, pacientes em tratamento com inibidores de monoamina oxidase (IMAO) ou que foram tratados nas últimas duas semanas com tais medicamentos. Atenção especial com os usuários de lentes de contato, devido ao fármaco provocar ressecamento da mucosa ocular.

Eventos adversos: As reações adversas comuns são cefaleia, ressecamento nasal, desconforto nasal, náusea e sensação de queimação local. Descongestionantes nasais são



absorvidos e podem causar os seguintes eventos adversos sistêmicos: palpitações, insônia, nervosismo, agitação, dor de cabeça, tonturas, tremores e aumento da pressão arterial.

Além do cloridrato de xilometazolina, há outros três agonistas adrenérgicos registrados no Brasil como descongestionantes nasais em casos de rinosinusite: cloridrato/nitrato de nafazolina, cloridrato de oximetazolina e cloridrato de fenoxazolina. Para a mesma indicação clínica, há diversos produtos contendo cloreto de sódio – com ou sem cloreto de benzalcônio como veículo (Tabela 1).



TABELA 1 – PRODUTOS DISPONÍVEIS NO BRASIL

PRINCÍPIO ATIVO	PRODUTO	LABORATÓRIO	APRESENTAÇÃO	PREÇO CMED PF 0%
ÁGUA DO MAR	NASOCLEAN	GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA	9 MG/ML SOL NAS CT FR AL X 125ML	6,19
ÁGUA DO MAR	NASOCLEAN	GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA	9 MG/ML SOL NAS CT FR AL X 100ML	4,76
CLORETO DE BENZALCÔNIO	NEONAZOL	NATIVITA IND. COM. LTDA.	0,1MG/ML+9MG/ML SOL NAS CT FR PLAS OPC GOT X 30 ML(CLOR DE SODIO)	Liberado
CLORETO DE BENZALCÔNIO	NEONAZOL	NATIVITA IND. COM. LTDA.	0,1MG/ML+9MG/ML+0,5MG/ML SOL NAS CT FR PLAS OPC GOT X 30 ML(CLOR. DE SODIO+CLOR. DE NAFAZOLINA)&NBSP;01	6,08
CLORETO DE BENZALCÔNIO	NEORINO	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	CX200	243,42
CLORETO DE BENZALCÔNIO	SOROLIV	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A	9 MG/ML + 0,1 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS OPC + NEB X 30 ML	4,46
CLORETO DE SÓDIO	MAXIDRATE	LIBBS FARMACÊUTICA LTDA	4,5 MG/G GEL NASAL CT FR PLAS OPC DOSADOR X 15G	8,19
CLORETO DE SÓDIO	MAXIDRATE	LIBBS FARMACÊUTICA LTDA	4,5 MG/G GEL NASAL CT FR PLAS OPC DOSADOR X 30 G	16,38
CLORETO DE SÓDIO	MAXIDRATE	LIBBS FARMACÊUTICA LTDA	6,0 MG/G GEL NASAL CT FR APLIC PLAS OPC X 5G	3,63
CLORETO DE SÓDIO	MAXIDRATE	LIBBS FARMACÊUTICA LTDA	6,0 MG/G GEL NASAL CT FR APLIC PLAS OPC X 10G	7,29
CLORETO DE SÓDIO	MAXIDRATE	LIBBS FARMACÊUTICA LTDA	6,0 MG/G GEL NASAL CT FR APLIC PLAS OPC X 30G	21,83
CLORETO DE SÓDIO	SORINE H	ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A	30 MG/ML SOL NAS CT FR SPR PLAS OPC X 25 ML	5,78
CLORETO DE SÓDIO	SNIF 3%	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	30 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS OPC SPRAY X 45 ML	14,16
CLORETO DE SÓDIO	SORINE H	ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A	30 MG/ML SOL NAS CT FR SPR PLAS OPC X 50 ML	11,54
CLORETO DE SÓDIO	RINOSORO SIC	COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTOS S.A.	30 MG/ML SOL NASAL CT FR PLAS OPC SPRAY X 50 ML	11,45
CLORETO DE SÓDIO	FLUIMARE	ZAMBON LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS LTDA.	30 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS OPC X 50 ML + MICRO NEBULIZADOR	11,49



PRINCÍPIO ATIVO	PRODUTO	LABORATÓRIO	APRESENTAÇÃO	PREÇO CMED PF 0%
CLORETO DE SÓDIO	NEOSORO H	BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A	30 MG/ML SOL NAS CT FR PET AMB X 60 ML	11,74
CLORETO DE SÓDIO	NOVOSORO H	LABORATÓRIO GLOBO LTDA	30 MG/ML SOL NAS CT FR PET AMB SPR X 60 ML	11,20
CLORETO DE SÓDIO	SOROLIV HIPERTÔNICO	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A	30 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS AMB SPR X 60 ML	13,53
CLORETO DE SÓDIO	NASOFAR AD	BELFAR LTDA	30 MG/ML SOL NAS CT FR SPR PLAS AMB X 60 ML	10,49
CLORETO DE SÓDIO	NARIDRIN H	GERMED FARMACEUTICA LTDA	30MG/ML SOL NAS CT FR PLAS AMB SPR X 60 ML	13,85
CLORETO DE SÓDIO	SORINE H	ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A	30 MG/ML SOL NAS CT FR PET AMB SPR X 60 ML	13,85
CLORETO DE SÓDIO	CONIDRIN 3%	UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A	30 MG/ML SOL NAS CT FR SPR PLAS OPC X 60 ML	11,10
CLORETO DE SÓDIO	RINOSORO	COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTOS S.A.	30 MG/ML SOL NASAL CT FR PLAS X 60 ML	13,89
CLORETO DE SÓDIO	SOLUÇÃO FISIOLÓGICA NASAL	FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP	9 MG/ML SOL NAS CX 50 FR PLAS AMB X 30 ML	10,52
CLORETO DE SÓDIO	SNIF	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	9 MG/ML SOL NAS CT FR GOT PLAS AMB X 30 ML	11,26
CLORETO DE SÓDIO	SOROFAR	LABORATÓRIO FARMACÊUTICO ELOFAR LTDA	9 MG/ML SOL NAS CT FR PET AMB X 30 ML + CGT	4,57
CLORETO DE SÓDIO	RINOSOFT S SOLUÇÃO	KLEY HERTZ FARMACEUTICA S.A	9 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS OPC GOT X 30 ML	63,48
CLORETO DE SÓDIO	SNIF SC	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	9 MG/ML SOL NASAL CT FR PLAS SPRAY X 50 ML	6,64
CLORETO DE SÓDIO;CLORETO DE BENZALCÔNIO	NOVO RINO	LABORATIL FARMACEUTICA LTDA	S INFANTIL FR 15 ML	4,80
CLORETO DE SÓDIO;CLORETO DE BENZALCÔNIO	SORONAL	CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA	9 MG/ML + 0,1 MG/ML SOL NAS CT FR VD CGT X 30 ML	27,99
CLORETO DE SÓDIO;CLORETO DE BENZALCÔNIO	AFRIN SALINE MIST	MANTECORP INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A.	6,5 MG/ML+0,25 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS OPC SPRAY X 30 ML	22,39
CLORETO DE SÓDIO;CLORETO DE	ALIVE	BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA	9 MG/ML + 0,1 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS	5,71



