

Relatório de **recomendação**

Nº 643
Julho/2021

M E D I C A M E N T O

Anti-inflamatórios não esteroides tópicos para dor crônica musculoesquelética ou por osteoartrite

Brasília – DF

2021

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

UNIDADE DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ (UATS/HAOC)

Cecília Menezes Farinasso

Haliton Alves de Oliveira Junior

Jessica Yumi Matuoka

Wendel Mombaque dos Santos

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO-GERAL DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA NA SAÚDE (CGITS/DGITIS/SCTIE/MS)

Pollyanna Teresa Cirilo Gomes

Revisão

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

Wallace Breno Barbosa

Coordenação

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS)

Priscila Gebrim Louly

Supervisão

DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE (DGITIS/SCTIE/MS)

Clementina Corah Lucas Prado

Vania Cristina Canuto Santos

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 no Quadro que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro - 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; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

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

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma de inclusão de estudos.....	53
Figura 2: Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na Comparação 1.....	68
Figura 3: Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na Comparação 2.....	70
Figura 4: Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na Comparação 3.....	71
Figura 5: Meta-análise da subescala de dor da WOMAC, por diferença de médias padronizadas.	74
Figura 6: Meta-análise da subescala de dor da WOMAC, por diferença de médias padronizadas, retirando estudo de alto risco de viés.	74
Figura 7: Gráfico de funil e teste de Egger da mensuração de dor pela escala WOMAC. A=gráfico de funil gerado pelo Revman. B=gráfico de funil com contornos gerado pelo STATA. C=teste de Egger para efeito de pequenos estudos.	75
Figura 8: Meta-análise de dor mensurada pela EVA, por diferença de médias padronizadas.	76
Figura 9: Meta-análise de dor pela EVA, por diferença de médias padronizadas, retirando estudo de alto risco de viés..	77
Figura 10: Meta-análise de dor considerando a escala WOMAC e a EVA, com subgrupos por princípio ativo.....	79
Figura 11: Gráfico de funil para o desfecho dor mensurado pelas escalas WOMAC e EVA. A=gráfico de funil gerado por meio do Revman. B=gráfico de funil com contorno gerado por meio do STATA. C=teste de Egger por meio do STATA....	80
Figura 12: Meta-análise de dados dicotômicos calculados a partir das proporções de respondedores fornecidas, com subgrupos por medicamento.....	82
Figura 13: Gráfico de funil para o desfecho respondedores. A=gráfico de funil por meio do Revman. B=gráfico de funil com contorno por meio do STATA. C=teste de Egger pelo STATA.....	82
Figura 14: Meta-análise da incidência de eventos adversos.	85
Figura 15: Gráfico de funil do desfecho incidência de EA. A=gráfico de funil por meio do Revman. B=gráfico de funil com contorno por meio do STATA. C=teste de Egger por meio do STATA.	86
Figura 16: Meta-análise da incidência de eventos adversos associadas ao trato gastrointestinal.....	87
Figura 17: Gráfico de funil de EA gastrointestinais.....	87
Figura 18: Meta-análise de eventos adversos locais na pele ou subcutâneos para a Comparação 1.	89
Figura 19: Gráfico de funil de EA locais. A=gráfico de funil produzido por meio do Revman. B=gráfico de funil com contorno produzido no STATA. C=teste de Egger pelo STATA.	89
Figura 20: Meta-análise comparando AINEs tópicos com AINEs orais.	91
Figura 21: Meta-análise da incidência geral de eventos adversos para a Comparação 2.	93
Figura 22: Meta-análise de eventos adversos gastrointestinais da Comparação 2.....	94
Figura 23: Meta-análise de eventos adversos locais na pele ou subcutâneos para a Comparação 2.	96
Figura 24: Árvore de decisão do modelo de custo-efetividade.	128
Figura 25: Análise de custo-efetividade – QALY.	131
Figura 26: Diagrama de tornado para ICER.....	132
Figura 27: Curva de aceitabilidade conforme limiar de disposição a pagar – QALY	134
Figura 28: Scatterplot de custo-efetividade – QALY.....	134
Figura 29: Análise de custo-efetividade após análise de sensibilidade determinística – QALY.....	135

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 46 de acordo com a origem.....	36
Tabela 2: Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 46 por meio do formulário técnico científico.....	37
Tabela 3: Contribuições de experiência e opinião da consulta pública nº 46 de acordo com a origem.	38
Tabela 4: Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 46 por meio do formulário de experiência e opinião.....	39
Tabela 5: Pergunta PICO (população, intervenção, comparador, “outcomes” [desfecho]) estruturada e elaborada pela Secretaria-Executiva da Conitec.	47
Tabela 6: Diferentes formas de mensuração da escala WOMAC.....	73
Tabela 7: Formas de mensuração da EVA.....	76

Tabela 8: Parâmetros para estimativa da população com dor crônica elegível ao tratamento com diclofenaco dietilamônio.....	116
---	-----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	15
Quadro 2: Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.....	16
Quadro 3: Avaliação GRADE da qualidade da evidência para a Comparação 1.	27
Quadro 4: Avaliação GRADE da qualidade da evidência para a Comparação 2.	27
Quadro 5: Avaliação GRADE da qualidade da evidência para a Comparação 3.	27
Quadro 6: Custo dos medicamentos.	29
Quadro 7: Custos de acompanhamento.....	29
Quadro 8: Custo incremental de incorporar o diclofenaco dietilamônio ao cenário base com ibuprofeno 600mg.	31
Quadro 9: Custo incremental de incorporar o diclofenaco dietilamônio ao cenário base com naproxeno 500mg.....	31
Quadro 10: Custo incremental de incorporar o diclofenaco dietilamônio ao cenário base toda a população elegível atendida pelo SUS.....	32
Quadro 11: Relação de anti-inflamatórios não esteroides padronizados na RENAME.	48
Quadro 12: Estratégias de busca e plataformas consultadas.....	51
Quadro 13: Estudos selecionados para a Comparação 1, entre AINE tópico e placebo tópico.....	54
Quadro 14: Estudos selecionados para a Comparação 2, entre AINE tópico e mesmo AINE oral.....	61
Quadro 15: Estudos selecionados para a Comparação 3, entre diferentes AINEs tópicos.....	65
Quadro 16: Lista de estudos excluídos.	103
Quadro 17: Custos unitários dos medicamentos considerados na análise.	113
Quadro 18: Custos anuais médios do caso base considerados na análise.	114
Quadro 19: Custo anual médio do medicamento do cenário proposto.	114
Quadro 20: Referências de dor crônica no Brasil.	115
Quadro 21: Proporções da população elegível.....	115
Quadro 22: Estimativa da população elegível atendida pelo Componente Básico da Assistência Farmacêutica.	116
Quadro 23: Estimativa da população elegível atendida pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.	116
Quadro 24: Estimativa da população elegível total.....	117
Quadro 25: Cálculo do caso base do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.	118
Quadro 26: Cálculo do Cenário Alternativo proposto do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.	118
Quadro 27: Custo incremental do cenário proposto sobre o caso base do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.	119
Quadro 28: Cálculo do caso base do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.	119
Quadro 29: Cálculo do cenário alternativo proposto do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.....	119
Quadro 30: Custo incremental do cenário proposto sobre o caso base do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.	120
Quadro 31: Cálculo do caso base da população elegível total.	120
Quadro 32: Cálculo do cenário proposto da população elegível total.	120
Quadro 33: Custo incremental do cenário proposto sobre o caso base para a população elegível total.	121
Quadro 34: Análise de sensibilidade da variável prevalência de dor crônica.....	121
Quadro 35: Características da análise de custo-efetividade de AINEs tópicos.....	125
Quadro 36: Custo dos medicamentos.	127
Quadro 37: Custos de acompanhamento.....	127
Quadro 38: Variáveis de transição.....	129
Quadro 39: Cálculo de utility.	129
Quadro 40: Análise de custo-efetividade – QALY.....	131
Quadro 41: Análise de custo-efetividade após análise de sensibilidade determinística – QALY.....	136

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	9
2.	CONFLITO DE INTERESSES	9
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	10
4.	INTRODUÇÃO	14
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	15
6.	RELEVÂNCIA DO PROBLEMA	16
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	17
7.1.	Efeitos desejáveis da Comparação 1: AINE tópico versus placebo tópico.....	18
7.1.1.	Dor mensurada pelas escalas WOMAC e EVA.....	18
7.1.2.	Dor mensurada pela escala numérica de classificação de dor	19
7.1.3.	Dor mensurada pela escala AUSCAN.....	19
7.1.4.	Proporção de respondedores.....	19
7.1.5.	Avaliação Global do Paciente	19
7.1.6.	Paracetamol de resgate	20
7.2.	Efeitos indesejáveis da Comparação 1: AINE tópico versus placebo tópico.....	21
7.3.	Efeitos desejáveis da Comparação 2: AINE tópico versus mesmo AINE oral.....	22
7.4.	Efeitos indesejáveis da Comparação 2: AINE tópico versus mesmo AINE oral.....	24
7.5.	Efeitos desejáveis da Comparação 3: diferentes AINEs tópicos	25
7.6.	Efeitos indesejáveis da Comparação 3: diferentes AINEs tópicos	26
8.	QUALIDADE GERAL DAS EVIDÊNCIAS (GRADE).....	26
8.1.	Comparação 1: AINE tópico versus placebo tópico	27
8.2.	Comparação 2: AINE tópico versus AINE oral.....	27
8.3.	Comparação 3: diferentes AINE tópicos	27
9.	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS.....	28
10.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	28
10.1.	Avaliação econômica	28
10.2.	Impacto orçamentário.....	30
11.	ACEITABILIDADE.....	32
12.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	32
13.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	33
14.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	33
15.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
16.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	35
17.	CONSULTA PÚBLICA.....	35
17.1.	Contribuições técnico-científicas.....	36
17.1.1.	Perfil dos participantes.....	36

17.1.2.	Descrição das contribuições técnico-científicas.....	37
17.2.	Contribuições de experiência e opinião	38
17.2.1.	Perfil dos participantes.....	38
17.2.2.	Descrição das contribuições de experiência e opinião.....	39
17.3.	Avaliação global das contribuições.....	40
18.	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	40
19.	DECISÃO	40
ANEXO I – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS.....		42
1.	APRESENTAÇÃO	43
2.	CONFLITO DE INTERESSES.....	43
3.	RESUMO EXECUTIVO	44
4.	CONTEXTO	46
4.1.	Objetivo do Parecer Técnico-Científico.....	46
4.2.	Motivação para Elaboração do Parecer Técnico-Científico.....	46
5.	PERGUNTA DE PESQUISA.....	46
5.2.	Intervenção	48
5.3.	Comparador	49
5.4.	Desfechos	49
5.5.	Tipos de estudos	50
6.	BUSCA POR EVIDÊNCIAS	50
6.1.	Termos de busca e bases de dados.....	50
6.2.	Seleção dos estudos.....	51
6.3.	Caracterização dos estudos selecionados.....	54
7.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA.....	67
7.1.	Comparação 1: AINE tópico versus placebo tópico.....	67
7.2.	Comparação 2: AINE tópico versus AINE oral	70
7.3.	Comparação 3: Diferentes AINEs tópicos.....	71
8.	SÍNTESE DOS RESULTADOS	72
8.1.	Comparação 1: AINE tópico versus placebo tópico.....	72
	Desfechos de eficácia.....	72
	Desfechos de segurança.....	85
8.2.	Comparação 2: AINE tópico versus mesmo AINE oral.....	90
	Desfechos de eficácia.....	90
	Desfechos de segurança.....	92
8.3.	Comparação 3: diferentes AINEs tópicos	96
	Desfechos de eficácia	96
	Desfechos de segurança.....	97
9.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	98
9.1.	Comparação 1: AINE tópico versus placebo tópico.....	98
9.2.	Comparação 2: AINE tópico versus AINE oral	99
9.3.	Comparação 3: diferentes AINE tópicos.....	100
10.	LIMITAÇÕES DO PTC	101
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	102

12. LISTA DE ESTUDOS EXCLUÍDOS	103
ANEXO II – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	110
1. APRESENTAÇÃO	111
2. CONFLITO DE INTERESSES	111
3. INTRODUÇÃO	112
4. MÉTODOS	112
4.1. Perspectiva	112
4.2. Horizonte temporal	112
4.3. Custos do tratamento proposto	112
4.4. Custo do tratamento atual	114
4.5. Custo do tratamento proposto	114
4.6. População	114
4.7. Cenários considerados	117
5. RESULTADOS	117
5.1. Demanda aferida do Componente Básico da Assistência Farmacêutica	117
5.2. Demanda aferida do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica	119
5.3. Custo total	120
5.4. Análise de sensibilidade univariada	121
6. LIMITAÇÕES	121
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	122
ANEXO III - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	123
1. APRESENTAÇÃO	124
2. CONFLITO DE INTERESSES	124
3. INTRODUÇÃO	125
4. MÉTODOS	126
4.1. População-alvo	126
4.2. Intervenção e comparadores	126
4.3. Desfechos – medidas de efetividade	126
4.4. Perspectiva	126
4.5. Horizonte temporal	126
4.6. Taxa de desconto	126
4.7. Estimativa de recursos e custos	126
4.8. Modelo escolhido	127
4.9. Efeitos	128
4.10. Limiar de disposição a pagar	129
4.11. Análise de sensibilidade	129
4.12. Pressupostos do modelo	130
5. RESULTADOS	130
5.1. Análise de sensibilidade probabilística	133
6. LIMITAÇÕES	136
7. CONCLUSÃO	136
REFERÊNCIAS	137

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de incorporação de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) tópicos, especificamente do diclofenaco dietilamônio gel, para tratamento de dor crônica musculoesquelética ou de osteoartrite no Sistema Único de Saúde (SUS). A presente demanda surgiu da elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para dor crônica do Ministério da Saúde. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS/HAOC), com o objetivo de avaliar a eficácia, a segurança e o impacto orçamentário de AINEs tópicos para tratamento de dor crônica, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) tópicos, especificamente o diclofenaco dietilamônio.

Indicação: Alívio da dor, inflamação e inchaço como formas localizadas de reumatismos de tecidos moles, além de dor de osteoartrite de joelhos ou dedos.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE).