PRINCÍPIO ATIVO	PRODUTO	LABORATÓRIO	APRESENTAÇÃO	PREÇO CMED PF 0%
BENZALCÔNIO			OPC GOT X 30 ML	
CLORETO DE SÓDIO;CLORETO DE BENZALCÔNIO	MULTISORO INFANTIL	MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA	9,0 MG + 0,1 MG SOL NASAL CT FR VD AMB X 30 ML + CGT	5,99
CLORIDRATO DE FENOXAZOLINA	NASOFELIN	BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A	0.5 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML	4,88
CLORIDRATO DE FENOXAZOLINA	RINIGRAN	LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA	1,0 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS TRANS GOT X 10 ML	5,34
CLORIDRATO DE FENOXAZOLINA	RINIGRAN	LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA	0,5 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS TRANS GOT X 10 ML	11,26
CLORIDRATO DE FENOXAZOLINA	NASOFELIN	BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A	1 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML	6,32
CLORIDRATO DE FENOXAZOLINA	NASOFELIN	LABORATÓRIO NEO QUÍMICA COMÉRCIO E INDÚSTRIA LTDA	0.5 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML	8,08
CLORIDRATO DE FENOXAZOLINA	NASOFELIN	LABORATÓRIO NEO QUÍMICA COMÉRCIO E INDÚSTRIA LTDA	1 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML	6,85
CLORIDRATO DE FENOXAZOLINA	CLORIDRATO DE FENOXAZOLINA	EMS S/A	0,5 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS TRANS GOT X 10 ML	7,41
CLORIDRATO DE FENOXAZOLINA	CLORIDRATO DE FENOXAZOLINA	EMS S/A	1,0 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS TRANS GOT X 10 ML	6,32
CLORIDRATO DE NAFAZOLINA	CLORIDRATO DE NAFAZOLINA	BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A	0,5 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS INC GOT X 30 ML	7,41
CLORIDRATO DE NAFAZOLINA	NOVO RINO	VALEANT FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA	0,5 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS OPC GOT X 15 ML	4,46
CLORIDRATO DE NAFAZOLINA	SONARIN	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A	0,5 MG/ML SOL NAS FR PLAS TRANS GOT X 30 ML	5,24
CLORIDRATO DE NAFAZOLINA	NEOSORO	BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A	0,5 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS TRANS GOT X 30 ML	7,41
CLORIDRATO DE NAFAZOLINA	CLORIDRATO DE NAFAZOLINA	MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA	0,5 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS TRANSL GOT X 30 ML	6,92
CLORIDRATO DE NAFAZOLINA	NARINEF	EMS S/A	0,5 MG/ML SOL NASAL CT FR PLAS OPC GOT X 30 ML	6,45
CLORIDRATO DE NAFAZOLINA	SORINE	ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A	0,5 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS TRANS GOT X 30 ML	4,97



PRINCÍPIO ATIVO	PRODUTO	LABORATÓRIO	APRESENTAÇÃO	PREÇO CMED PF 0%
CLORIDRATO DE NFAZOLINA	MULTISORO ADULTO	MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA	0,5 MG/ML SOL NAS CT FR VD AMB CGT X 30 ML	7,35
CLORIDRATO DE NFAZOLINA	NASALFLUX	MEDQUIMICA INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA.	0,5 MG/ML SOL NAS CX 100 FR PLAS INC GOT X 30 ML (EMB HOSP)	7,31
CLORIDRATO DE NFAZOLINA	CLORIDRATO DE NFAZOLINA	MARIOL INDUSTRIAL LTDA	0,50 MG/ML SOL NASAL CT FR PLAS INC GOTEJADOR X 30 ML	11,42
CLORIDRATO DE NFAZOLINA	CLORIDRATO DE NFAZOLINA	MARIOL INDUSTRIAL LTDA	0,50 MG/ML SOL NASAL CX 24 FR PLAS INC GOTEJADOR X 30 ML (EMB HOSP)	5,61
CLORIDRATO DE NFAZOLINA	CLORIDRATO DE NFAZOLINA	MARIOL INDUSTRIAL LTDA	0,50 MG/ML SOL NASAL CX 48 FR PLAS INC GOTEJADOR X 30 ML (EMB HOSP)	540,01
CLORIDRATO DE NFAZOLINA	CLORIDRATO DE NFAZOLINA	MARIOL INDUSTRIAL LTDA	0,50 MG/ML SOL NASAL CX 96 FR PLAS INC GOTEJADOR X 30 ML (EMB HOSP)	6,54
CLORIDRATO DE NFAZOLINA	SORISMA N	MARIOL INDUSTRIAL LTDA	0,50 MG/ML SOL NASAL CT FR PLAS INC GOT X 30 ML	155,81
CLORIDRATO DE NFAZOLINA	SORISMA N	MARIOL INDUSTRIAL LTDA	0,50 MG/ML SOL NASAL CX 24 FR PLAS INC GOT X 30 ML (EMB HOSP)	311,63
CLORIDRATO DE NFAZOLINA	SORISMA N	MARIOL INDUSTRIAL LTDA	0,50 MG/ML SOL NASAL CX 48 FR PLAS INC GOT X 30 ML (EMB HOSP)	623,27
CLORIDRATO DE NFAZOLINA	SORISMA N	MARIOL INDUSTRIAL LTDA	0,50 MG/ML SOL NASAL CX 96 FR PLAS INC GOT X 30 ML (EMB HOSP)	6,57
CLORIDRATO DE NFAZOLINA	CLORIDRATO DE NFAZOLINA	LABORATÓRIO GLOBO LTDA	0,5 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS OPC GOT X 30 ML	159,27
CLORIDRATO DE NFAZOLINA	NOVOSORO NF	LABORATÓRIO GLOBO LTDA	0,5 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS OPC GOT X 30 ML	318,52
CLORIDRATO DE NFAZOLINA	CLORIDRATO DE NFAZOLINA	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A	0,5 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS OPC GOT X 30 ML	637,05
CLORIDRATO DE NFAZOLINA	NASOFLUID	CIFARMA CIENTÍFICA FARMACÊUTICA LTDA	0,5 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS TRANS GOT X 30 ML	6,41
CLORIDRATO DE NFAZOLINA	NASALFLUX	MEDQUIMICA INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA.	0,5 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS INC GOT X 30 ML	5,85
CLORIDRATO DE NFAZOLINA	CLORIDRATO DE NFAZOLINA	EMS S/A	0,5MG/ML SOL NASAL FR C/ 30ML	6,67
CLORIDRATO DE NFAZOLINA	CLORIDRATO DE	NOVA QUIMICA FARMACÊUTICA S/A	0,5 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS OPC GOT X	4,98



PRINCÍPIO ATIVO	PRODUTO	LABORATÓRIO	APRESENTAÇÃO	PREÇO CMED PF 0%
	NAFAZOLINA		30 ML	
CLORIDRATO DE NAFAZOLINA	SOROCLIM	LABORATÓRIO FARMACÊUTICO ELOFAR LTDA	0,5 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS OPC GOT 30 ML	5,39
CLORIDRATO DE NAFAZOLINA	NARIX	CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA	0,5 MG/ML SOL NASAL ADULTO CT FR PLAS OPC GOT X 30 ML	7,41
CLORIDRATO DE NAFAZOLINA;CLORETO DE SÓDIO;CLORETO DE BENZALCÔNIO	SORINAN	PHARMASCIENCE INDÚSTRIA FARMACÊUTICA EIRELI	SOL NAS CT FR PLAS OPC X 30 ML	6,60
CLORIDRATO DE NAFAZOLINA;CLORETO DE SÓDIO;CLORETO DE BENZALCÔNIO	NEOSORO	LABORATÓRIO NEO QUÍMICA COMÉRCIO E INDÚSTRIA LTDA	0,5 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS OPC GOT X 30 ML	5,71
CLORIDRATO DE NAFAZOLINA;CLORETO DE SÓDIO;CLORETO DE BENZALCÔNIO	RINOMAX	KLEY HERTZ FARMACEUTICA S.A	SOL NAS CT FR PLAS OPC GOT 30 ML 01 02	4,77
CLORIDRATO DE NAFAZOLINA;CLORETO DE SÓDIO;CLORETO DE BENZALCÔNIO	SOROLIV ADULTO	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A	0,5 MG/ML + 0,1 MG/ML + 9 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS OPC GOT X 30 ML	5,67
CLORIDRATO DE OXIMETAZOLINA	AFRIN	MANTECORP INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A.	0,250 MG SOL NAS CT FR PLAS OPC GOT X 20 ML	7,43
CLORIDRATO DE OXIMETAZOLINA	DEFRIN	UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A	0,25 MG/ML SOL NAS PED CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML	6,88
CLORIDRATO DE OXIMETAZOLINA	RINIDAL	LABORATÓRIO NEO QUÍMICA COMÉRCIO E INDÚSTRIA LTDA	0,25MG/ML SOL NAS INF CT FR PLAS OPC X 20ML	4,13
CLORIDRATO DE OXIMETAZOLINA	AFRIN	MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA	0,250 MG SOL NAS CT FR PLAS OPC GOT X 20 ML	8,24
CLORIDRATO DE OXIMETAZOLINA	CLORIDRATO DE OXIMETAZOLINA	EMS S/A	0,25 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS OPC GOT X 20 ML	7,67
CLORIDRATO DE OXIMETAZOLINA	AFRIN	MANTECORP INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A.	0,5 MG SOL NAS CT FR PLAS OPC SPR X 10 ML	6,74
CLORIDRATO DE OXIMETAZOLINA	AFRIN	MANTECORP INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A.	0,5 MG SOL NAS CT FR PLAS OPC SPR X 30 ML	8,24
CLORIDRATO DE OXIMETAZOLINA	CLORIDRATO DE OXIMETAZOLINA	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A	0,50 MG/ML SOL NASAL CT FR PLAS OPC X 10 ML	5,33
CLORIDRATO DE OXIMETAZOLINA	RINIDAL	LABORATÓRIO NEO QUÍMICA COMÉRCIO E INDÚSTRIA LTDA	0,5MG/ML SOL NAS AD CT FR PLAS OPC X 10ML	6,57
CLORIDRATO DE OXIMETAZOLINA	NASIVIN	MERCK S/A	0,5 MG / ML SOL NASAL EST CART FR PLAS OPC GOT X 10 ML	11,82



PRINCÍPIO ATIVO	PRODUTO	LABORATÓRIO	APRESENTAÇÃO	PREÇO CMED PF 0%
CLORIDRATO DE OXIMETAZOLINA	NASIVIN	MERCK S/A	0,5 MG / ML SOL NASAL EST CART FR PLAS OPC SPRAY X 10 ML	4,28
CLORIDRATO DE OXIMETAZOLINA	AFRIN	MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA	0,5 MG SOL NAS CT FR PLAS OPC SPR X 10 ML	5,14
CLORIDRATO DE OXIMETAZOLINA	DESFRIN	UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A	0,5 MG/ML SOL NAS ADU CT FR OPC SPRAY X 10 ML	4,49
CLORIDRATO DE OXIMETAZOLINA	ATURGYL	SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA	0,5 MG/ML SOL NASAL CT FR PLAS OPC SPRAY X 15 ML	4,77
CLORIDRATO DE OXIMETAZOLINA	FREENAL	ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A	0,5 MG / ML SOL NAS CT FR PLAS OPC X 20 ML	6,56
CLORIDRATO DE OXIMETAZOLINA	CLORIDRATO DE OXIMETAZOLINA	BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A	0,5 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS OPC X 30 ML	7,80
CLORIDRATO DE OXIMETAZOLINA	CLORIDRATO DE OXIMETAZOLINA	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A	0,50 MG/ML SOL NASAL CT FR PLAS OPC X 30 ML	7,88
CLORIDRATO DE OXIMETAZOLINA	AFRIN	MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA	0,5 MG SOL NAS CT FR PLAS OPC SPR X 30 ML	7,25
CLORIDRATO DE OXIMETAZOLINA	CLORIDRATO DE OXIMETAZOLINA	EMS S/A	0,5 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS OPC GOT X 30 ML	7,68
CLORIDRATO DE OXIMETAZOLINA	OXIFRIN	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A	0,5 MG/ML SOL SPR NAS CT FR PLAS OPC X 30 ML	7,67
CLORIDRATO DE XILOMETAZOLINA	OTRIVINA	NOVARTIS BIOCENCIAS S.A	1 MG/G GEL NASAL CT BG AL X 10 G	11,82
CLORIDRATO DE XILOMETAZOLINA	OTRIVINA	NOVARTIS BIOCENCIAS S.A	1 MG/ML SOL NASAL CT FR PLAS OPC GOT X 15 ML	7,66
NITRATO DE NAFAZOLINA	PRIVINA	NOVARTIS BIOCENCIAS S.A	1 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS OPC GOT X 15 ML	10,85

Fonte: CMED/ANVISA. Consulta em 22/04/2017.



4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

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

O presente relatório se refere à demanda encaminhada ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS/SCTIE/MS por meio do Memorando nº 3858/2016/DAF/SCTIE/MS, contendo Parecer Técnico-Científico (PTC) elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) solicitando a avaliação do uso de cloridrato de xilometazolina 0,1% solução nasal para tratamento de pacientes com congestão nasal associada a rinosinusite aguda.

4.1. Busca por evidências

Por se tratar de uma questão científica no campo da terapêutica, o referido PTC sintetizou os dados clínicos referentes ao uso de descongestionantes nasais agonistas adrenérgicos no tratamento de pessoas com congestão nasal associada a rinosinusite aguda. Dessa forma, foram buscadas as revisões sistemáticas e os ensaios clínicos sobre essa situação clínica. O demandante apresentou estratégia de busca com poucas restrições, incluindo uma população ampla de indivíduos acometidos pelo evento em tela, considerando o cloreto de sódio 0,9% (atualmente disponível no SUS) ou placebo como comparadores. Como desfecho, foram considerados aqueles relativos ao alívio da congestão nasal. Desfechos de segurança não foram considerados na pergunta estruturada apresentada (Quadro 1).

QUADRO 1 – PERGUNTA ESTRUTURADA (PICO) APRESENTADA PELO DEMANDANTE

População	Pacientes (crianças, adultos e idosos) com congestão nasal associada à rinosinusite aguda.
Intervenção	Descongestionantes nasais tópicos disponíveis, oximetazolina, nafazolina, xilometazolina, fenoxazolina.
Comparação	Cloreto de sódio 0,9% / placebo
Desfechos (Outcomes)	Alívio dos sintomas de obstrução/congestão nasal.
Tipo de estudo	Meta-análises, Revisões Sistemáticas e Ensaios Clínicos Randomizados.