Introdução: Considera-se que, no Brasil, a dor crônica é umas das principais razões de atendimento ambulatorial. Conceitualmente, trata-se da dor que persiste além de três meses. Referências brasileiras estimam a prevalência de dor crônica entre 28,70 e 76,16% em diferentes cidades. Não há AINEs de administração tópica padronizados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, apenas aqueles de via oral ou parenteral. A via de administração oral possibilita que o medicamento esteja disponível em altas concentrações plasmáticas no sítio de ação, o que pode gerar eventos adversos, como dispepsia, sangramento gastrointestinal e eventos adversos cardiovasculares. O objetivo de se empregar AINEs tópicos seria minimizar eventos adversos sistêmicos e encorajar a adesão ao tratamento pela comodidade.

Pergunta: Os anti-inflamatórios não esteroides tópicos são eficazes e seguros para o tratamento de dor crônica derivada de agravo musculoesquelético ou osteoartrite?

Evidências clínicas: Com o objetivo de responder à pergunta clínica, foram avaliadas três comparações, a saber: AINEs tópicos versus placebo tópico (Comparação 1); AINEs tópicos versus AINEs orais (Comparação 2); diferentes AINEs tópicos (Comparação 3). A Comparação 1 teve estudos com baixo (dois estudos), algumas preocupações (onze estudos) e alto (quatro estudos) risco de viés. O desfecho dor mensurado pela escala WOMAC teve diferença de médias padronizadas (DMP) de -0,34 (IC 95%: -0,53 a 0,14) demonstrando que AINE tópico foi mais efetivo para redução de dor. Já considerando a mensuração da dor pela escala visual analógica (EVA), a DMP foi de -0,21 (IC 95%: -0,30 a -0,12), favorecendo também AINE tópico para redução de dor. Ao realizar comparação de todas as estimativas em meta-análise de efeitos randômicos, a DMP foi de -0,28 (IC 95%: -0,43 a -0,14), favorecendo mais uma vez AINEs tópicos. Especificamente para o diclofenaco tópico, a DMP foi de -0,30 (IC 95%: -0,39 a -0,21), favorecendo a intervenção para redução da dor. Os resultados para o desfecho de proporção de respondedores favoreceram o AINE tópico para redução de sintomas, com RR=1,15 (IC 95%: 1,05 a 1,27). Com relação aos desfechos de segurança, não houve diferença entre os grupos quanto ao risco de eventos adversos gerais, OR=1,15 (IC 85%: 1,00 a 1,32), locais, com OR=1,43 (IC 95%: 0,99 a 2,06), ou gastrointestinais, OR=1,05 (IC 95%: 0,75 a 1,48). Especificamente para o diclofenaco tópico, houve maior incidência de eventos adversos locais na intervenção, com OR=2,03 (IC 95%: 1,36 a 3,05). A Comparação 2 teve estudos com algumas preocupações (dois estudos) e alto (seis estudos) risco de viés. Para o desfecho dor, mensurado pela escala WOMAC, a DMP foi de 0,11 (IC 95%: -0,01 a 0,24), favorecendo o uso de AINE oral, porém sem significância estatística. Apesar de não ser possível realizar meta-análise da proporção de respondedores, os estudos relataram haver maior proporção no grupo diclofenaco oral em comparação ao diclofenaco tópico, além de não haver diferença para esse desfecho entre loxoprofeno oral e tópico. No que se refere aos desfechos de segurança, para incidência de eventos adversos, a RR=0,89 (IC 95%: 0,71 a 1,13) não mostrou diferença significativa entre os grupos. Quanto à incidência de eventos adversos gastrointestinais, a RR=0,54 (IC 95%: 0,33 a 0,87) mostrou que o uso de AINEs tópicos está associado a menos eventos, especialmente no subgrupo diclofenaco, RR=0,32 (IC 95%: 0,11 a 0,91). Como esperado, houve menor chance de desenvolver eventos adversos cutâneos com o uso de AINE oral, OR=3,43 (IC 95%: 1,90 a 6,21). A Comparação 3 incluiu quatro estudos com alto risco de viés. Como foram quatro comparações diferentes nos estudos, não foi realizada meta-análise. Ao comparar S-flurbiprofeno e flurbiprofeno adesivos, o primeiro proporcionou redução da dor, porém com mais eventos adversos, principalmente locais. Considerando flurbiprofeno adesivo e piroxicam gel, o primeiro teve melhor resultado em redução da dor, sem diferenças na incidência de eventos adversos. As comparações piroxicam adesivo versus piroxicam creme e diclofenaco spray versus diclofenaco gel não tiveram diferenças significativas em desfechos de eficácia e segurança.

Avaliação econômica: A análise de custo-efetividade demonstrou que a incorporação do diclofenaco tópico, seja em monoterapia, seja em terapia combinada, não promove ganho de QALY e aumenta o custo do tratamento. Na análise de sensibilidade, foi confirmado a ausência de ganho de QALY, mas houve a possibilidade de redução de custo.

Análise de impacto orçamentário: Para o caso base, considerou-se que indivíduos com dor crônica atendidos pelo SUS estão fazendo uso de ibuprofeno ou naproxeno, e 36,6% deles terão eventos adversos gastrointestinais leves, e, portanto, estarão em uso concomitante de omeprazol. O cenário proposto considerou a população dividida em três partes: uso de AINE oral somente (maior proporção), associação de AINE oral e tópico (proporção intermediária) e AINE tópico somente (parcela menor). Dessa forma, estima-se que o custo incremental acumulado em cinco anos com a incorporação do diclofenaco dietilamônio ao SUS seja de R\$ 71.170.946,00, sendo o aporte dividido entre as populações atendidas pelos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica. Uma vez que existem limitações da análise no que diz respeito às incertezas associadas à estimativa populacional elegível e às proporções de utilização de medicamentos, sugere-se cautela na interpretação e consideração desses dados para a tomada de decisão por parte do gestor.

Recomendações internacionais: O NICE do Reino Unido recomenda que os AINEs tópicos devem ser adicionados aos tratamentos principais para pacientes com osteoartrite do joelho ou da mão. Na Escócia, o uso de AINE tópico deve ser considerado para pacientes com dor crônica derivada de condições musculoesqueléticas, em especial para pacientes com intolerância a AINEs orais. No Canadá, recomenda-se que acetaminofeno e AINEs tópicos sejam considerados para dor crônica não maligna em crianças e jovens.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Não foram localizados medicamentos tópicos potenciais para as indicações clínicas consideradas. Com relação ao diclofenaco dietilamônio gel, não foram identificadas patentes vigentes depositadas no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI).

Considerações finais: A comparação entre AINE tópico e placebo tópico favoreceu o primeiro quanto à eficácia. Entre AINE tópico e AINE oral, o último reduz mais a dor e produz mais eventos adversos gastrointestinais, esse resultado geral se aplica também para o diclofenaco tópico, embora houvesse poucos estudos específicos dessa intervenção. Entre diferentes AINE tópicos, um estudo favorece S-flurbiprofeno adesivo ao flurbiprofeno adesivo convencional; e outro, favorece o flurbiprofeno adesivo e relação ao piroxicam gel. Cabe destacar que a maior parte dos estudos teve alto risco de viés e baixa ou muito baixa qualidade da evidência. O uso de AINEs tópicos pode representar uma opção terapêutica nos casos de intolerância por eventos adversos, sobretudo aqueles de natureza gastrointestinal. Por meio da análise de impacto orçamentário proposta, estima-se que sua incorporação resulte em custo incremental ao SUS.

Recomendação preliminar da Conitec: O relatório foi apreciado na 97ª Reunião Ordinária da Conitec, ocorrida nos dias 5 e 6 de maio de 2021. O Plenário deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) tópicos, incluindo o diclofenaco dietilamônio gel, para o tratamento da dor crônica musculoesquelética ou por osteoartrite em razão de não ser superior em eficácia a anti-inflamatórios orais, tais como o ibuprofeno, já incorporado ao SUS, além do incremento orçamentário em um cenário de possível incorporação.

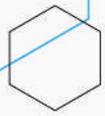
Consulta pública: A Consulta Pública nº 46 foi realizada entre os dias 27/05/2021 e 15/06/2021. Foram recebidas oito contribuições, sendo três pelo formulário para contribuições técnico-científicas e cinco pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Apenas 25% (dois de oito) foram a favor da recomendação da Conitec, 12,5% (um de oito) não foi nem contra nem a favor e a maioria foi contra a recomendação inicial (62,5%, cinco de oito). As contribuições versaram sobre a necessidade de uma alternativa terapêutica para pacientes que tenham alguma contraindicação à via de administração oral e sobre a sua eficácia para o controle da dor. Não foram apresentadas novas evidências científicas, tampouco novas considerações de custo.

Recomendação final: Diante do exposto, os membros presentes na 99ª Reunião Ordinária, no dia 01 de julho de 2021, deliberaram em unanimidade pela não incorporação dos anti-inflamatórios não esteroides tópicos para dor crônica musculoesquelética ou por osteoartrite no SUS. O Plenário entendeu que a consulta pública não agregou informações adicionais a esse relatório que pudessem alterar a recomendação preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 638/2021.

Decisão: Não incorporar os anti-inflamatórios não esteroides tópicos para dor crônica musculoesquelética ou por osteoartrite, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 48, publicada no Diário Oficial da União nº 137, seção 1, página 76, em 22 de julho de 2021



Conitec



4. INTRODUÇÃO

Considera-se que, no Brasil, a dor crônica é umas das principais razões de atendimento ambulatorial da dor. Conceitualmente, trata-se da dor que persiste além de três meses. Referências brasileiras estimam a prevalência de dor crônica entre 28,40 e 76,16%, em diferentes cidades. Estudos mostraram que tal frequência aumenta com a idade e que mulheres são mais propensas a desenvolver o agravo do que homens (1). De fato, em coorte retrospectiva realizada em Maricá, Rio de Janeiro, na faixa etária entre 50 e 59 anos, mulheres tiveram maior prevalência de dor crônica do que homens, os quais foram mais afetados na faixa entre 60 e 69 anos (1). Em estudo mais abrangente, fatores associados à ocorrência desta condição foram gênero feminino, aumento da idade, ser indígena, viver com parceiro, baixa escolaridade, não trabalhar, viver em áreas rurais, usar tabaco e ter depressão (2).

Problemas crônicos na coluna e/ou dor nas costas se referem a agravos como cervicalgias, dores torácicas e ciáticas, transtornos dos discos vertebrais, espondiloses, radiculopatias e dores lombares (3). A Pesquisa Nacional de Saúde, em 2013, estimou a prevalência no Brasil de problema crônico de coluna em 18,5% (IC 95%: 17,8 – 19,1) (4, 5). Em populações específicas, como quilombolas, o agravo pode ter prevalência ainda maior, estimado entre 39,3% entre aqueles residentes em cidades e 50,5% entre residentes rurais (3).

No que se refere à dor lombar crônica, estudo transversal analítico em Presidente Prudente (SP) estimou sua prevalência em 21,7%, sendo que, novamente, mulheres tiveram maior probabilidade de desenvolver o agravo (6). Considera-se que a dor lombar crônica é um fenômeno que envolve sofrimento físico e emocional, incapacidade funcional e redução na participação social (5).

Estimou-se que 26,9% da população brasileira urbana vivendo em capitais tinham sintomas musculoesqueléticos não associados a trauma em 2015. Da mesma forma, a prevalência aumentou com a idade e com o gênero feminino, e os locais mais reportados foram coluna (64,3%) e joelhos (47,0%) (7). Em estudo transversal realizado no Nordeste, a prevalência de dor musculoesquelética foi de 67,5% (IC 95%: 64,3 – 70,7). Dor foi o principal fator associado à incapacidade, seguido pela idade superior a 60 anos (8).

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são medicamentos que interferem na cascata da inflamação, inibindo as ciclo-oxigenases (COX), para não converter o ácido araquidônico em endoperóxidos cíclicos, os quais são precursores de prostaglandinas. Dessa forma, esses medicamentos têm ações anti-inflamatórias, analgésicas, antipiréticas e inibidoras da agregação plaquetária (9).

Os AINEs presentes na RENAME de 2020 são: ibuprofeno em comprimidos de 200, 300 e 600 mg, e em suspensão oral 50 mg/ml; e naproxeno em comprimidos de 250 e 500mg (10). Atualmente, não há AINEs de administração tópica padronizados na lista (10).

A via de administração oral possibilita que o medicamento esteja disponível em altas concentrações plasmáticas no sítio de ação. Essa característica, ainda que necessária, pode gerar diversos eventos adversos, como dispepsia, sangramento gastrointestinal e eventos adversos cardiovasculares decorrentes do uso de inibidores COX-2 seletivos (11). Uma alternativa a ser considerada para alcançar o mesmo efeito terapêutico, com menor risco ao paciente, seria outra via de administração.

Quando AINEs são aplicados de forma tópica, uma alta concentração do medicamento é direcionada para a derme e para os músculos, com menor concentração plasmática. Em articulações, dados sugerem que AINEs tópicos possam alcançar o fluido sinovial (12). Então, o objetivo de se empregar AINEs tópicos seria minimizar eventos adversos sistêmicos e encorajar a adesão ao tratamento pela comodidade. Por isso, a via tópica poderia, potencialmente, beneficiar populações pediátricas e idosas (12).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Existem diversos registros do diclofenaco dietilamônio e de outros AINEs tópicos na ANVISA. As informações descritas no Quadro 1 estão de acordo com uma dessas bulas.

Quadro 1: Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Diclofenaco dietilamônio
Nome comercial	Benevran®, Biofenac®, Biofladex®, Biotifeno®, Cataflam®, Cataflampro®, Cataflexym®, Dicloair®, Diclofenaco de Dietilamônio, Diclofan Gel®, Farmaflan®, Fenaflan®, Fenaren®, Flaxxil®, Neocoflan®, Phaster®, Poltax®, Probenxil®.
Apresentação	Gel, embalagem contendo 1 bisnaga com 60g
Detentor de registro	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A; BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A; CIFARMA CIENTÍFICA FARMACÊUTICA LTDA; CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA; CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA; EMS S/A; EMS SIGMA PHARMA LTDA; FARMA INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA; GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A; GERMED FARMACEUTICA LTDA; GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA; INDÚSTRIA FARMACÊUTICA MELCON DO BRASIL S.A.; LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A; LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA; NOVARTIS BIOCENCIAS S.A; PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A; PRATI DONADUZZI & CIA LTDA; SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.; THEODORO F SOBRAL & CIA LTDA; UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A.