Pergunta apresentada pelo demandante: Para pacientes (crianças, adultos e idosos) com obstrução/congestão nasal o uso de descongestionantes nasais tópicos (oximetazolina, nafazolina, fenoxazolina e xilometazolina) é melhor estratégia terapêutica que o cloreto de sódio 0,9% para o alívio dos sintomas de congestão nasal associadas à rinosinusite aguda?



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

QUADRO 2 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA POR ESTUDOS APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Base	Estratégia
Medline (via PubMed)	"Nasal Decongestants"[Mesh] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang])) <i>*Limites: Sem limites</i>
The Cochrane Library	"nasal decongestant" in Title, Abstract, Keywords in Cochrane Reviews
Embase	'nose obstruction'/exp AND 'nasal decongestants'/de AND ([systematic review]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta-analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim

Com o uso das estratégias de buscas, até a data de 01/06/2016, foram identificadas 255 referências. Ao final, três estudos foram incluídos (Figura 1).

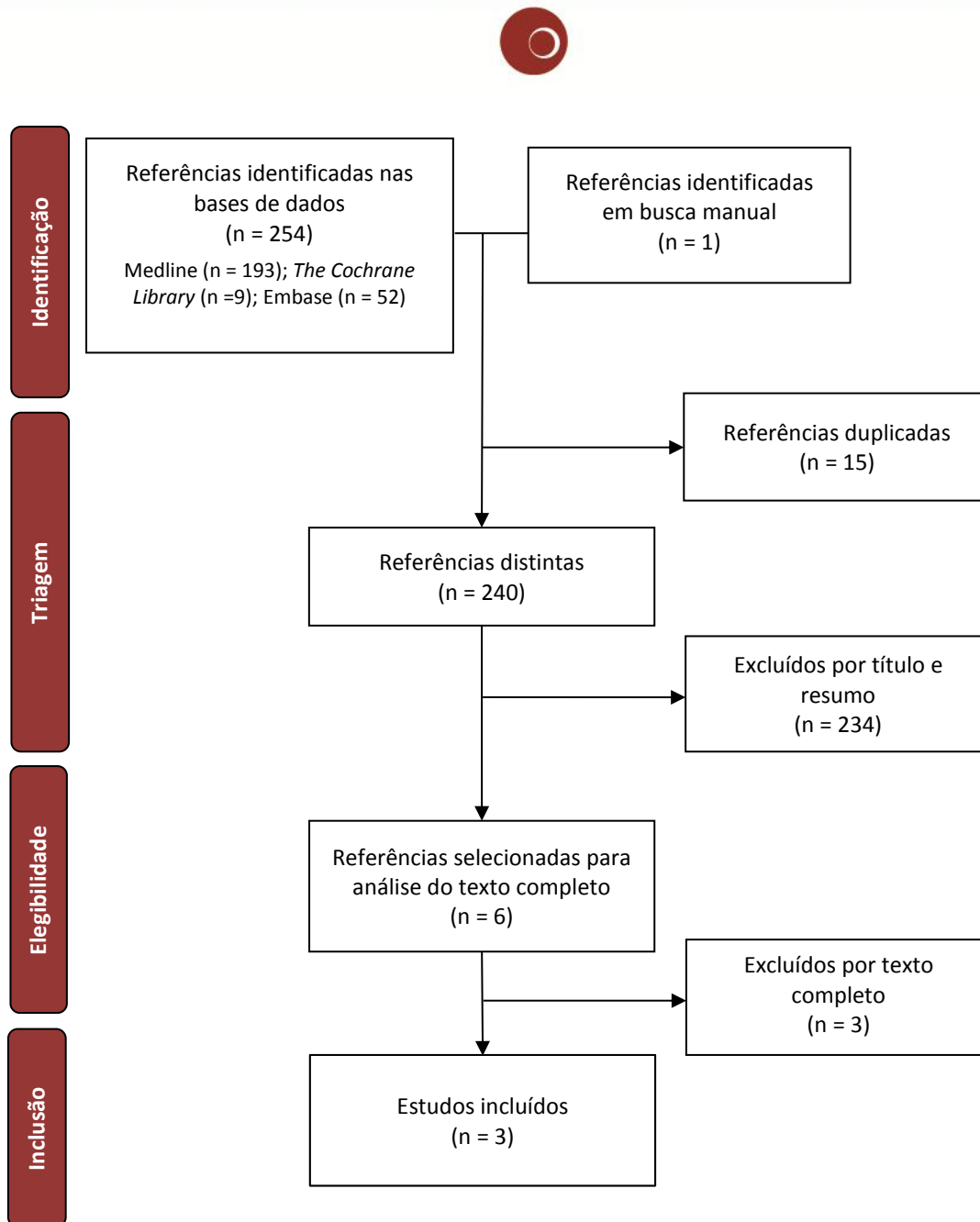


FIGURA 1 – FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS RETORNADOS PELA ESTRATÉGIA DE BUSCA DO DEMANDANTE

Dentre os estudos incluídos, um deles é uma revisão sistemática e os outros dois são ensaios clínicos aleatorizados. Objetivando aumentar a sensibilidade, a Secretaria-Executiva da Conitec reformulou as estratégias de busca para as bases Medline e *Cochrane Library* considerando a mesma pergunta estruturada (Quadro 3). Na data de 02/05/2017, foram obtidos 609 estudos e, após seleção, nenhum foi agregado além daqueles apresentados pelo demandante.



QUADRO 3 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA REFORMULADAS

Base	Estratégia
<p>Medline (via PubMed)</p>	<p>((((((((((((((((((("Sinusitis"[Mesh]) OR sinusitis) OR "Ethmoid Sinusitis"[Mesh]) OR "Ethmoid Sinusitis") OR "Frontal Sinusitis"[Mesh]) OR "Frontal Sinusitis") OR "Maxillary Sinusitis"[Mesh]) OR "Maxillary Sinusitis") OR "Sphenoid Sinusitis"[Mesh]) OR "Sphenoid Sinusitis") OR "Rhinitis"[Mesh]) OR rhinitis) OR "Rhinitis, Allergic, Perennial"[Mesh]) OR "Allergic Rhinitis") OR "Rhinitis, Vasomotor"[Mesh]) OR "Vasomotor Rhinitis") OR "Rhinitis, Allergic, Seasonal"[Mesh]) OR "Rhinitis, Allergic"[Mesh]) OR rhinosinusitis)) AND (((((((((((((((("saline solution") OR "Sodium Chloride"[Mesh]) OR "Sodium Chloride") OR "Naphazoline"[Mesh]) OR naphazoline) OR "Acetylcysteine"[Mesh]) OR acetylcysteine) OR "tuaminoheptane" [Supplementary Concept]) OR tuaminoheptane) OR "azelastine" [Supplementary Concept]) OR azelastine) OR "fenoxazoline" [Supplementary Concept]) OR fenoxazoline) OR "Oxymetazoline"[Mesh]) OR Oxymetazoline) OR "xylometazoline" [Supplementary Concept]) OR xylometazoline) OR "Cromolyn Sodium"[Mesh]) OR "Cromolyn Sodium") OR "Sodium Cromoglycate") OR "Nasal Decongestants"[Mesh]) OR "Nasal Decongestants")) AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp])))</p>
<p>The Cochrane Library</p>	<p>#1 MeSH descriptor: [Sinusitis] explode all trees #2 sinusitis #3 MeSH descriptor: [Ethmoid Sinusitis] explode all trees #4 "Ethmoid Sinusitis" #5 MeSH descriptor: [Frontal Sinusitis] explode all trees #6 "Frontal Sinusitis" #7 MeSH descriptor: [Maxillary Sinusitis] explode all trees #8 "Maxillary Sinusitis" #9 MeSH descriptor: [Sphenoid Sinusitis] explode all trees #10 "Sphenoid Sinusitis" #11 MeSH descriptor: [Rhinitis] explode all trees #12 Rhinitis #13 MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic, Perennial] explode all trees #14 "Allergic Rhinitis" #15 MeSH descriptor: [Rhinitis, Vasomotor] explode all trees #16 Vasomotor Rhinitis #17 MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic, Seasonal] explode all trees #18 MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic] explode all trees #19 "rhinosinusitis" #20 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 #21 "saline solution" #22 MeSH descriptor: [Sodium Chloride] explode all trees #23 "Sodium Chloride" #24 MeSH descriptor: [Naphazoline] explode all trees #25 Naphazoline #26 MeSH descriptor: [Acetylcysteine] explode all trees #27 Acetylcysteine #28 tuaminoheptane #29 azelastine #30 fenoxazoline #31 MeSH descriptor: [Oxymetazoline] explode all trees #32 Oxymetazoline #33 xylometazoline #34 MeSH descriptor: [Cromolyn Sodium] explode all trees #35 "Cromolyn Sodium" #36 "Sodium Cromoglycate" #37 MeSH descriptor: [Nasal Decongestants] explode all trees #38 "Nasal Decongestants" #39 #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 #40 #20 and #39</p>