Fabricante	Diversos.
Indicação aprovada (ANVISA)	Alívio da dor, inflamação e inchaço, tais como: Lesões em tecidos moles: traumas em tendões, ligamentos, músculos e articulações, por exemplo, devido a entorses, lesões e contusões ou dores nas costas (lesões esportivas); Formas localizadas de reumatismos de tecidos moles: tendinite, bursite, síndrome mão-ombro e periartropatia. Para o alívio da dor de osteoartrite de joelhos ou dedos.
Posologia e Forma de Administração	O medicamento deve ser aplicado sobre a região afetada, 3 a 4 vezes ao dia, massageando suavemente a pele. A quantidade necessária depende da extensão da área dolorida: 2 a 4g são suficientes para tratar uma área de 400-800 cm ² . A forma de administração é exclusivamente dermatológica.

Fonte: Bula do medicamento (13); consulta ao site da Anvisa; Banco de Preços em Saúde.

Patente: Não há patentes vigentes para diclofenaco dietilamônio gel.

Contraindicações: Hipersensibilidade conhecida ao diclofenaco ou outro componente da formulação; pacientes com crises de asma, angioedema, urticária ou rinite aguda desencadeados por ácido acetilsalicílico ou por outros AINE; último trimestre de gravidez (13).

Cuidados e precauções: A probabilidade de eventos adversos sistêmicos deve ser considerada se o medicamento for usado em doses mais elevadas ou por um período mais longo que o recomendado. O medicamento deve ser aplicado sobre pele intacta e não doente, sem feridas ou escoriações. O produto não deve ser ingerido ou entrar em contato com mucosas. Se ocorrerem erupções cutâneas após a aplicação, seu uso deve ser interrompido (13).

Eventos adversos: Incluem reações da pele no local da aplicação, sendo leves e passageiras. Em casos raros, podem ocorrer reações alérgicas, dermatite de contato e dermatite bulosa. Em ocorrências muito raras, pode ocorrer reações alérgicas da pele generalizadas, urticárias, angioedema, reações de fotossensibilidade, asma, erupção cutânea pustular, hipersensibilidade e edema angioneurótico (13).

Preço disponível para a tecnologia

Quadro 2: Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.

Apresentação	Preço fábrica ICMS 18%*	PF 18%*	Preço praticado em compras públicas***
1 PCC GEL TOP CT BL AL X 60 G	R\$ 5,24	R\$ 9,97	R\$ 2,64

Fonte: *Tabela CMED: Menor preço do diclofenaco genérico. Uma vez que o diclofenaco não consta na lista do CAP, foi utilizado o PF 18% (PF 18%: 11,6 MG/G GEL CT TB AL LAMIN X 60 G), disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/xls_conformidade_gov_20210412091937763.xls/view>, acesso em: 27/04/2021; ***Consulta ao site da Anvisa; Banco de Preços em Saúde.

6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

Considera-se que a dor crônica é um fenômeno multifacetado com aspectos físicos, psicológicos e sociais, que impacta não somente o indivíduo, mas também os serviços de saúde e a sociedade (14). De 2007 a 2012, foram registrados

no Sistema Nacional de Atendimento Médico (SINAM) cerca de 32.000 trabalhadores brasileiros com distúrbios musculoesqueléticos, com média de 40 anos de idade, os quais perderam 5 milhões de dias de trabalho foram perdidos para estes trabalhadores (15). Em análise de carga de doença, observou-se que as principais causas de concessão de auxílio-doença e aposentadoria por invalidez foram dorsopatias, doenças de partes moles, osteoartrite e artropatias inflamatórias crônicas. Estima-se, ainda, que a osteoartrite seja a incapacidade associada a doença mais comumente diagnosticada. Pelo CID-10, as doenças do sistema musculoesquelético e do tecido conectivo foram responsáveis por 19,9% do total dos auxílios-doença no Brasil em 2014 (16).

Em inquérito sobre a prevalência de dor crônica, 40% dos respondentes haviam usado AINEs para o manejo da dor (14). Em estudo de automedicação analgésica, o tratamento mais frequente independentemente de prescrição era composto de AINEs, dipirona e paracetamol (48,4%). Os outros tratamentos relatados, em ordem de frequência, foram: relaxantes musculares (18,9%) e opioides fracos (2,6%). Cabe destacar que 25% dos portadores de dor crônica não faziam uso de nenhum tipo de medicamento para dor, o que pode caracterizar uma demanda não atendida (17).

Apesar de ser a classe de medicamentos mais utilizada para dor crônica, os AINEs não são recomendados para uso prolongado, e recomenda-se vigilância da sua toxicidade. O uso crônico de AINEs pode ocasionar úlceras e sangramentos gastrointestinais, o que pode se tornar mais grave com o envelhecimento (14). Foi estimado que, anualmente, mais de 100.000 pacientes são hospitalizados devido a complicações gastrointestinais derivadas do uso de AINEs, e cerca de 16.000 pessoas morrem de tais complicações (18). O risco de desenvolver complicações pelo uso de AINEs é dose dependente, e acredita-se que o custo médio dos eventos adversos gastrointestinais aumenta cerca de 60% ao custo do tratamento (18). Além do risco associado ao trato gastrointestinal, o uso de AINEs é associado ao aumento do risco de morte, a hospitalização devido a insuficiência cardíaca e a infarto do miocárdio, além do risco de insuficiência renal aguda. Este último foi caracterizado como dose dependente e aumenta com o uso prologado (18).

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Foram encontrados 1279 registros nas plataformas de busca. Após a remoção de duplicatas, 1270 registros foram triados por uma revisora. Na fase seguinte, 168 textos completos foram avaliados para elegibilidade, também por uma revisora. Ao final, 30 textos foram incluídos na revisão, sendo que dois deles se referem ao mesmo estudo, sendo 29 estudos no total. Este processo foi realizado por meio do webapp Rayyan (19).

Os ensaios clínicos randomizados (ECR) incluídos foram publicados entre 1993 e 2019, e incluíram pessoas com osteoartrite de joelho em sua maioria (n=19). As demais condições incluíram osteoartrites de mão e de lombar, dor localizada, tendinopatia de tendão de Aquiles, epicondilite lateral, artrite reumatoide, espondilite anquilosante e disfunção temporomandibular. A maioria dos estudos caracterizavam a dor crônica como aquela com duração de um a

três meses. No entanto, estudos não foram excluídos pela impossibilidade de determinar se a dor era aguda ou crônica. Mais informações podem ser encontradas no Anexo I – Síntese de Evidências.

Considerando-se as diferentes comparações identificadas, optou-se por estratificar os resultados em três grandes grupos:

- A Comparação 1 avaliou o efeito de classe, isto é, AINE tópico versus placebo tópico. Foram incluídos 17 ECRs, os quais estudaram: cetoprofeno gel (n=3), cetoprofeno adesivo (n=1), diclofenaco gel (n=6), diclofenaco solução tópica (n=4), flurbiprofeno adesivo (n=1), piroxicam gel (n=1) e nimesulida gel (n=1).
- A Comparação 2, AINE tópico versus respectivo AINE oral, tem oito ECRs e nove publicações, uma vez que os estudos Underwood, 2008 A (20) e Underwood, 2008 B (21) se referem ao mesmo ensaio clínico. Os medicamentos avaliados nessa comparação foram diclofenaco solução tópica, diclofenaco gel, ibuprofeno tópico e loxoprofeno adesivo.
- Já a Comparação 3, entre diferentes AINEs tópicos, teve quatro ECRs incluídos.

7.1. Efeitos desejáveis da Comparação 1: AINE tópico versus placebo tópico

7.1.1. Dor mensurada pelas escalas WOMAC e EVA

Uma vez que os estudos incluíram diferentes AINEs tópicos, avaliaram dor em diferentes condições e considerando a heterogeneidade da mensuração de dor pela escala WOMAC, optou-se por utilizar meta-análise de efeitos randômicos das diferenças de médias padronizadas (DMP). Dessa forma, a DMP para dor pela escala WOMAC foi de -0,34 (IC 95%: -0,53 a -0,14), indicando que o uso de AINEs tópicos reduz mais a dor do que placebo tópico, com heterogeneidade alta $I^2=86\%$.

Outros estudos avaliaram a dor, não pela escala WOMAC, usada para osteoartrite de joelho, mas com a escala visual analógica (EVA). Nesse caso, também pela heterogeneidade de relatos, optou-se por utilizar a DMP. O tamanho de efeito foi de -0,21 (IC 95%: -0,30 a -0,12), demonstrando que o uso de AINEs tópicos foi associado com a diminuição da dor de forma significativa, sem heterogeneidade estatística ($I^2=0$).

Considerando que ambas a subescalas de dor da WOMAC e a escala visual analógica (EVA) mensuram o desfecho dor, porém em diferentes condições, e, considerando o propósito deste relatório, optou-se por combinar os resultados dos estudos por meio da diferença de médias padronizadas (DMP). Assim, o efeito total associa o uso de AINEs tópicos à redução da dor, sendo o efeito absoluto de -0,28 (IC 95%: -0,43 a -0,14), com heterogeneidade alta $I^2= 82\%$. A análise por subgrupo, por medicamento, reduz a heterogeneidade para diclofenaco, mas não para cetoprofeno. Separando por subgrupos os estudos com cetoprofeno tópico, a DMP foi de -0,07 (IC 95%: -0,25 a 0,10), e, com diclofenaco tópico, a DMP foi de -0,30 (IC 95%: -0,39 a -0,21). Os medicamentos piroxicam e nimesulida tópicos só tiveram um estudo cada, ambos com alto risco de viés associado.

7.1.2. Dor mensurada pela escala numérica de classificação de dor

No estudo de Bussin, 2017, estudou-se a dor de pacientes com tendinopatia no tendão de Aquiles, solicitando aos pacientes que saltassem de um pé só repetidas vezes e depois classificassem sua dor na escala numérica. Na linha de base, a dor de salto média era 4,3 (IC 95%: 3,42 a 5,18). Com o uso de diclofenaco gel, a dor média de salto caiu para 3,1 (IC 95%: 2,35 a 3,85), e, com o uso de placebo, a dor média foi de 3,8 (IC 95%: 2,63 a 4,97) (22).

Já no estudo de Wadsworth, 2016, que investigou diclofenaco solução tópica para osteoartrite de joelho, os autores relataram não haver diferenças significativas entre intervenção e comparador em escores médios de intensidade de dor pela escala numérica ao meio dia, noite ou durante as 24h prévias, no entanto, não proveram valores absolutos (23).

7.1.3. Dor mensurada pela escala AUSCAN

O estudo de Altman, 2009 foi o único que investigou osteoartrite sintomática da mão dominante. A mudança absoluta no escore AUSCAN total da linha de base ao final do estudo em média (DP) foi de 26,7 (26,6) para a intervenção e de 20,5 (27,3) para o grupo controle. No sub escore de dor, a mudança da linha de base ao final do estudo em média (DP) foi de 27,2 (26,9) para o grupo intervenção e de 22,5 (27,8) para o grupo placebo; $p=0,09$. Para incapacidade, a mudança da linha de base ao final do estudo em média (DP) foi de 26,5 (27,6) para o grupo intervenção e de 19,2 (28) para o grupo placebo; $p=0,017$. Já para rigidez, a mudança da linha de base ao final do estudo em média (DP) foi de 26,6 (30,0) para o grupo intervenção e de 21,1 (30,5) para o grupo placebo; $p=0,048$ (24).

7.1.4. Proporção de respondedores

A proporção de respondedores se refere à proporção de pacientes que alcançaram ³50% de diminuição de sintomas de dor a partir da linha de base. Essa definição varia entre os estudos, com critérios mais ou menos restritos. As proporções reportadas nos estudos estão descritas no Anexo I – Síntese de Evidências. Para fins de comparação entre os grupos, os valores absolutos da tabela de contingência 2x2 foram calculados pelos revisores e, então, meta-analisados. Dessa forma, a estimativa foi de $RR=1,15$ (IC 95%: 1,05 a 1,27) a favor do AINE tópico, o que ainda é verdadeiro no subgrupo de estudos que investigaram o diclofenaco $RR=1,22$ (IC 95%: 1,11 a 1,33), com heterogeneidade substancial e baixa, $I^2=62\%$ e $I^2=25\%$, respectivamente. O estudo que investigou o piroxicam tópico, McCleane, 2000 (25), foi destoante desta análise, principalmente devido à sua imprecisão. No entanto, ele tem pequeno peso e alto risco de viés, e, portanto, pouca influência sobre o resultado.

7.1.5. Avaliação Global do Paciente

A avaliação global do paciente trata-se de perguntá-lo: “como a osteoartrite na sua articulação de estudo tem estado nas últimas 48 horas?”.

Para a comparação cetoprofeno e placebo tópicos, os autores referem que uma proporção semelhante de pacientes nos grupos classificou sua resposta como regular, boa ou excelente (variação: 68,0 a 73,0%) (26). Já outro estudo referiu que a resposta à terapia foi classificada como “excelente” ou “boa” por 54,7% dos pacientes na intervenção e por 60,5% dos pacientes na comparação (27).

Na comparação diclofenaco e placebo tópicos, os resultados foram:

- Intervenção classificada como "bom", "muito bom" ou "excelente" por 69% de pacientes no grupo diclofenaco em comparação com 58% para o placebo (28);
- Pacientes no grupo diclofenaco eram significativamente mais propensos a classificar o tratamento como muito bom ou excelente (49% versus 39%; $p=0,007$) (29);
- 47,7% dos pacientes no grupo diclofenaco classificou o tratamento como "Muito Bom" ou "Excelente" em comparação com 36,5% no grupo placebo (24);
- A intervenção foi classificada como "muito bom" ou "excelente" por 56% dos pacientes em uso de diclofenaco, comparado com 42% no grupo placebo (30);
- A mudança desde a linha de base até o final do estudo no escore foi de -1,1 (DP: 1,2) para a intervenção e -0,9 (DP: 1,1) para o placebo (23);
- O escore médio para a solução de diclofenaco tópica (6,7 [IC 95%: 6,1 a 7,4]) foi superior ao controle (7,8 [IC 95%: 6,9 a 8,6]) com significância estatística, conforme dados relatados pelos autores (31);
- Houve diferença significativamente maior a partir da linha de base no grupo diclofenaco comparado com o grupo veículo (-1,3 versus -0,9; $p=0,003$)(32);
- O grupo diclofenaco teve um número de pacientes significativamente maior com resposta de avaliação global "bom" ou "muito bom" comparado com o grupo comparador (46 [43,8%] versus 18 [16,8%]; $p<0,0001$)(33).