Um importante desfecho de segurança em relação aos descongestionantes nasais agonistas adrenérgicos é o efeito rebote¹. A Secretaria-Executiva da Conitec considerou que essa importante questão não foi devidamente abordada com a estratégia de busca utilizada no PTC apresentado pelo demandante. Dessa forma, foi elaborada uma segunda pergunta estruturada para responder se o uso de agonistas adrenérgicos provoca congestão nasal (Quadro 4).

QUADRO 4 – ESTRUTURADA (PICO) SOBRE EFEITO REBOTE DE DESCONGESTIONANTES NASAIS

População	Voluntários saudáveis ou pacientes com congestão nasal associada à rinosinusite aguda.
Intervenção	Descongestionantes nasais tópicos agonistas adrenérgicos (oximetazolina, nafazolina, fenoxazolina e xilometazolina).
Comparação	Descongestionantes nasais tópicos agonistas adrenérgicos (oximetazolina, nafazolina, fenoxazolina e xilometazolina), cloreto de sódio 0,9% ou placebo.
Desfechos (Outcomes)	Congestão nasal.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos aleatorizados.

Pergunta apresentada pelo demandante: Para voluntários saudáveis ou pacientes com congestão nasal associada a rinosinusite aguda, o uso de descongestionantes nasais tópicos agonistas adrenérgicos (oximetazolina, nafazolina, fenoxazolina e xilometazolina) provoca ou acentua a congestão nasal comparados entre si ou a cloreto de sódio 0,9% ou a placebo?

A partir da pergunta estruturada (Quadro 4), dos descritores e filtros específicos da base Medline, foi definida a estratégia de busca (Quadro 5).

QUADRO 5 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA SOBRE EFEITO REBOTE DE DESCONGESTIONANTES NASAIS

Base	Estratégia
Medline (via PubMed)	((rebound) OR "Rhinitis medicamentosa") AND (((((((((((((((("saline solution") OR "Sodium Chloride"[Mesh] OR "Sodium Chloride") OR "Naphazoline"[Mesh] OR naphazoline) OR "Acetylcysteine"[Mesh] OR acetylcysteine) OR "tuaminoheptane"[Supplementary Concept] OR tuaminoheptane) OR "azelastine"[Supplementary Concept] OR azelastine) OR "fenoxazoline"[Supplementary Concept] OR fenoxazoline) OR "Oxymetazoline"[Mesh] OR Oxymetazoline) OR "xylometazoline"[Supplementary Concept] OR xylometazoline) OR "Cromolyn Sodium"[Mesh] OR "Cromolyn Sodium") OR "Sodium Cromoglycate") OR "Nasal Decongestants"[Mesh] OR "Nasal Decongestants"))))

¹ Os agonistas adrenérgicos proporcionam ação vasoconstritora. Essa ação promove a redução do edema na cavidade nasal e reduz a congestão. Contudo, com uma prolongada estimulação vasoconstritora, o organismo reage para compensar esse efeito, promovendo vasodilatação e proporcionando congestão nasal.



Com o uso dessa estratégia de busca, até a data de 11/05/2017, foram identificadas 175 referências. Ao final, três estudos foram incluídos (Figura 2).

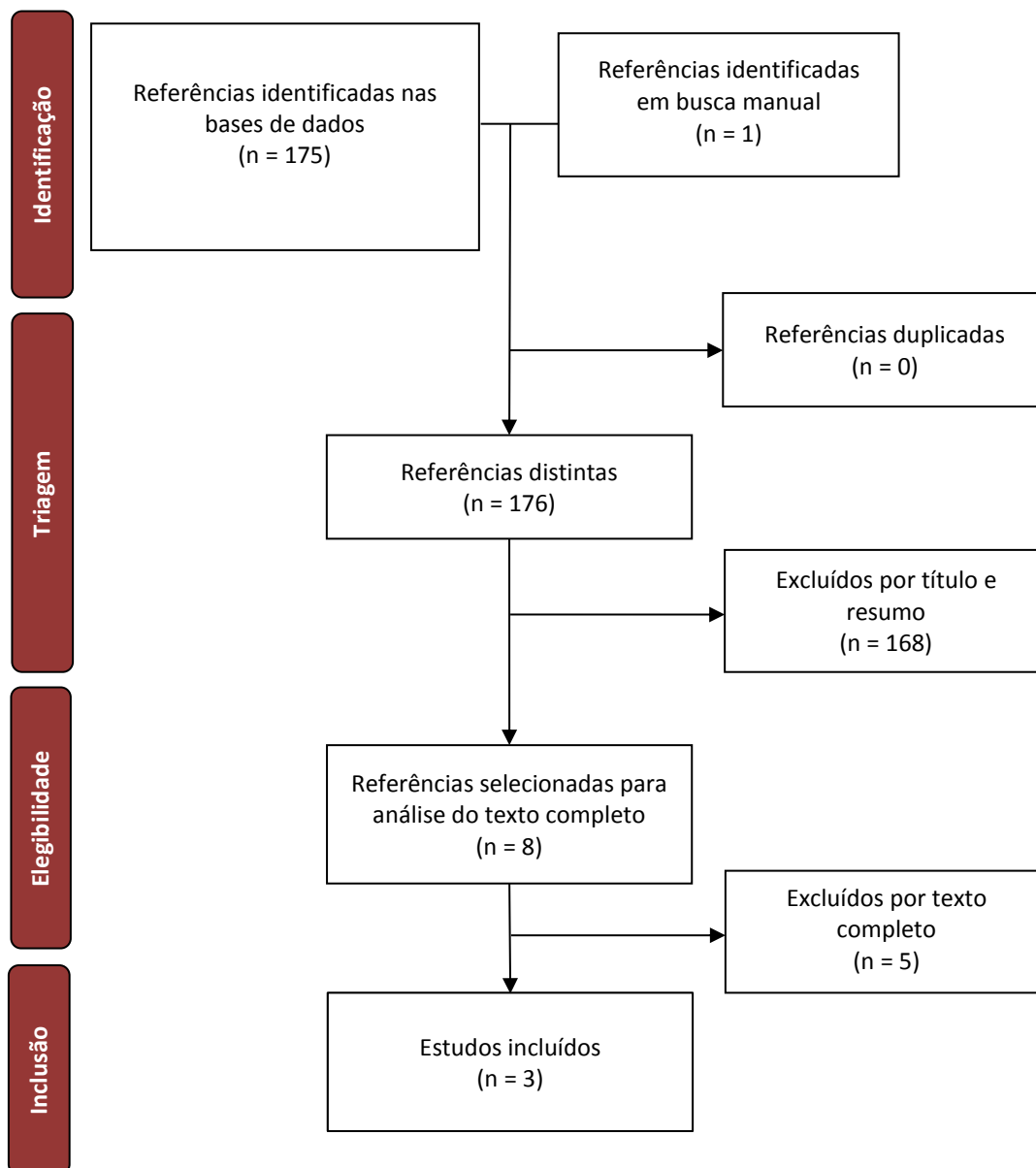


FIGURA 2 – FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS RETORNADOS SOBRE EFEITO REBOTE