Na comparação entre nimesulida e placebo tópicos, a média dos escores de satisfação global do paciente para a intervenção foi de 3,3 e para o comparador, de 1,8 (34).

7.1.6. Paracetamol de resgate

Esse desfecho foi descrito de forma bastante heterogênea entre os estudos, sendo que alguns descreveram a porcentagem de pacientes que fez uso de medicamento de resgate, outros, a média de comprimidos ou miligramas por dia, ou mesmo a média de dias.

Na comparação entre cetoprofeno e placebo tópicos, somente um estudo reportou esse desfecho, sendo que 82,1% de pacientes usaram paracetamol de resgate na intervenção e 80,8%, na comparação (27).

Na comparação entre diclofenaco e placebo tópicos, os resultados foram divergentes:

- 39% pacientes usaram 0,4 comprimidos/dia no grupo diclofenaco; 39% pacientes usaram 0,4 comprimidos/dia no grupo placebo (28);
- 91,3% pacientes na intervenção, em comparação com 92,4% no placebo (29);
- 82,1% pacientes na intervenção, em comparação com 82,6% no placebo (24);
- 52,3% pacientes na intervenção, em comparação com 63,6% no placebo (23);
- o consumo médio de acetaminofeno foi menor no grupo diclofenaco tópico (36,2 [DP: 52,2] comprimidos) do que no grupo controle (49,5 [DP: 63,4] comprimidos) (31);
- em média (DP), o grupo diclofenaco consumiu 416 (418) mg por paciente/dia e o grupo veículo, 468 (473) mg por paciente/dia (32);
- em média (DP) do consumo, o grupo diclofenaco usou 0,9 [0,9] comprimidos/dia e grupo controle usou 1,1 [1,0]; $p=0,079$ (33).

Na comparação entre piroxicam e placebo tópicos, ao final do estudo, o grupo intervenção usou, em média, 4,56 comprimidos (IC 95%: 3,51 a 5,61) e o grupo placebo usou 4,23 (IC 95%: 3,33 a 5,13) (25).

Na comparação entre nimesulida e placebo tópicos, a maioria dos pacientes no grupo placebo declarou que o medicamento tópico que estavam usando não foi efetivo para sua dor, e que tiveram que usar medicamento de resgate. No entanto, os autores não relataram números absolutos (34).

7.2. Efeitos indesejáveis da Comparação 1: AINE tópico versus placebo tópico

7.2.1. Incidência geral de eventos adversos

Dados sobre eventos adversos foram obtidos para 10 estudos, randomizando 1952 participantes para AINEs tópicos e 1910 participantes para o grupo controle. Na análise por efeitos randômicos, não houve diferença entre os grupos quanto ao risco de eventos adversos (OR=1,15, IC 95%: 1,00 – 1,32). Não houve evidência de heterogeneidade estatística: $I^2=0,0\%$. Os estudos de Burnham, 1998 (35); Wadsworth, 2016 (23); Bussin, 2017 (22); Bookman, 2004 (31); Roth, 2004 (32); Baer, 2005 (33); e Ergun, 2007(34) não relataram esse desfecho.

7.2.2. Eventos adversos gastrointestinais

Dados sobre eventos adversos no trato gastrointestinal foram obtidos para 10 estudos, randomizando 2097 participantes para AINEs tópicos e 1951 participantes para o grupo controle. Na análise por efeitos randômicos, o tratamento com AINEs tópicos não foi associado com um risco aumentado de eventos adversos no trato gastrointestinal (OR=1,05, IC 95%: 0,75 – 1,48). Não houve evidência de heterogeneidade estatística significativa: $I^2=7\%$. Os estudos de Burnham, 1998 (35); Bussin, 2017 (22); Wadsworth, 2016 (23); Poul, 1993 (36) e Ergun, 2007 (34) não relataram esse desfecho.

Os estudos Baer, 2005 (33) e McCleane, 2000 (25) não relataram a incidência de eventos gastrointestinais ao todo, mas relataram alguns eventos:

- Dor abdominal e dispepsia foram reportados em 4 (3,7%) participantes no grupo diclofenaco e em 1 (0,9%) participante no grupo controle (33);
- Um paciente teve dispepsia com piroxicam e um paciente teve náusea com placebo (25).

7.2.3. Eventos adversos no local de aplicação

Dados sobre eventos adversos na pele e tecido subcutâneo foram obtidos para 11 estudos, randomizando 2229 participantes para AINEs tópicos e 2127 participantes para o grupo controle. Na análise por efeitos randômicos, o tratamento com placebo não foi associado com um risco aumentado de eventos adversos (OR=1,43, IC 95%: 0,99 – 2,06). Houve heterogeneidade estatística substancial: $I^2=54\%$.

Os seguintes estudos não relataram presença ou ausência desses eventos adversos: Bussin, 2017 (22); Poul, 1993 (36) e McCleane, 2000 (25).

Os seguintes estudos não relataram dados gerais desse desfecho, apenas eventos pontuais:

- Um paciente desenvolveu *rash* no local de aplicação em uso de gel de diclofenaco (35);
- Eventos adversos associados ao tratamento foram reações no local de administração, o que incluiu pele seca, esfoliação, eritema, prurido e dor (23);
- Pele seca no local de aplicação ocorreu em 42/107 (39,3%) no grupo diclofenaco e em 23/109 (21,1%) no grupo comparador (33).

7.3. Efeitos desejáveis da Comparação 2: AINE tópico versus mesmo AINE oral

Essa comparação contou com oito estudos, dois com risco de viés moderado e seis com alto risco de viés. Três deles investigaram diclofenaco tópico versus diclofenaco oral, dois investigaram ibuprofeno tópico versus ibuprofeno oral e dois, loxoprofeno tópico versus loxoprofeno oral. No que se refere a condições clínicas, os estudos investigaram osteoartrite/dor no joelho, disfunção temporomandibular e espondilite anquilosante.

7.3.1. Dor mensurada pela escala WOMAC

Em meta-análise de três estudos, randomizando 490 pacientes para AINE tópico e 487 pacientes para AINE oral, a DMP sumária foi de 0,11 (IC 95%: -0,01 a 0,24), indicando que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Apesar de mais dois estudos terem mensurado a WOMAC, não foi possível incluí-los na análise, pois não proveram os resultados dos grupos, apenas o efeito do tópico subtraído do oral.

7.3.2. Dor mensurada pela escala visual analógica

Na comparação de AINEs tópicos *versus* AINEs orais, não foi possível meta-analisar os resultados de EVA, pois os estudos não forneceram informação de desvio padrão dos resultados, somente as diferenças absolutas. São elas:

- A mudança absoluta na escala visual analógica no grupo tópico foi de -5,9 e no grupo oral foi de -6,1 (37);
- O grupo que recebeu diclofenaco oral em dose reduzida e diclofenaco tópico apresentou diferença de médias de -4,6 entre os escores de EVA após e antes da terapia; já no grupo diclofenaco oral somente, a diferença foi de -3,84 (38);
- Mudança absoluta no escore de dor total de 0 a 10cm foi de -1,0 (IQR: -2; 0) para o grupo tópico e de -2,0 (IQR: -3; -1) para o grupo oral (39);

7.3.3. Dor mensurada pela escala ASAS20

Esse desfecho foi reportado somente pelo estudo de Fan, 2019, por ser específico da condição espondilite anquilosante. Os autores descrevem como a porcentagem de pacientes que alcançaram 20% de resposta em espondilite anquilosante, isto é, melhora ³20% e melhora líquida de ³1 unidade (EVA de 0 a 10cm) desde a linha de base em 3 ou mais de 4 domínios especificados, além da ausência de piora em qualquer dos domínios (39). Nenhuma diferença significativa entre os grupos LX-P (loxoprofeno “*patch*”, ou adesivo) e LX-T (loxoprofeno “*tablet*” ou comprimido) na proporção de pacientes que alcançaram a resposta ASAS20 na semana 4 [19/35 (54,3%) para o grupo LX-P vs. 26/35 (74,3%) para LX-T] foram observados. Além disso, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para a resposta ASAS 5/6 nas semanas 4 entre os dois grupos [semana 4, 13/35 (37,1%) vs. 16/35 (45,7%); $p=0,467$] (39).

7.3.4. Proporção de respondedores

Somente dois estudos relataram esse desfecho: Tugwell, 2004 (40) e Mu, 2016 (41). Sessenta por cento (201 de 303) no grupo tópico e 70% (210 de 301) no grupo oral foram respondedores no estudo que investigou diclofenaco. Já no estudo que investigou loxoprofeno, não houve diferenças estatisticamente significativas entre o grupo tópico e o grupo oral na semana 4 (72,8%, IC 95%: 63,2 a 82,5% vs. 60,2%, IC 95%: 49,7 a 70,8%; $p=0,088$) com uma diferença de 12,6% (IC 95%: -1,7 a 26,9%) (41).

7.3.5. Avaliação Global do Paciente

O desfecho foi mensurado de forma diferente nos estudos:

- Em EVA de 0 a 100 mm, a mudança desde a linha de base até o final do estudo em média (DP) no grupo tópico foi de -27 (31) e de -32 (32) no grupo oral (40);
- A mudança do escore desde a linha de base até o final do estudo em média (DP) foi de -1,36 (1,19) no grupo tópico e de -1,42 (1,29) no grupo oral (42);

- 14,8% dos pacientes em uso de loxoprofeno tópico e 10,8% dos pacientes em uso de loxoprofeno oral relataram estar "muito bem", com diferença estatisticamente significativa na análise por intenção de tratar ($p=0,045$), mas não na análise por protocolo ($p=0,081$) (41).

7.3.6. Paracetamol de resgate

Como descrito anteriormente, a mensuração desse desfecho diferiu de forma importante entre os estudos:

- A média (DP) do uso de acetaminofeno foi de 0,64 (0,83) comprimidos por dia e de 0,55 (0,82) comprimidos por dia, em estudo que investigou diclofenaco tópico versus oral (42);
- 57 (46%) pacientes receberam prescrição para medicamento de resgate no grupo tópico, com 34 (DP: 67) doses diárias por participante, enquanto no grupo oral esse número foi de 55 (42%) pacientes com 43 (DP: 107) doses diárias prescritas por paciente, em estudo que investigou o ibuprofeno (20, 21);

7.4. Efeitos indesejáveis da Comparação 2: AINE tópico versus mesmo AINE oral

7.4.1. Incidência geral de eventos adversos

Foi realizada meta-análise de cinco estudos, com 418 participantes randomizados para AINE tópicos e 423 para AINEs orais, com $RR=0,89$ (IC 95%: 0,71 a 1,13), indicando que não houve diferença significativa entre os grupos em termos de incidência de eventos adversos. Nota-se que os estudos de Tugwell, 2004 (40) e Di Rienzo Businco, 2004 (37) não reportaram esse desfecho, e o estudo de Gor, 2016, relatou que “*Não houve eventos adversos reconhecidos como tal, pois os pacientes receberam medicamentos bloqueadores de receptor H2 ou inibidores de bomba de próton com a terapia*” (38).

7.4.2. Eventos adversos gastrointestinais

Em meta-análise de efeitos randômicos com 747 pacientes no grupo AINE tópico e 752 pacientes no grupo AINE oral, a estimativa foi de $RR=0,54$ (IC 95%: 0,33 a 0,87). Em análise de subgrupos, esse resultado se manteve somente na comparação entre diclofenaco tópico e oral, com $RR=0,32$ (IC 95%: 0,11 a 0,91). A heterogeneidade foi alta para ambas as estimativas, com $I^2=75\%$ e $I^2=85\%$, respectivamente.

7.4.3. Eventos adversos no local de aplicação

Houve menor incidência de eventos adversos cutâneos no grupo que recebeu AINEs orais. Em meta-análise de efeitos randômicos, com 298 pacientes no grupo AINE tópico e 297 no grupo AINE oral, a estimativa foi de $OR=3,43$ (IC 95%: 1,90 a 6,21), sem evidência de heterogeneidade ($I=0\%$), e com grande imprecisão das estimativas, dado o pequeno número de eventos.

7.5. Efeitos desejáveis da Comparação 3: diferentes AINEs tópicos

7.5.1. Dor mensurada pela escala visual analógica

Para a comparação S-flurbiprofeno adesivo (SFPP) versus flurbiprofeno (FP) convencional adesivo, a média de mínimos quadrados da variação de EVA foi 40,9 (IC 95%: 39,3 - 42,6) mm no grupo SFPP e 30,6 (IC 95%: 28,9 - 32,2) mm no grupo FP, e o grupo SFPP mostrou dor significativamente reduzida em comparação com o grupo de FP ($p < 0,001$) (43).

Para a comparação entre flurbiprofeno adesivo e piroxicam gel, a mudança na intensidade da dor em geral, a média de melhora para aqueles que escolheram flurbiprofeno (ao final do crossover) foi de 2,4, versus 1,7 daqueles que escolheram o piroxicam, em escala de 0 a 8 (0 = nenhuma a 8 = muita dor) (44).

Já na comparação entre piroxicam adesivo e piroxicam creme, as alterações nas pontuações de EVA para o adesivo de piroxicam foram de 66,3 (DP 18,9) mm da visita inicial a 38,3 (DP 26,6) mm na visita final; já para o grupo creme de piroxicam, foram de 72,4 (DP 17,6) mm desde a visita inicial até 42,2 (DP 21,7) mm na visita final (45).

7.5.2. Dor mensurada pelo Inventário Breve da Dor

Somente a comparação entre diclofenaco spray e diclofenaco gel considerou esse desfecho. Os autores relatam que a dor melhorou significativamente na semana de tratamento com gel, mas não houve melhora adicional na semana de tratamento com spray. No dia 4, o tratamento com spray já havia mostrado um controle da dor significativamente melhor do que o gel. Embora os escores de dor fossem ligeiramente mais baixos com o spray em comparação com o gel, nenhuma diferença estatística pôde ser detectada entre os tratamentos ativos no dia 7 (46).

7.5.3. Proporção de respondedores

A comparação entre piroxicam adesivo e piroxicam creme reportou que a proporção de respondedores para o grupo adesivo de piroxicam foi de 60,0% (DP 6,4%), e para o grupo creme de piroxicam foi de 61,7% (DP 6,3%). Além disso, o intervalo de confiança (IC) de 95% para a diferença entre a taxa média de resposta dos dois tratamentos ativos foi de -19,8% a +16,4% e estava dentro do intervalo definido ($\pm 20\%$) aceito para a conclusão da equivalência terapêutica (45).

7.5.4. Paracetamol de resgate

Para a comparação entre diclofenaco spray e diclofenaco gel, os autores reportaram que nenhuma medicação extra foi necessária durante qualquer uma das semanas de tratamento ou *washout*. Segundo a pesquisa, ou o tratamento foi eficaz ou a dor osteoartárica não foi forte o suficiente para exigir medicação de resgate (46).

7.6. Efeitos indesejáveis da Comparação 3: diferentes AINEs tópicos

7.6.1. Incidência geral de eventos adversos

A comparação entre S-flurbiprofeno e flurbiprofeno convencional provocou eventos adversos em 52 pacientes em 316 tratados com SFPP e em 38 de 317 pacientes tratados com FP (43).

Na comparação entre flurbiprofeno adesivo e piroxicam gel, 12 de 137 participantes tratados com o primeiro tiveram eventos adversos em comparação com 9 de 135 tratados com o último (44).

A comparação entre piroxicam adesivo e piroxicam creme teve cinco participantes em cada grupo com eventos adversos (45).

Já entre diclofenaco spray e diclofenaco gel, os autores reportaram que, com exceção de um caso de dor gastrointestinal leve com tratamento com gel, os outros eventos adversos provavelmente não estavam relacionados à intervenção (46).

7.6.2. Eventos adversos gastrointestinais

O estudo de Yataba, 2017 relatou que dois participantes no grupo SFPP apresentaram eventos adversos gastrointestinais (43).

7.6.3. Eventos adversos no local de aplicação

A comparação entre S-flurbiprofeno e flurbiprofeno convencional provocou eventos adversos locais em 30 de 316 tratados com SFPP e em cinco de 317 pacientes tratados com FP (43).

A comparação entre piroxicam adesivo e piroxicam creme teve dois e um participantes com eventos adversos locais, respectivamente (45).

8. QUALIDADE GERAL DAS EVIDÊNCIAS (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada por meio da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (Quadro 3, Quadro 4, Quadro 5). A avaliação completa está disponível no Anexo I – Síntese de Evidências.

Os desfechos tiveram a qualidade da evidência julgada de “muito baixa” até “baixa”.

8.1. Comparação 1: AINE tópico versus placebo tópico

Quadro 3: Avaliação GRADE da qualidade da evidência para a Comparação 1.

Desfechos (número de estudos)	Número de participantes		Qualidade da evidência
	AINE tópico	placebo tópico	
Dor pela escala WOMAC (11)	1849	1789	⊕○○○ MUITO BAIXA
Dor pela escala visual analógica (6)	934	922	⊕⊕○○ BAIXA
Dor - WOMAC e EVA (15)	2449	2378	⊕○○○ MUITO BAIXA
Respondedores (10)	1080/2006 (53.8%)	920/1970 (46.7%)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Incidência de eventos adversos (8)	754/1849 (40.8%)	680/1809 (37.6%)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Eventos adversos gastrointestinais (10)	89/2097 (4.2%)	75/1951 (3.8%)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Eventos adversos locais (11)	301/2229 (13.5%)	208/2047 (10.2%)	⊕○○○ MUITO BAIXA

8.2. Comparação 2: AINE tópico versus AINE oral

Quadro 4: Avaliação GRADE da qualidade da evidência para a Comparação 2.

Desfechos (número de estudos)	Número de participantes		Qualidade da evidência
	AINE tópico	AINE oral	
Dor pela escala WOMAC (3)	490	487	⊕⊕○○ BAIXA
Incidência de eventos adversos (5)	192/418 (45.9%)	210/423 (49.6%)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Eventos adversos gastrointestinais (7)	184/747 (24.6%)	275/752 (36.6%)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Eventos adversos locais (5)	51/298 (17.1%)	16/297 (5.4%)	⊕○○○ MUITO BAIXA

8.3. Comparação 3: diferentes AINE tópicos

Quadro 5: Avaliação GRADE da qualidade da evidência para a Comparação 3.

Estudo	Comparação		Qualidade da evidência
Yataba, 2017 (43)	S-flurbiprofeno adesivo	Flurbiprofeno adesivo	⊕⊕○○ BAIXA
Ritchie, 1996 (44)	Flurbiprofeno adesivo	Piroxicam gel	⊕○○○ MUITO BAIXA
Allegrini, 2009 (45)	Piroxicam adesivo	Piroxicam creme	⊕⊕○○ BAIXA
Kilminster, 1999 (46)	Diclofenaco spray	Diclofenaco gel	⊕⊕○○ BAIXA

9. BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

No que se refere à Comparação 1, entre AINE tópico e placebo tópico, a qual contou com dois estudos de baixo risco de viés, 11 com algumas preocupações e quatro de alto risco de viés, a qualidade geral da evidência foi baixa quanto à conclusão de que AINE tópico foi superior ao placebo para diminuição da dor a partir da linha de base. Houve maior redução de sintomas dentre os pacientes tratados com AINEs tópicos, com certeza muito baixa na evidência. Nem a intervenção nem o comparador foi associado ao aumento de eventos adversos gerais, locais ou gastrointestinais (certeza muito baixa). Os resultados da classe de medicamentos continuaram verdadeiros para o subgrupo com diclofenaco gel como intervenção.

A Comparação 2, entre AINE tópico e AINE oral, teve dois estudos com algumas preocupações e seis com alto risco de viés. No desfecho redução de dor a partir da linha de base, a meta-análise favoreceu o AINE oral, mas sem significância estatística, com certeza baixa no corpo de evidências. Houve mais respondedores no grupo tratado com diclofenaco oral do que no tópico, porém sem diferença entre os outros medicamentos estudados. A incidência geral de eventos adversos não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos e foi verificada baixa certeza na evidência. Quanto aos eventos adversos gastrointestinais, o uso de AINE tópico teve significativamente menor incidência, especialmente no caso do diclofenaco oral versus tópico, embora com muito baixa certeza. Como esperado, o grupo do AINE oral teve menos eventos adversos locais, também com muito baixa certeza.

A Comparação 3, entre diferentes AINEs tópicos, contou com quatro estudos de alto risco de viés, cada um com uma comparação diferente. Na comparação entre S-flurbiprofeno e flurbiprofeno adesivo, o primeiro teve melhor resultado para dor, porém mais eventos adversos, especialmente os locais, com baixa certeza na evidência. Entre o flurbiprofeno adesivo e o piroxicam gel, o primeiro teve melhor resultado para dor, com perfis parecidos de eventos adversos, com muito baixa certeza. Já as comparações entre piroxicam adesivo versus piroxicam creme e diclofenaco spray versus diclofenaco gel não tiveram diferenças significativas em resultados para eficácia ou segurança, ambos com baixa certeza.

10. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

10.1. Avaliação econômica

Foi realizada uma avaliação econômica para estimar a relação de custo-efetividade incremental dos AINEs tópicos, especificamente, do diclofenaco dietilamônio, comparado ao tratamento disponível no SUS para dor crônica, com ibuprofeno. Os tratamentos avaliados foram: diclofenaco dietilamônio tópico somente, associação de ibuprofeno oral 600mg e diclofenaco tópico e ibuprofeno oral somente. Os desfechos intermediários foram definidos pela redução da dor crônica e a ocorrência de evento adverso leve. Ademais, utilizou-se anos de vida ajustados pela qualidade (QALY),

desfecho usado como uma medida sumária do resultado de saúde para avaliação econômica. A perspectiva adotada foi a do sistema público de saúde, com horizonte temporal de 12 meses. Os custos médicos diretos com medicamentos, acompanhamento médico e atendimento de urgência devido ao evento adverso estão contidos nos Quadros 6 e 7.

Quadro 6: Custo dos medicamentos.

Medicamento	Dose	Apresentação	Quantidade mês	Preço unitário (R\$)		Código BPS
				Menor preço	Maior preço	
Diclofenaco	16 g/dia	10mg/g (60 gramas)	8	2,65	21,65	BR0448612
Ibuprofeno	2.400 mg	600 mg	120	0,08	12,97	BR0267676
Ranitidina	50 mg	25mg/ml	Por EA	0,09	112,80	BR0267735

Quadro 7: Custos de acompanhamento.

Variável	Frequência / período	Custo unitário (R\$)	Código SIGTAP
Acompanhamento			
Consulta médica em atenção especializada	Semestral	10,00	03.01.01.007-2
Evento adverso			
Atendimento médico em unidade de pronto atendimento	Por evento	11,00	03.01.01.006-4
Ranitidina	Por Evento	0,39	NA
Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico)	Por episódio	6,30	03.01.01.004-8
Atendimento de urgência c/ observação até 24 horas em atenção especializada	Por episódio	12,47	03.01.06.002-9
Administração de medicamentos na atenção especializada	Por episódio	0,63	03.01.10.001-2

O Modelo de Árvore de Decisão foi utilizado nesta análise de custo-efetividade por causa do cenário clínico do estudo e do horizonte temporal. Os valores imputados no modelo foram as probabilidades de redução da dor e a probabilidade de ocorrência de evento adverso gastrointestinal. Considerou-se que cada paciente poderia ter um evento adverso ao mês. Foram utilizados como probabilidades de transição a probabilidade de redução da dor, a probabilidade de ocorrência de evento adverso (gastrointestinal). Para a ocorrência do evento adverso foi considerado a possibilidade de um evento/mês.

A análise determinística do tratamento de pacientes com dor crônica musculoesquelética ou por osteoartrite demonstrou que o tratamento baseado em ibuprofeno oral apresentou menor custo (R\$ 169,21) e maior QALY (0,66), o tratamento baseado em diclofenaco tópico apresentou custo intermediário (R\$ 297,85) e menor QALY (0,65), e o tratamento baseado na associação de diclofenaco tópico e ibuprofeno oral apresentou maior custo (R\$ 423,30) e maior QALY (0,66). A análise de custo-efetividade demonstrou que comparado ao ibuprofeno oral, a incorporação do diclofenaco tópico apresenta uma relação de custo-efetividade incremental (RCEI) negativo, de R\$ - 9.895,08 por QALY

ganho, pois apresenta maior custo e menor efetividade. Por sua vez, o diclofenaco tópico associado ao ibuprofeno oral apresenta maior custo e mesma efetividade.

A análise de custo-efetividade demonstrou que a incorporação do diclofenaco tópico, seja em monoterapia, seja em terapia combinada, não promove ganho de QALY e aumenta o custo do tratamento. Na análise de sensibilidade, foi confirmado a ausência de ganho de QALY, mas houve a possibilidade de redução de custo.

10.2. Impacto orçamentário

Foi realizada uma análise para estimar o impacto orçamentário incremental da incorporação de AINEs tópicos, especificamente do diclofenaco dietilamônio gel, comparado ao cenário base com o uso de ibuprofeno e naproxeno, presentes na RENAME, para o tratamento de dor crônica no SUS.

Para estimar a população de interesse, foi utilizado o método de demanda aferida, utilizando dados da Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no SUS (BNAFAR, 2019), no caso do ibuprofeno, e dados do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), para o naproxeno. Com base nessa população, considerou-se também a prevalência de dor crônica e a taxa de crescimento populacional da população brasileira. Os custos dos medicamentos foram coletados do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais – SIASG, por meio do Banco de Preços em Saúde (BPS), considerando o menor preço praticado para compras públicas administrativas.

Para os propósitos do presente relatório, foram considerados também os custos do evento adverso, representado pelo custo direto do tratamento do evento adverso gastrointestinal leve. No Brasil, a classe de medicamentos mais usada para este propósito são os inibidores de bomba de prótons, especificamente, aquele padronizado pela RENAME, o omeprazol, na dose de 20mg. A bula do medicamento prevê indicação de uso nessas condições: *“O omeprazol também é indicado (...) na proteção da mucosa gástrica contra danos causados por anti-inflamatórios não esteroideais”* (47). A literatura destaca que o custo total do tratamento com AINE oral inclui não somente o custo de aquisição, mas também os custos resultantes da possível intolerância, isto é, da prevenção e tratamento de eventos adversos gastrointestinais, além do manejo dos mais graves (48).

Para o caso base, considerou-se que indivíduos com dor crônica atendidos pelo SUS estão fazendo uso de ibuprofeno ou naproxeno, e 36,6% deles terão eventos adversos gastrointestinais leves, e, portanto, estarão em uso concomitante de omeprazol (Quadro 4). O cenário proposto considerou a população dividida em três partes: uso de AINE oral somente (49,9%, sendo 36,6% em uso concomitante de omeprazol), associação de AINE oral e tópico (33,4%, sendo 36,6% em uso concomitante de omeprazol) e AINE tópico somente (16,7%).

Para o Componente Básico da Assistência Farmacêutica no SUS, responsável pela compra do ibuprofeno, o custo total do caso base, com o uso de ibuprofeno 600mg para dor crônica acumulado em cinco anos seria de R\$

196.356.535,13. Com a incorporação do diclofenaco dietilamônio tópico, o custo total acumulado em cinco anos do cenário proposto seria de R\$ 267.254.840,85. Assim, o custo incremental acumulado em cinco anos caso o cenário proposto seja adotado seria de R\$ 70.898.305,73 (Quadro 8).

Para o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, o custo do caso base acumulado em cinco anos seria de R\$ 518.234,89; já o custo acumulado do cenário proposto seria de R\$ 790.875,16; e o custo incremental acumulado da incorporação do diclofenaco dietilamônio seria R\$ 272.640,27 (Quadro 9).