4.2. Evidência clínica

Eficácia

Em revisão sistemática de ensaios clínicos aleatorizados, publicada pela *Cochrane Collaboration*, Shaikh et al (2014) buscaram por estudos sobre a utilização de anti-histamínicos orais ou tópicos, descongestionantes orais ou tópicos ou soluções salinas nasais para



tratamento de crianças com sinusite aguda. Nenhum dos estudos encontrados atendeu aos critérios de elegibilidade, ou seja, não foram encontradas evidências sobre a eficácia desses tratamentos em crianças com sinusite aguda. Nesta revisão sistemática, doze estudos foram excluídos por terem avaliado tratamentos em população adulta [10]. Apenas um desses estudos, elaborado por Wiklund et al. (1994), avaliou o uso de um descongestionante nasal agonista adrenérgico, a oximetazolina, comparado a placebo, ambos por quatro dias e associados a fenoximetilpenicilina por sete dias no tratamento de pacientes com sinusite maxilar aguda [11]. Desconsiderando desfechos intermediários, foram avaliadas a dor e a congestão nasal – por meio de escala analógica visual de 100 mm, sendo o valor 0 o melhor clinicamente e 100 o pior clinicamente. Em ambos os desfechos, não houve diferença significativa entre os grupos (Tabela 2).

TABELA 2 – DOR E CONGESTÃO NASAL EM QUATORZE DIAS NO ESTUDO DE WIKLUND ET AL. (1994) – ESCALA ANALÓGICA VISUAL ENTRE 0 E 100

Dia	Dor		Congestão nasal	
	Oximetazolina	Placebo	Oximetazolina	Placebo
1	59,3	54,9	53,5	56,3
4	32,3	37,3	40,4	35,4
7	19,7	22,5	29,4	18,4
14	9,6	17,2	17,5	15,6

Fonte: Wiklund et al. Acta Otolaryngol Suppl. 1994;515:57-64.

Nota: as diferenças entre os grupos não foram consideradas significativas.

Em ensaio clínico aleatorizado, Michael et al. (2005) compararam xilometazolina 0,05% a uma solução isotônica de sais minerais, ambas por quatorze dias no tratamento de congestão nasal em crianças com rinosinusite. Os autores avaliaram o grau de inflamação por meio de um escore entre 0 (pior valor) a 13 (melhor valor), o grau de congestão nasal com escore variando entre 1 (completamente congestionado) e 4 (completamente descongestionado) [12]. Contudo, os autores somente apresentaram os valores de incremento nos escores de congestão nasal, sem apresentar os valores dos escores na linha de base e nos dias seguintes (Tabela 3). Isso impossibilitou a comparação entre os tratamentos. Outros desfechos foram considerados intermediários.

TABELA 3 – INFLAMAÇÃO EM QUATORZE DIAS NO ESTUDO DE MICHEL ET AL. (2005) – ESCORE ENTRE 0 E 13

Dia	Inflamação		Valor-p
	Xilometazolina	Solução isotônica	
1	6,06 ± 1,7	6,14 ± 1,6	-
7	8,62 ± 2,3	9,7 ± 1,5	0,0290
14	10,29 ± 3,0	10,36 ± 2,3	0,9204



Fonte: Michel et al. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2005 Oct;69(10):1359-65.

Nota: Quanto maior o escore, melhor clinicamente é o desfecho.

Outro ensaio clínico aleatorizado foi conduzido por Eccles et al. (2008) para estudar a eficácia do uso de xilometazolina 0,1%, comparada a placebo, como descongestionante nasal em adultos com resfriado comum. Excluídos os desfechos intermediários, os autores avaliaram a congestão nasal e a coriza em dez dias por meio de escala analógica visual. No entanto, não foram apresentados dados quantitativos desses desfechos. Os autores se limitaram a informar que o tratamento com xilometazolina apresentou eficácia significativamente maior em relação ao com placebo no dia 2 para o desfecho congestão nasal e nos dias 5 e 10 para coriza [13].

Segurança

De acordo com o estudo de Michel et al. (2005), não houve relatos de eventos adversos [12]. No estudo de Eccles et al. (2008), dezesseis pacientes (26,2%) tiveram eventos adversos, sendo sete no grupo de xilometazolina (24,1%) e nove no grupo placebo (28,1%). De acordo com os autores, nenhum dos eventos adversos foi associado ao medicamento ou ao uso de placebo. As mais importantes foram dor de cabeça (um paciente no grupo xilometazolina e quatro no grupo placebo) e dismenorrea (três pacientes no grupo xilometazolina e nenhum no grupo placebo). Outros eventos adversos ocorreram apenas uma vez no grupo xilometazolina, como sangramento nasal, tosse, cistite e dor de dente. Com ocorrência única no grupo placebo foi observado sangramento nasal, tosse, dor nas costas, enxaqueca, náusea, dor no pescoço e dor nos olhos [13].

Sobre o efeito rebote, foram três os estudos encontrados. Em ensaio clínico aleatorizado, Graf, Hallén e Juto (1995) avaliaram o desenvolvimento de rinite medicamentosa² por voluntários adultos saudáveis em uso de oximetazolina 0,05% uma vez ao dia (dez pacientes) ou três vezes ao dia (dez pacientes) por trinta dias. A mucosa nasal foi provocada artificialmente com histamina para, então, iniciar o uso dos fármacos. A congestão nasal foi semanalmente avaliada nos períodos matutino e vespertino por meio de escala analógica visual variando entre 0 mm (completamente descongestionado) e 100 mm (completamente congestionado) (Tabela 4). Em conclusão, os autores constataram que rinite

² Rinite medicamentosa é a rinite provocada pelo uso de medicamentos. Alguns medicamentos anti-hipertensivos, diuréticos ou anticoncepcionais podem provocar congestão nasal por induzirem vasodilatação. Neste relatório, estão descritos estudos sobre a associação ou não de descongestionantes nasais agonistas adrenérgicos e rinite medicamentosa como efeito rebote.



medicamentosa foi desenvolvida em ambos os grupos de pacientes, sem diferença significativa entre os grupos [14].