A demanda total foi encontrada a partir da simples soma das demandas aferidas dos Componentes Básico e Especializado, com o objetivo de aferir o custo total para a Assistência Farmacêutica com a incorporação do diclofenaco dietilamônio ao SUS. Dessa forma, o custo acumulado em cinco anos do caso base seria de R\$ 196.874.770,01; o custo total acumulado do cenário proposto seria de R\$ 268.045.716,01; e, portanto, o custo incremental total acumulado em cinco anos seria de R\$ 71.170.946,00 (Quadro 10).

Com o objetivo de verificar possíveis variações no impacto orçamentário incremental, foram construídos outros cenários variando a prevalência de dor crônica segundo os valores mínimo e máximo encontrados na literatura. Dessa forma, o custo incremental acumulado em cinco anos com a prevalência mínima encontrada seria de R\$ 44.277.427,78, podendo chegar até R\$ 117.046.320,29, se a prevalência de dor crônica na população for superestimada (Quadro 34).

Assim, o custo incremental da possível incorporação do diclofenaco dietilamônio ao SUS está descrito com detalhes no Anexo II – Análise de Impacto Orçamentário.

Quadro 8: Custo incremental de incorporar o diclofenaco dietilamônio ao cenário base com ibuprofeno 600mg.

	2021	2022	2023	2024	2025	Total em 5 anos
Custo total do caso base	R\$ 38.671.167,73	R\$ 38.968.935,73	R\$ 39.268.996,53	R\$ 39.571.367,80	R\$ 39.876.067,34	R\$ 196.356.535,13
Custo total do cenário proposto	R\$ 52.634.137,04	R\$ 53.039.419,89	R\$ 53.447.823,43	R\$ 53.859.371,67	R\$ 54.274.088,83	R\$ 267.254.840,85
Custo incremental	R\$ 13.962.969,30	R\$ 14.070.484,17	R\$ 14.178.826,90	R\$ 14.288.003,86	R\$ 14.398.021,49	R\$ 70.898.305,73

Quadro 9: Custo incremental de incorporar o diclofenaco dietilamônio ao cenário base com naproxeno 500mg.

Custo incremental						
	2021	2022	2023	2024	2025	Total em 5 anos
Custo total do caso base	R\$ 102.063,06	R\$ 102.848,94	R\$ 103.640,88	R\$ 104.438,91	R\$ 105.243,09	R\$ 518.234,89
Custo total do cenário proposto	R\$ 155.757,82	R\$ 156.957,16	R\$ 158.165,73	R\$ 159.383,60	R\$ 160.610,86	R\$ 790.875,16
Custo incremental	R\$ 53.694,76	R\$ 54.108,21	R\$ 54.524,85	R\$ 54.944,69	R\$ 55.367,76	R\$ 272.640,27

Quadro 10: Custo incremental de incorporar o diclofenaco dietilamônio ao cenário base toda a população elegível atendida pelo SUS.

Custo incremental						
	2021	2022	2023	2024	2025	Total em 5 anos
Custo total do caso base	R\$ 38.773.230,79	R\$ 39.071.784,67	R\$ 39.372.637,41	R\$ 39.675.806,72	R\$ 39.981.310,43	R\$ 196.874.770,01
Custo total do cenário proposto	R\$ 52.789.894,86	R\$ 53.196.377,05	R\$ 53.605.989,15	R\$ 54.018.755,27	R\$ 54.434.699,68	R\$ 268.045.716,01
Custo incremental	R\$ 14.016.664,07	R\$ 14.124.592,38	R\$ 14.233.351,74	R\$ 14.342.948,55	R\$ 14.453.389,25	R\$ 71.170.946,00

11. ACEITABILIDADE

A diferença dos modos de administração entre AINEs tópicos e orais significa que as preferências e as expectativas dos pacientes quanto aos benefícios do tratamento precisam fazer parte da tomada de decisão (49). Realizou-se um estudo qualitativo em conjunto com o estudo Underwood, 2008 A,B (20, 21), para investigar o que influenciou a decisão dos participantes sobre usar ibuprofeno tópico ou oral para dor no joelho (49). Pacientes com dor transitória e moderada, causada por fraqueza ou degeneração, preferiram usar preparações tópicas, enquanto pacientes com dor mais grave, constante, ou generalizada, preferiram o medicamento oral. A exceção era quando os pacientes tinham doenças mais graves e intolerância ao tratamento oral. Os pacientes desse estudo eram confiantes no conselho de seus médicos e aceitavam suas decisões. Participantes tinham tendência a normalizar dores e mal-estar como resultado do envelhecimento, e não como consequência do tratamento. Os autores reforçaram que, se eles não reconhecem eventos adversos como tal, isso pode levar a um aumento de eventos adversos graves e internações. Dessa forma, pacientes mais velhos em uso de AINEs devem ser encorajados a reportarem seus sintomas aos médicos (49).

No caso do SUS, se o diclofenaco dietilamônio gel fosse incorporado, ele faria parte do arsenal medicamentoso para o tratamento de dor crônica. Para isso, gestores e médicos do SUS fariam o medicamento disponível para o paciente, que poderia obtê-lo na farmácia das unidades básicas de saúde (UBS) e unidades de pronto atendimento (UPA). É esperado que a aceitabilidade de pacientes ao medicamento tópico no SUS seja semelhante aos dos pacientes citados anteriormente, isto é, pacientes com dor transitória e moderada ou com intolerância ao medicamento oral. Se recomendado pelo médico de confiança, espera-se que o paciente aceite bem a terapia tópica.

12. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Com base nas evidências consideradas neste relatório e em consulta ao painel de especialistas, é possível considerar que a conduta seria individualizada, discutida entre médicos e pacientes. Dessa forma, caso um AINE tópico seja incorporado ao SUS, é possível admitir que haja três grupos de pacientes: aqueles em uso de AINEs orais somente, aqueles em uso de AINEs orais associados a tópicos, e aqueles em uso de AINEs tópicos.

A implementação das tecnologias será direcionada a assistência farmacêutica do SUS e seu uso seria indicado no contexto ambulatorial para o tratamento de dor localizada. O financiamento será debatido pela Comissão Tripartite.

13. 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 localizar potenciais novos medicamentos tópicos para dor crônica musculoesquelética ou devido à osteoartrite.

No ClinicalTrials utilizaram-se os termos “*musculoskeletal pain*” e “*chronic pain*”. No Cortellis™, empregaram-se as seguintes estratégias de busca: *Current Development Status (Indication (Musculoskeletal pain) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status)* e *Current Development Status (Indication (Pain) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical))*. Foram considerados estudos clínicos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas mencionadas. Os dados de situação regulatória foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency (EMA)* e *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* (50-52).

Não foram localizados medicamentos tópicos potenciais para as indicações clínicas consideradas. Com relação ao diclofenaco dietilamônio gel, não foram identificadas patentes vigentes depositadas no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI)(53).

14. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, do Reino Unido, recomenda o uso de AINEs tópicos no seu protocolo clínico de manejo de osteoartrite. Segundo a agência, paracetamol ou AINEs tópicos devem ter preferência, antes de AINEs orais, inibidores de COX-2 e opioides. Se paracetamol ou AINE tópico não forem suficientes para o alívio da dor, considera-se a adição ou a substituição por AINEs orais, inibidores de COX-2 e opioides. A agência recomenda que os AINEs tópicos devem ser adicionados aos tratamentos principais para pacientes com osteoartrite do joelho ou da mão. Ademais, se o AINE oral ou inibidor de COX-2 for oferecido, um inibidor de bomba de prótons deve ser co-prescrito, com o menor custo de aquisição (54). Organizações como *The Osteoarthritis Research Society International* e *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* recomendam que AINEs tópicos tenham preferência de escolha para tratamento de osteoartrites por serem mais seguros e mais bem tolerados (55).

Na diretriz de manejo de dor crônica da *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* é citado que o uso de AINE tópico deve ser considerado para pacientes com dor crônica derivada de condições musculoesqueléticas, em especial para pacientes com intolerância a AINEs orais (56).

Em encomenda ao programa de Avaliação de Tecnologias em Saúde do *National Health System* (NHS) da Inglaterra, foram realizados ensaio clínico de equivalência, estudo de preferências, estudo de custo-efetividade e estudo qualitativo para investigar a comparação entre AINEs tópicos e orais, preferencialmente o ibuprofeno. Os autores chegaram à conclusão de que AINEs tópicos ou orais produziram benefício clínico equivalente durante um ano. No estudo de preferências, participantes elegiam o tratamento tópico com mais frequência, exceto aqueles com dor mais grave ou mais generalizada, os quais preferiam AINE oral. Os autores ainda destacam que a ausência de mudança clara nos escores WOMAC do início ao final do estudo é consistente com a hipótese de que nenhuma das preparações é particularmente eficaz. Contudo, o uso de AINEs tópicos pode ser uma alternativa útil para dor no joelho em pacientes mais velhos (20, 21).

Foi encontrado um relatório de resposta rápida do *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) acerca do uso de diclofenaco tópico (formulações *over-the-counter*, disponíveis para compra sem prescrição médica) para o tratamento de inflamação em adultos. A revisão pretendia encontrar estudos de efetividade clínica, custo-efetividade e diretrizes clínicas. No entanto, nenhuma literatura relevante foi encontrada (57).

Em outra revisão pela agência canadense, de intervenções farmacológicas para dor crônica em pacientes pediátricos, recomenda-se que acetaminofeno e AINEs tópicos sejam considerados para dor crônica não maligna em crianças e jovens. Especificamente, os AINEs tópicos podem ser considerados para dor localizada crônica e dor não neuropática (58).

15. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A comparação entre AINE tópico e placebo tópico favoreceu o primeiro para diminuição da dor a partir da linha de base, tanto para todos os AINEs tópicos estudados quanto para o subgrupo de diclofenaco tópico. Entre AINE tópico e AINE oral, não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos para redução de dor e o último produz mais eventos adversos gastrointestinais. Entre diferentes AINE tópicos, um estudo favorece S-flurbiprofeno adesivo ao flurbiprofeno adesivo convencional e outro favorece o flurbiprofeno adesivo em relação ao piroxicam gel para redução de dor.

No entanto, as análises foram limitadas pela heterogeneidade de medicamentos, formulações e delineamentos dos ensaios clínicos randomizados. Além das diversas escalas e formas de mensuração da dor, trata-se de um desfecho autorreferido, e, portanto, sujeito a vieses em estudos abertos. Nesse ponto, cabe destacar que a maior parte dos estudos teve alto risco de viés e baixa qualidade da evidência.

É possível que AINEs tópicos sejam usados como adjuvante a outros tratamentos para dor crônica de forma a contribuir para o manejo da condição. Acredita-se que o uso de AINEs tópicos seja importante para populações específicas, que já tenham risco aumentado de desenvolver eventos adversos gastrointestinais com o uso de AINEs orais.

Nesse caso, o emprego das formulações tópicas pode ser discutido entre médico e paciente. Essa conclusão foi exemplificada no estudo de aceitabilidade citado anteriormente, sobre a preferência dos pacientes e como esse fator pode ser incorporado à tomada de decisão.

Diante do exposto, não é possível concluir de modo definitivo que AINEs tópicos, especificamente, o diclofenaco dietilamônio, possa ser usado em adição ou em substituição aos AINE orais, considerando as incertezas ressaltadas anteriormente. Contudo, o emprego de AINE tópico em casos de intolerância ao medicamento oral pode ser considerado. Ressalta-se que haverá custo incremental ao SUS caso a Conitec seja favorável a incorporação.

O relatório foi apreciado na 97ª reunião ordinária da Conitec, ocorrida nos dias 5 e 6 de maio de 2021. A plenária encaminhou o relatório para consulta pública com parecer inicial desfavorável à incorporação de diclofenaco dietilamônio gel, em razão de não ser superior em eficácia a anti-inflamatórios orais, tais como o ibuprofeno, já incorporado ao SUS. Dessa forma, havendo estimativa de aumento do impacto orçamentário e ausência de maior eficácia, a comissão julgou pela não incorporação.

16. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

O relatório foi apreciado na 97ª Reunião Ordinária da Conitec, ocorrida nos dias 5 e 6 de maio de 2021. O Plenário deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) tópico, incluindo o diclofenaco dietilamônio gel, para o tratamento da dor crônica musculoesquelética ou por osteoartrite em razão de não ser superior em eficácia a anti-inflamatórios orais, tais como o ibuprofeno, já incorporado ao SUS, além do incremento orçamentário em um cenário de possível incorporação. Dessa forma, havendo estimativa de aumento do impacto orçamentário e ausência de maior eficácia, a comissão recomendou, preliminarmente, a sua não incorporação.

17. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 46 foi realizada entre os dias 27/05/2021 e 15/06/2021. Foram recebidas oito contribuições, sendo três pelo formulário para contribuições técnico-científicas e cinco pelo formulário para contribuições sobre 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 qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da Conitec, e (5) outros aspectos além dos citados.

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 o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos 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>).

17.1. Contribuições técnico-científicas

Das três contribuições recebidas de cunho técnico-científico, duas contribuições foram contrárias à recomendação preliminar da Conitec, e uma, a favor. Nenhuma referência foi anexada.

17.1.1. Perfil dos participantes

Todas as contribuições técnico-científicas foram de pessoas físicas (três, 100%), predominando dois profissionais de saúde e um interessado no tema (Tabela 1).

Tabela 1: Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 46 de acordo com a origem.

Tipo de Contribuição	N	%
Pessoa Física	3	100
Paciente	0	0
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0	0
Profissional de saúde	2	66,7
Interessado no tema	1	33,3
Pessoa Jurídica	0	0
Total	3	100

Com relação às características demográficas dos participantes da consulta pública, 100% dos pacientes eram do sexo feminino, declarados de cor da pele branca (100%), na faixa etária de 40 a 59 anos (66,4%) e da região Sudeste (66,4%) e Sul (33,3%) (Tabela 2).

Tabela 2: Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 46 por meio do formulário técnico científico.