Outro ensaio clínico aleatorizado, elaborado por Graf e Hallén (1996), recrutou trinta voluntários adultos saudáveis para avaliar o surgimento de rinite medicamentosa com o uso de oximetazolina 0,05% (dez pacientes), cloreto de benzalcônio 0,01% (dez pacientes) e placebo (dez pacientes), todos com três aplicações por dia durante 28 dias. A mucosa nasal foi provocada artificialmente com histamina antes do início das terapias. A congestão nasal foi avaliada no período vespertino pelo mesmo método de Graf, Hallén e Juto (1995), contudo os resultados foram apresentados como médias de incremento na escala visual analógica em relação à linha de base (Tabela 5). Considerando as alterações intragrupos, observou-se aumento significativo na congestão nasal em pacientes que utilizaram cloreto de benzalcônio. Os aumentos nos pacientes que utilizaram oximetazolina e placebo não foram considerados significativos. Na comparação entre os grupos, não foi observada diferença significativa entre eles [15].

TABELA 4 – CONGESTÃO NASAL EM QUATRO SEMANAS NO ESTUDO DE GRAF, HALLÉN E JUTO AL. (1995) – ESCALA ANALÓGICA VISUAL ENTRE 0 E 100 MM

Semana	Manhã		Tarde	
	Oximetazolina 3 vezes/dia	Oximetazolina 1 vez/dia	Oximetazolina 3 vezes/dia	Oximetazolina 1 vez/dia
1	4	3	11	5
2	14	9	29	18
3	19	18	34	31
4	19	29	43	43

Fonte: Graf, Hallén e Juto. Acta Otolaryngol. 1995 Jan;115(1):71-5.

Nota: as diferenças em cada grupo foram significativas em relação à linha de base, mas não entre os grupos em cada período avaliado.

TABELA 5 – CONGESTÃO NASAL EM 28 DIAS NO ESTUDO DE GRAF E HALLÉN (1996) – ESCALA ANALÓGICA VISUAL ENTRE 0 E 100 MM

Grupo	Aumento médio (mm)
Oximetazolina	0,29
Cloreto de benzalcônio	0,67
Placebo	0,09

Fonte: Graf e Hallén. Laryngoscope. 1996 May;106(5 Pt 1):605-9.

Nota: as diferenças em cada grupo foram significativas somente para cloreto de benzalcônio, mas não entre os grupos considerados.

Em outra publicação, Graf (1996) relata os resultados de três diferentes estudos para avaliar se o uso por longo período de descongestionantes nasais agonistas adrenérgicos, com ou sem cloreto de benzalcônio, proporcionam congestão nasal. O estudo 1 envolveu dezoito



voluntários adultos saudáveis para comparar oximetazolina 0,05% em relação a xilometazolina 0,1%, ambos três vezes ao dia durante trinta dias. No estudo 2, trinta voluntários adultos saudáveis foram envolvidos para avaliar o surgimento de congestão nasal com o uso durante trinta dias de oximetazolina 0,05% sem cloreto de benzalcônio três vezes ao dia, oximetazolina 0,05% com cloreto de benzalcônio 0,01% três vezes ao dia e oximetazolina 0,05% com cloreto de benzalcônio 0,01% uma vez ao dia. Já o estudo 3 envolveu dez pacientes adultos com rinite medicamentosa decorrente do uso de descongestionante nasal agonista adrenérgico por período mínimo de quatro meses para avaliar se a suspensão desses fármacos e administração de um anti-inflamatório esteroide reverteria um possível quadro de tolerância. A publicação não relata qualquer resultado quantitativo sobre o estudo 1. Sobre o estudo 2, houve associação entre efeito rebote e uso de oximetazolina em qualquer posologia, com ou sem cloreto de benzalcônio. No entanto, a congestão nasal foi maior para os pacientes que utilizaram as formulações com cloreto de benzalcônio e tal superioridade foi significativa para oximetazolina 0,05% com cloreto de benzalcônio 0,01% três vezes ao dia em relação a oximetazolina 0,05% sem cloreto de benzalcônio três vezes ao dia (Tabela 6). No estudo 3, os autores observaram que mucosa nasal recuperou de forma significativa a capacidade de responder à oximetazolina após quatorze dias de retirada deste fármaco e concomitante início da administração nasal de budesonida 400 µg/dia o efeito do descongestionante, com manutenção desse efeito até a sétima semana de estudo (Tabela 7) [16].

TABELA 6 – CONGESTÃO NASAL EM 30 DIAS NO ESTUDO DE GRAF (1996) – RINOSTEREOMETRIA

Grupo	Aumento médio (mm)
Oximetazolina com cloreto de benzalcônio três vezes ao dia	1,14
Oximetazolina com cloreto de benzalcônio uma vez ao dia	0,76
Oximetazolina sem cloreto de benzalcônio	0,52

Fonte: Graf P. *Rhinology*. 1996 Mar;34(1):9-13.

Nota: as diferenças em cada grupo foram significativas em relação à linha de base, mas entre os grupos somente entre o de maior aumento médio e o de menor aumento médio.

TABELA 7 – CONGESTÃO NASAL EM SETE SEMANAS NO ESTUDO DE GRAF (1996) – RINOSTEREOMETRIA

Semana	Inchaço da mucosa nasal		Valor-p
	Pré-oximetazolina	Pós-oximetazolina	
0	0,00	-1,72	< 0,001
2	-1,09	-2,96	< 0,001
7	-1,27	-3,21	< 0,001

Fonte: Graf P. *Rhinology*. 1996 Mar;34(1):9-13.

Nota: as diferenças em cada grupo foram significativas entre a linha de base e a semana 2, mas não entre as semanas 2 e 7.



Análise de risco de vieses

Após a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos aleatorizados (Figura 1), verificou-se que as evidências atualmente disponíveis têm, predominantemente, risco incerto de viés. Em todos os estudos avaliados, apenas há o relato de que são aleatorizados. Não há menção sobre o método de aleatorização para alocação dos pacientes nos grupos de estudo, nem o de manutenção do sigilo destas alocações. Três dos seis estudos têm risco incerto de viés sobre o cegamento dos profissionais e pacientes envolvidos, ou seja, apenas mencionam que são duplo-cego, mas não especificam as estratégias necessárias para garantir tal condição. Há, predominantemente, baixo risco de viés em relação à perda de seguimento dos pacientes incluídos. Isso se deve, essencialmente, ao curto período necessário para a avaliação dos desfechos de rinosinusite aguda e ao baixo número de pacientes envolvidos nos estudos. Foi alto o risco desse viés no estudo de Eccles et al. (2008), pois houve perda significativa de pacientes sem informação sobre os grupos em que estes estavam alocados. Também foi alto o risco de viés em três estudos considerando o relato seletivo de desfecho, ou seja, estudos que omitiram dados de desfechos importantes ou não os consideraram em seus relatos.

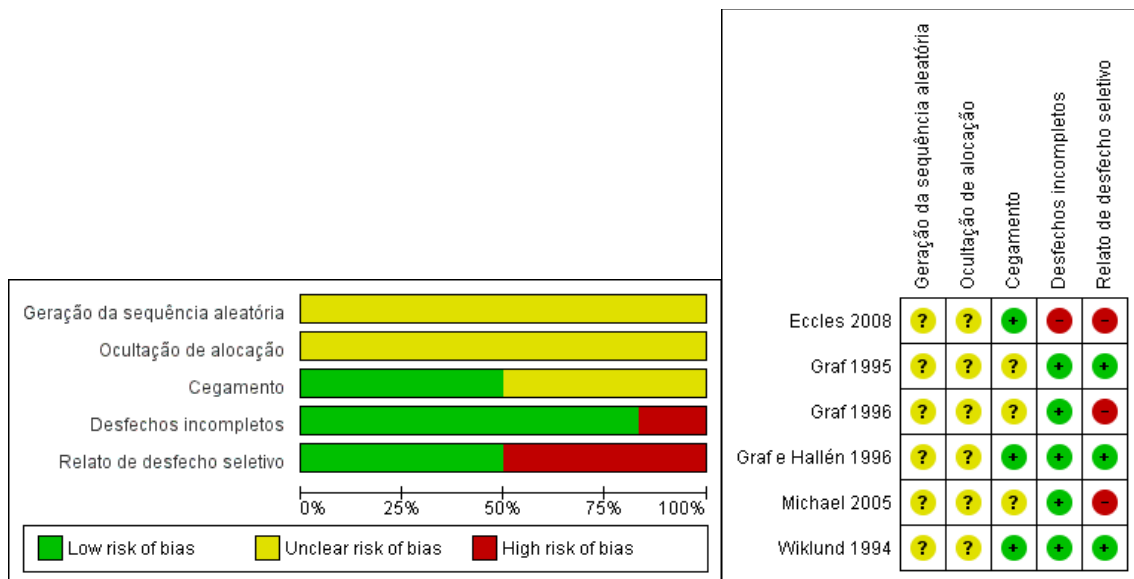


FIGURA 3 – RISCO DE VIÉS GLOBAL QUANTIFICADO POR TIPO



5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A rinossinusite aguda é, geralmente, autolimitada e tem duração de até dez dias, com sintomas de coriza, congestão nasal, dor facial e cefaleia. Em alguns casos, os sintomas podem persistir por período maior. Em caso de febre, deve-se considerar infecção bacteriana como causa. O tratamento, quando necessário, inclui o uso de analgésicos, soluções nasais (salinas, agonistas adrenérgicos ou anti-inflamatórios esteroides) e antimicrobianos.

Na RENAME, para o tratamento de rinossinusite aguda, constam analgésicos (dipirona sódica, paracetamol, ibuprofeno), solução salina isotônica (cloreto de sódio 0,9%), anti-inflamatório esteroide (budesonida) e antibióticos (amoxicilina, azitromicina). A escolha do tratamento dependerá do tipo da doença: viral, pós-viral ou bacteriana. Há alternativas terapêuticas na RENAME para o tratamento de pessoas com qualquer tipo de rinossinusite aguda.

Os estudos clínicos sobre eficácia de descongestionantes nasais agonistas adrenérgicos são controversos. Sobre oximetazolina, não se identificou diferença significativa em relação a placebo. Sobre xilometazolina, um dos estudos demonstrou que solução isotônica é mais eficaz. Outro estudo, sem explicitação de resultados quantitativos sobre os desfechos clínicos, afirma que xilometazolina é mais eficaz que placebo.

Tais estudos clínicos demonstraram que descongestionantes nasais agonistas adrenérgicos, como oximetazolina e xilometazolina, não proporcionam grande quantidade de eventos adversos, nem eventos adversos considerados graves. Contudo, em avaliação específica para efeito rebote, foi observado que estes fármacos podem causar congestão nasal se utilizados por períodos prolongados.

Em Consulta Pública, nenhuma contribuição foi recebida sobre esta demanda.

Considerando a disponibilidade de alternativas terapêuticas no SUS para o tratamento de pessoas com rinossinusite aguda e as evidências sobre eficácia e segurança de descongestionantes nasais agonistas adrenérgicos, a incorporação de fármacos desta classe não é recomendada.



6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Na 56ª reunião da CONITEC, realizada na data de 08/06/2017, a demanda de incorporação de cloridrato de xilometazolina 1 mg/mL solução nasal para o tratamento da congestão nasal associada a rinosinusite aguda foi apreciada inicialmente pelos membros do plenário da CONITEC. Após discussão sobre as evidências apresentadas e suas limitações, o plenário considerou que o medicamento não deve ser incorporado ao SUS.

A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável.

7. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 30/2017 foi realizada entre os dias 20/07/2017 e 08/08/2017. Nenhuma contribuição foi enviada.

8. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 30/08/2017 deliberaram por recomendar a não incorporação do cloridrato de xilometazolina 0,1% solução nasal para pacientes com rinosinusite aguda.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 289/2017.



9. DECISÃO

PORTARIA Nº 60, DE 19 DE DEZEMBRO DE 2017

Torna pública a decisão de não incorporar o cloridrato de xilometazolina 0,1% solução nasal para pacientes com rinosinusite aguda, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

Art.1º Fica não incorporado o cloridrato de xilometazolina 0,1% solução nasal para pacientes com rinosinusite aguda no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art.2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art.3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

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

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012 Mar;(23):3 p preceding table of contents, 1-298.
2. Babar-Craig H. British Rhinological Society audit of the role of antibiotics in complications of acute rhinosinusitis: a national prospective audit. *Rhinol J.* 2010 Sep 1;48(3).
3. Bhattacharyya N. Air quality influences the prevalence of hay fever and sinusitis. *Laryngoscope.* 2009 Mar;119(3):429–33.
4. Alkire BC, Bhattacharyya N. An assessment of sinonasal anatomic variants potentially associated with recurrent acute rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2010 Mar;120(3):631–4.
5. Wang DY, Wardani RS, Singh K, Thanaviratananich S, Vicente G, Xu G, et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology.* 2011 Aug;49(3):264–71.
6. Lin SY, Reh DD, Clipp S, Irani L, Navas-Acien A. Allergic rhinitis and secondhand tobacco smoke: A population-based study. *Am J Rhinol Allergy.* 2011 Mar 1;25(2):66–71.
7. Lima WTA, Sakano E, Tamashiro E, Araújo E, Ortiz É, Pinna F, et al. Rhinosinusitis: evidence and experience. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015 Jan;81:S1–49.
8. Brasil. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2014 [Internet]. 9th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. 228 p. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/julho/30/Rename-2014-v2.pdf>
9. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Dec;116(6):1289–95.
10. Shaikh N, Wald ER. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. In: Shaikh N, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014.
11. Wiklund L, Stierna P, Berglund R, Westrin K, Tönnesson M. The Efficacy of Oxymetazoline Administered with a Nasal Bellows Container and Combined with Oral Phenoxymethyl-penicillin in the Treatment of Acute Maxillary Sinusitis. *Acta Otolaryngol.* 1994 Jan 8;114(sup515):57–64.
12. Michel O, Essers S, Heppt W-J, Johannssen V, Reuter W, Hommel G. The value of Ems Mineral Salts in the treatment of rhinosinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005 Oct;69(10):1359–65.
13. Eccles R, Eriksson M, Garreffa S, Chen SC. The nasal decongestant effect of xylometazoline in the common cold. *Am J Rhinol.* 2008 Sep 1;22(5):491–6.
14. Graf P, Hallén H, Juto JE. Four-week use of oxymetazoline nasal spray (Nezeril) once daily at night induces rebound swelling and nasal hyperreactivity. *Acta Otolaryngol.* 1995 Jan;115(1):71–5.
15. Graf P, Hallén H. Effect on the nasal mucosa of long-term treatment with



- oxymetazoline, benzalkonium chloride, and placebo nasal sprays. *Laryngoscope*. 1996 May;106(5 Pt 1):605–9.
16. Graf P. Long-term use of oxy- and xylometazoline nasal sprays induces rebound swelling, tolerance, and nasal hyperreactivity. *Rhinology*. 1996 Mar;34(1):9–13.