Tipo de Contribuição		N	%
Sexo	Feminino	3	100
	Masculino	0	0
Cor ou Etnia	Amarelo	0	0
	Branco	3	100
	Indígena	0	0
	Pardo	0	0
	Preto	0	0
Faixa etária	menor 18	0	0
	18 a 24	0	0
	25 a 39	0	0
	40 a 59	2	66,7
	60 ou mais	0	0
Regiões brasileiras	Norte	0	0
	Nordeste	0	0
	Sul	1	33,3
	Sudeste	2	66,7
	Centro-oeste	0	0

17.1.2. Descrição das contribuições técnico-científicas

Contribuição contrária à recomendação preliminar da Conitec:

“acho estranho que não tenha sido considerado que o ibuprofeno, disponível no SUS, aumenta o risco de AVC, insuficiência renal crônica, sangramento gastrointestinal e hepatotoxicidade, eventos que não são observados com o uso de antiinflamatórios não esteroidais tópicos. O custo do tratamento dessas complicações, com certeza é muito superior ao custo do diclofenaco tópico. Lembro ainda que os pacientes com osteoartrite são idosos, o que aumenta mais ainda o risco das complicações do uso de anti inflamatórios por via oral.”

Destaca-se que o custo do tratamento e prevenção de eventos adversos gastrointestinais leves foram levados em conta nas avaliações de impacto orçamentário e econômica. No entanto, o custo da aquisição de diclofenaco gel ainda foi superior a estes. De fato, o custo dos eventos adversos renais, cardiovasculares e hepáticos não foi levado em consideração, pois não foi possível mensurar sua incidência em decorrência do uso de AINEs orais. Entretanto, esses custos foram discutidos na reunião da Conitec e considerados na tomada de decisão.

Contribuição a favor da recomendação:

“Essencial tratar qualquer tipo de dor.”

Sendo o conteúdo do comentário, na realidade, contra a recomendação, sugere-se que ocorreu equívoco da contribuição.

17.2. Contribuições de experiência e opinião

Das cinco contribuições recebidas de experiência e opinião, três (60%) contribuições foram contrárias à recomendação preliminar da Conitec, uma (20%) foi a favor, e uma (20%) não foi contra nem a favor. Nenhuma referência foi anexada.

17.2.1. Perfil dos participantes

Todas as contribuições de experiência e opinião foram de pessoas físicas (cinco, 100%), sendo três de profissionais de saúde e dois de pacientes (Tabela 3).

Tabela 3: Contribuições de experiência e opinião da consulta pública nº 46 de acordo com a origem.

Tipo de Contribuição	N	%
Pessoa Física	5	100
Paciente	2	40
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0	0
Profissional de saúde	3	60
Interessado no tema	0	0
Pessoa Jurídica	0	0
Total	5	100

Com relação às características demográficas dos participantes da consulta pública, quatro (80%) dos participantes eram do sexo feminino e um (20%) do sexo masculino, predominantemente de cor da pele branca (quatro, 80%), na faixa etária de 40 a 59 anos (três, 60%). Quanto à região, dois eram do Sudeste (40%) e dois do Sul (40%) (Tabela 4).

Tabela 4: Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 46 por meio do formulário de experiência e opinião.

Tipo de Contribuição		N	%
Sexo	Feminino	4	80
	Masculino	1	20
Cor ou Etnia	Amarelo	0	0
	Branco	4	80
	Indígena	0	0
	Pardo	1	20
	Preto	0	0
Faixa etária	menor 18	0	0
	18 a 24	0	0
	25 a 39	2	40
	40 a 59	3	60
	60 ou mais	0	0
Regiões brasileiras	Norte	0	0
	Nordeste	1	20
	Sul	2	40
	Sudeste	2	40
	Centro-oeste	0	0

17.2.2. Descrição das contribuições de experiência e opinião

Contribuição contrária à recomendação preliminar da Conitec:

“O diclofenaco em gel possui superioridade em relação ao placebo para dor de origem musculoesquelética, por não sofrer grande absorção sistêmica, possui vantagem em relação a todos os efeitos adversos dos AINES. Pensando que com o envelhecimento a incidência de doenças degenerativas aumenta é fundamental que mediante outras comorbidades se evite o uso por via oral de AINES, principalmente em pacientes que já tenham alteração na TFG, é imprescindível que se tenha disponível uma outra apresentação de AINES para tratar doenças tão limitantes e funcionalmente incapacitante como as desordens musculoesqueléticas.”

“Aines tópicos são a única opção de muitos pacientes com OA e dores músculo esqueléticas, por ser contraindicado uso de drogas orais.”

De fato, a vantagem do uso de AINEs locais seria justamente para o acesso ao tratamento por pessoas que tem contraindicação a AINEs orais, sendo essa a população considerada nas avaliações de impacto orçamentário e econômica. Ainda assim, houve estimativa de custo incremental e discutiu-se, no Plenário, a dificuldade de se restringir o uso do diclofenaco gel somente àquelas pessoas que tivessem eventos adversos com AINEs orais, ou risco de desenvolvimento de eventos adversos. Logo, a Conitec emitiu recomendação desfavorável.

Contribuição a favor da recomendação:

“Sou médica anestesiológica, com área de atuação em clínica de dor há 25 anos., A disponibilização de medicações analgésicas de uso contínuo para pacientes com dor crônica permite aderência adequada ao tratamento, com resultados positivos no controle da dor., Os anti-inflamatórios tópicos reduzem efeitos colaterais sistêmicos e promovem boa analgesia.”

Sendo o conteúdo do comentário, na realidade, contra a recomendação, sugere-se que ocorreu equívoco da contribuição.

17.3. Avaliação global das contribuições

A Consulta Pública nº 46 foi realizada entre os dias 27/05/2021 e 15/06/2021. Foram recebidas oito contribuições, sendo três pelo formulário para contribuições técnico-científicas e cinco pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Apenas 25% (dois de oito) foram a favor da recomendação da Conitec, 12,5% (um de oito) não foi nem contra nem a favor e a maioria foi contra a recomendação inicial (62,5%, cinco de oito). Não foram apresentadas novas evidências científicas, tampouco novas considerações de custo.

18. RECOMENDAÇÃO FINAL

Diante do exposto, os membros presentes na 99ª Reunião Ordinária, no dia 01 de julho de 2021, deliberaram em unanimidade pela não incorporação dos anti-inflamatórios não esteroides tópicos para dor crônica musculoesquelética ou por osteoartrite no SUS. O Plenário entendeu que a consulta pública não agregou informações adicionais a esse relatório que pudessem alterar a recomendação preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 638/2021.

19. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 48, DE 20 DE JULHO DE 2021

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, os anti-inflamatórios não esteroides tópicos para dor crônica musculoesquelética ou por osteoartrite.

Ref.: 25000.064573/2021-25, 0021720202.

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 Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, os anti-inflamatórios não esteroides tópicos para dor crônica musculoesquelética ou por osteoartrite.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC, sobre essas tecnologias 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.

HÉLIO ANGOTTI NETO

Parecer Técnico-Científico:

**Anti-inflamatórios não esteroides para o tratamento de dor crônica musculoesquelética/
osteoartrite**

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação das evidências de eficácia e segurança da classe de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) tópicos para tratamento de dor crônica musculoesquelética ou de osteoartrite. Este Parecer Técnico Científico (PTC) foi elaborado pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS/HAOC), em parceria com o Ministério da Saúde, por meio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS). Cabe destacar que a pergunta que este PTC responde irá compor o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) referente ao tratamento de dor crônica.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Para a realização dessa análise foi estabelecida a seguinte pergunta de pesquisa (PICO): Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) tópicos são eficazes e seguros para o tratamento de dor crônica musculoesquelética ou osteoartrite?

Título/pergunta: AINEs tópicos para tratamento da dor crônica

População-alvo: Pessoas com dor crônica musculoesquelética ou osteoartrite

Tecnologia: AINEs tópicos

Comparador: Placebo, AINEs orais, diferentes AINEs tópicos

Processo de busca e análise de evidências clínicas: Foram encontrados 1279 registros nas plataformas de busca Pubmed e EMBASE em setembro de 2020. O processo de seleção e avaliação de elegibilidade foi realizado por um revisor, sendo que 168 textos completos foram avaliados. Ao final, 30 estudos foram incluídos na revisão, sendo que dois deles se referem ao mesmo estudo, sendo 29 estudos no total. Os ensaios clínicos incluíram pessoas com osteoartrite de joelho em sua maioria (n=19), além de osteoartroses de mão e de lombar, dor localizada, tendinopatia de tendão de Aquiles, epicondilite lateral, artrite reumatoide, espondilite anquilosante e disfunção temporomandibular. Os resultados foram apresentados com base em três comparações: A Comparação 1 avaliou o efeito de classe, isto é, AINE tópico versus placebo tópico. Foram incluídos 17 ECRs, os quais estudaram: cetoprofeno gel (n=3), cetoprofeno adesivo (n=1), diclofenaco gel (n=6), diclofenaco solução tópica (n=4), flurbiprofeno adesivo (n=1), piroxicam gel (n=1) e nimesulida gel (n=1). As comparações 2 e 3 verificaram AINEs tópicos específicos, não mais o efeito de classe. A Comparação 2, de AINE tópico versus respectivo AINE oral, tem oito ECRs e nove publicações, uma vez que dois estudos se referem ao mesmo ensaio clínico. Os medicamentos avaliados nessa comparação foram diclofenaco solução tópica, diclofenaco gel, ibuprofeno tópico e loxoprofeno adesivo. Já a Comparação 3, entre diferentes AINEs tópicos, teve quatro ECRs incluídos.

Síntese das evidências clínicas: Com o objetivo de responder à pergunta clínica, foram avaliadas três comparações, a saber, AINEs tópicos versus placebo tópico (Comparação 1); AINEs tópicos versus AINEs orais (Comparação 2); diferentes AINEs tópicos (Comparação 3). A Comparação 1 teve estudos com baixo risco de viés (dois estudos), algumas preocupações (onze estudos) e alto (quatro estudos) risco de viés. O desfecho dor mensurado pela escala WOMAC teve diferença de médias padronizadas (DMP) de -0,34 (IC 95%: -0,53 a -0,14) favorecendo AINEs tópicos em relação ao placebo. Já considerando a mensuração da dor pela escala visual analógica (EVA), a DMP foi de -0,21 (IC 95%: -0,30 a -0,12), associando o uso de AINEs tópicos à diminuição da dor. Ao realizar comparação de todas as estimativas em uma única meta-análise de efeitos randômicos, a DMP foi de -0,28 (IC 95%: -0,43 a -0,14), favorecendo mais uma vez os AINEs tópicos. No desfecho de proporção de respondedores, o resultado favoreceu o AINE tópico para redução de sintomas, com RR=1,15 (IC 95%: 1,05 a 1,27). Com relação aos desfechos de segurança, não houve diferença entre os grupos nem quanto a eventos adversos gerais, OR=1,15 (IC 85%: 1,00 a 1,32), tampouco quanto a eventos adversos locais, com OR=1,43 (IC 95%: 0,99 a 2,06). Não houve diferença entre os grupos quanto a chance de ter eventos adversos gastrointestinais, OR=1,05 (IC 95%: 0,75 a 1,48). A Comparação 2 teve estudos com algumas preocupações (dois estudos) e alto (seis estudos) risco de viés. Para o desfecho dor, mensurado pela escala WOMAC, a DMP foi de 0,11 (IC 95%: -0,01 a 0,24), favorecendo o uso de AINE oral, porém sem significância estatística. Apesar de não ser possível realizar meta-análise da proporção de respondedores, os estudos relataram haver maior proporção no grupo diclofenaco oral em comparação ao diclofenaco tópico, além de não haver diferença para esse desfecho entre loxoprofeno oral e tópico. No que se refere aos desfechos de segurança, para incidência de eventos adversos, a RR=0,89 (IC 95%: 0,71 a 1,13) não mostrou diferença significativa entre os grupos. Quanto à incidência de eventos adversos gastrointestinais, a RR=0,54 (IC 95%: 0,33 a 0,87) mostrou que o uso de AINEs tópicos está associado a menos eventos, especialmente no subgrupo diclofenaco, RR=0,32 (IC 95%: 0,11 a 0,91). Como esperado, houve menos chance de desenvolver eventos adversos

cutâneos com o uso de AINE oral, OR=3,43 (IC 95%: 1,90 a 6,21). A Comparação 3 incluiu quatro estudos com alto risco de viés. Como foram quatro comparações diferentes nos estudos, não foi realizada meta-análise. Ao comparar S-flurbiprofeno e flurbiprofeno adesivos, o primeiro proporcionou redução da dor, porém com mais eventos adversos, principalmente locais. Considerando flurbiprofeno adesivo e piroxicam gel, o primeiro teve melhor resultado em redução da dor, sem diferenças na incidência de eventos adversos. As comparações piroxicam adesivo versus piroxicam creme e diclofenaco spray versus diclofenaco gel não tiveram diferenças significativas em desfechos de eficácia e segurança.

Qualidade da evidência (GRADE):

Comparação 1 – AINE tópico versus placebo tópico

Dor pela escala WOMAC	() Alta	() Moderada	() Baixa	(X) Muito baixa
Dor pela escala visual analógica	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Dor – WOMAC e escala visual analógica	() Alta	() Moderada	() Baixa	(X) Muito baixa
Proporção de respondedores	() Alta	() Moderada	() Baixa	(X) Muito baixa
Incidência de eventos adversos	() Alta	() Moderada	() Baixa	(X) Muito baixa
Incidência de eventos adversos gastrointestinais	() Alta	() Moderada	() Baixa	(X) Muito baixa
Incidência de eventos adversos locais	() Alta	() Moderada	() Baixa	(X) Muito baixa

Comparação 2 – AINE tópico versus AINE oral

Dor pela escala WOMAC	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Incidência de eventos adversos	() Alta	() Moderada	() Baixa	(X) Muito baixa
Incidência de eventos adversos gastrointestinais	() Alta	() Moderada	() Baixa	(X) Muito baixa
Incidência de eventos adversos locais	() Alta	() Moderada	() Baixa	(X) Muito baixa

Comparação 3 – entre diferentes AINEs tópicos

S-flurbiprofeno adesivo versus flurbiprofeno adesivo	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Flurbiprofeno adesivo versus piroxicam gel	() Alta	() Moderada	() Baixa	(X) Muito baixa
Piroxicam adesivo versus piroxicam creme	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Diclofenaco spray e diclofenaco gel	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa

4. CONTEXTO

4.1. Objetivo do Parecer Técnico-Científico

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) tópicos, em comparação ao placebo (efeito de classe), ou a AINEs orais, ou entre diferentes AINEs tópicos, para o tratamento de pacientes com dor crônica musculoesquelética ou por osteoartrite.

4.2. Motivação para Elaboração do Parecer Técnico-Científico

Foi solicitada a elaboração de estudos de Avaliação da Tecnologia em Saúde para atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da dor crônica.

Em reunião de escopo, realizada com metodologistas, especialistas multiprofissionais e técnicos do Ministério da Saúde, foi sugerido que a apresentação tópica de diclofenaco dietilamônio fosse avaliada para o tratamento da dor crônica musculoesquelética ou associada a osteoartrite. Os especialistas destacaram que, apesar de não estar presente na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), o medicamento poderia estar padronizado nas Relações Municipais de Medicamentos Essenciais (REMUMEs).

Em atenção à pergunta proposta, mas não restringindo a busca na literatura internacional, os metodologistas optaram por expandir o escopo da pesquisa, de modo a não direcionar os resultados a um medicamento somente. Ademais, considerando que não existe nenhum AINE tópico incorporado no SUS, é importante avaliar outras opções disponíveis e aprovadas para esta indicação. Dessa forma, optou-se por estudar o efeito da classe dos medicamentos AINE tópicos, estratificando os resultados por princípios ativos para verificar seus efeitos individuais.

5. PERGUNTA DE PESQUISA

Considerando o contexto exposto anteriormente, utilizou-se a seguinte pergunta estruturada para nortear o desenvolvimento deste PTC:

Pergunta: Os anti-inflamatórios não esteroides tópicos são eficazes e seguros para o tratamento de dor crônica musculoesquelética ou de osteoartrite?

Tabela 5: Pergunta PICO (população, intervenção, comparador, “outcomes” [desfecho]) estruturada e elaborada pela Secretaria-Executiva da Conitec.

P	Pacientes com dor crônica derivada de agravos musculoesqueléticos, como osteoartrites, dor lombar, dor nas costas, doenças musculoesqueléticas ou transtornos ortopédicos
I	Agentes anti-inflamatórios não esteroides de administração tópica
C	<p>Comparação 1: efeito de classe; comparação com placebo tópico, na mesma forma farmacêutica da intervenção testada</p> <p>Comparação 2: efeito individual do medicamento; mesmo fármaco em forma farmacêutica oral</p> <p>Comparação 3: efeito individual do medicamento; comparação entre diferentes AINEs tópicos</p>
O	<p>Eficácia: escala WOMAC (<i>Western Ontario and McMaster universities arthritis index</i>), escala numérica de classificação da dor, breve inventário da dor, escala visual analógica, escala AUSCAN (<i>The Australian Canadian osteoarthritis hand index</i>), proporção de respondedores, avaliação global do paciente (PGA) e consumo de acetaminofeno de resgate.</p> <p>Segurança: incidência geral de eventos adversos, incidência de eventos adversos gastrointestinais e incidência de eventos adversos locais.</p>
S	Ensaio clínico randomizado - uso de filtro para maximizar a sensibilidade e precisão na recuperação de ensaios clínicos randomizados

5.1. População

Considera-se que, no Brasil, a dor crônica é uma das principais razões de atendimento ambulatorial da dor. Conceitualmente, trata-se da dor que persiste além de três meses. Referências brasileiras estimam a prevalência de dor crônica entre 26% e 40%, em diferentes cidades do país. Estudos anteriores mostraram que tal frequência aumenta com a idade e que mulheres são mais propensas a desenvolver o agravo do que homens (1). De fato, em coorte retrospectiva realizada em Maricá, Rio de Janeiro, na faixa etária entre 50 e 59 anos, mulheres tiveram maior prevalência de dor crônica do que homens, os quais foram mais afetados na faixa entre 60 e 69 anos (1). Em estudo mais abrangente, a prevalência de condições musculoesqueléticas crônicas na população adulta brasileira foi de 21,6%, e os fatores associados foram gênero feminino, aumento da idade, ser indígena, viver com parceiro, baixa escolaridade, não trabalhar, viver em áreas rurais, usar tabaco e ter depressão (2).

Problemas crônicos na coluna e/ou dor nas costas se referem a agravos como cervicalgias, dores torácicas e ciáticas, transtornos dos discos vertebrais, espondiloses, radiculopatias e dores lombares (3). A Pesquisa Nacional de Saúde, em 2013, estimou a prevalência no Brasil de problema crônico de coluna em 18,5% (IC 95%: 17,8 – 19,1) (4, 5). Em populações específicas, como quilombolas, o agravo pode ter prevalência ainda maior, estimado entre 39,3% entre aqueles residentes em cidades e 50,5% entre residentes rurais (3).

No que se refere à dor lombar crônica, estudo transversal analítico em Presidente Prudente, no Estado de São Paulo, estimou sua prevalência em 21,7%, sendo que, novamente, mulheres tiveram maior probabilidade de desenvolver o agravo (6). Considera-se que a dor lombar crônica é um fenômeno que envolve sofrimento físico e emocional, incapacidade funcional e redução na participação social (5).

Estimou-se que 26,9% da população brasileira urbana vivendo em capitais tinham sintomas musculoesqueléticos não associados a trauma em 2015. Da mesma forma, a prevalência aumentou com a idade e com o gênero feminino, e os locais mais reportados foram coluna (64,3%) e joelhos (47,0%) (7). Em estudo transversal realizado no Nordeste, a prevalência de dor musculoesquelética foi de 67,5% (IC 95%: 64,3 – 70,7). Dor foi o principal fator associado à incapacidade, seguido pela idade superior a 60 anos (8).

De 2007 a 2012, foram registrados no SINAM cerca de 32.000 trabalhadores brasileiros com distúrbios musculoesqueléticos, com idade média de 40 anos. Cerca de cinco milhões de dias de trabalho foram perdidos para estes trabalhadores (15). Em análise de carga de doença, observou-se que as principais causas de concessão de auxílio-doença e aposentadoria por invalidez foram dorsopatias, doenças de partes moles, osteoartrite e artropatias inflamatórias crônicas. Estima-se, ainda, que a osteoartrite seja a incapacidade associada a doença mais comumente diagnosticada. Ainda, pelo CID-10, as doenças do sistema musculoesquelético e do tecido conectivo foram responsáveis por 19,9% do total dos auxílios-doença no Brasil em 2014 (16).

5.2. Intervenção

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são medicamentos que interferem no caminho da inflamação, inibindo as ciclo-oxigenases para não converter o ácido araquidônico em endoperóxidos cíclicos, os quais são precursores de prostaglandinas. Dessa forma, esses medicamentos têm não somente ações anti-inflamatórias, mas também analgésicas, antipiréticas e inibidoras de agregação plaquetária (9).

As enzimas cicloxigenases regulam a produção de prostaglandinas. O isotipo COX-1 tem expressão constitutiva e regula as concentrações basais de prostaglandinas, as quais controlam a ativação de plaquetas, além de proteger o tecido gastrointestinal. Já o isotipo COX-2 pode ser induzido e é responsável pela liberação de prostaglandinas em resposta a infecção e inflamação, por exemplo (59).

Os AINEs presentes na RENAME de 2020 são: ibuprofeno em comprimidos de 200 mg, 300 mg e 600mg, e em suspensão oral 50 mg/ml; e naproxeno em comprimidos de 250 mg e 500 mg (Quadro 11) (10). Como os especialistas haviam apontado na reunião de escopo, não há AINEs de administração tópica padronizados na lista.

Quadro 11: Relação de anti-inflamatórios não esteroides padronizados na RENAME.

AINEs na RENAME de 2020	
Ibuprofeno 200mg	Comprimido
Ibuprofeno 300mg	Comprimido
Ibuprofeno 600mg	Comprimido
Ibuprofeno 50mg/ml	Suspensão oral
Naproxeno 250mg	Comprimido
Naproxeno 500mg	Comprimido

A via de administração oral possibilita que o medicamento esteja disponível em altas concentrações plasmáticas no sítio de ação. Essa característica, ainda que necessária, pode gerar diversos eventos adversos, como dispepsia, sangramento gastrointestinal e eventos adversos cardiovasculares decorrentes do uso de inibidores COX-2 seletivos (11). Uma alternativa a ser considerada para alcançar efeito terapêutico semelhante, sem risco ao paciente, seria alterar a via de administração.

Quando AINEs são aplicados de forma tópica, uma alta concentração do medicamento é direcionada para a derme e para os músculos, com menor concentração plasmática. Em articulações, dados sugerem que AINEs tópicos possam alcançar até o fluido sinovial (12). Então, o objetivo de se empregar AINEs tópicos seria minimizar eventos adversos sistêmicos e encorajar a adesão ao tratamento pela comodidade. Por isso, a via tópica potencialmente beneficiaria populações pediátricas e idosas.

5.3. Comparador

Os comparadores considerados neste PTC foram:

- Comparação 1: os placebos das respectivas formas farmacêuticas tópicas empregadas nos ensaios clínicos;
- Comparação 2: os AINEs orais dos mesmos AINEs tópicos testados; e
- Comparação 3: diferentes AINEs tópicos, em diferentes apresentações (creme, gel, adesivo e *spray*).

5.4. Desfechos

Desfechos de Eficácia

- **Escala WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index*):** questionário auto-administrado constituído por 24 perguntas divididas em três domínios, isto é, dor, incapacidade e rigidez. A mensuração se refere às últimas 72 horas e pode ser mensurada de diversas formas. A subescala da dor se refere à intensidade da dor. A incapacidade se refere à atividade física, a capacidade do paciente de se movimentar e cuidar de si mesmo. Já a rigidez se refere à sensação de restrição ou dificuldade para movimentar as juntas (60).
- **Escala numérica de classificação da dor (NRS):** mensuração da dor de forma unidimensional para adultos, incluindo dor crônica por causa de doenças reumatológicas. A escala mais comumente usada é de 11 itens (0 a 10), isto é, uma versão numérica segmentada da escala visual analógica que também descreve gravidade de dor em extremos (61).
- **Breve inventário da dor:** trata-se de um instrumento multidimensional para graduar de 0 a 10 itens como intensidade, interferência da dor ao caminhar, atividades diárias, no trabalho, atividades sociais, humor e sono. A dor avaliada é aquela presenciada no momento do questionário, a mais intensa, a menos intensa e a média das últimas 24 horas (62).

- **Escala visual analógica (EVA):** é uma medida unidimensional de intensidade de dor. Trata-se de uma escala contínua de 10 cm (100 mm), na qual o escore 0 (zero) significa nenhuma dor, e o escore 100 (cem) significa a pior dor que se poderia sentir (61).
- **Escala AUSCAN (*The AUStralian CANadian Osteoarthritis Hand Index*):** trata-se de um questionário auto administrado para avaliar desfechos de saúde em osteoartrite das mãos. São 15 perguntas sobre área de dor, rigidez e função física, a serem respondidas em escala Likert de cinco pontos, escala visual analógica de 100 mm ou por escala de avaliação numérica de 11 pontos (63).
- **Proporção de respondedores:** se refere à proporção de pacientes que alcançaram ³50% de diminuição no escore de dor na WOMAC, ou na sintomatologia em geral, a partir da linha de base.
- **Avaliação global do paciente:** trata-se de perguntar ao paciente “como a osteoartrite na sua articulação de estudo tem estado nas últimas 48 horas?”. Ao que o paciente responde em uma escala de quatro pontos, na qual 0 (zero) corresponde a muito bem; 1 (um), a bem; 2 (dois), a razoável; e 4 (quatro), a muito ruim.
- **Consumo de acetaminofeno (paracetamol) como medicamento de resgate:** a maioria dos estudos de dor reservam como possibilidade o uso de paracetamol como medicamento de resgate, em uso compassivo, para outra dor corporal ou dor residual na articulação de estudo. Dessa forma, mensurar quanto de medicamento de resgate foi consumido é uma medida indireta de quanto a intervenção foi eficaz para reduzir a dor.

Desfechos de segurança

- Incidência de eventos adversos
- Incidência de eventos adversos gastrointestinais
- Incidência de eventos adversos no local de aplicação do medicamento tópico

5.5. Tipos de estudos

Foram considerados ensaios clínicos randomizados (ECRs) paralelos ou cruzados para inclusão. As revisões sistemáticas recuperadas contribuíram para a escrita do relatório e tiveram suas listas de referências revisadas manualmente.

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

6.1. Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada busca por evidências em 24 de setembro de 2020. Foram utilizadas as plataformas de busca Pubmed e EMBASE. As estratégias de busca e os resultados obtidos estão disponíveis no Quadro 12.

Quadro 12: Estratégias de busca e plataformas consultadas.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de resultados
Pubmed	("Chronic Pain"[Mesh] OR Chronic Pain OR arthrit* OR rheumat* OR osteoarth* OR sciatica OR lumbago OR back pain OR "Musculoskeletal DisEVAes"[Mesh] OR Musculoskeletal DisEVAe OR Orthopedic Disorders) AND ("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh] OR NSAIDs OR Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents OR "Diclofenac"[Mesh] OR diclofenac OR diclophenac OR "Ketoprofen"[Mesh] OR Ketoprofen OR "Ibuprofen"[Mesh] OR Ibuprofen OR "Meloxicam"[Mesh] OR Meloxicam OR "Celecoxib"[Mesh] OR Celecoxib OR "Etoricoxib"[Mesh] OR Etoricoxib OR "Piroxicam"[Mesh] OR Piroxicam OR "Naproxen"[Mesh] OR Naproxen OR "Acetaminophen"[Mesh] OR Acetaminophen OR Aceclofenac OR "Aspirin"[Mesh] OR Aspirin OR "Clonixin"[Mesh] OR Clonixin OR "Dipyrrone"[Mesh] OR Dipyrrone OR "Etodolac"[Mesh] OR Etodolac OR "Flurbiprofen"[Mesh] OR Flurbiprofen OR "Indomethacin"[Mesh] OR Indomethacin OR "Ketorolac"[Mesh] OR Ketorolac OR "Mefenamic Acid"[Mesh] OR Mefenamic Acid OR "Phenylbutazone"[Mesh] OR Phenylbutazone OR "Sodium Salicylate"[Mesh] OR Sodium Salicylate OR Tenoxicam) AND ("Administration, Topical"[Mesh] OR topical Administration))) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh])))	644
EMBASE	#8. #7 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #7. #5 AND #6 #6. 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti #5. #1 AND #4 #4. #2 AND #3 #3. 'topical drug administration'/exp OR 'administration, topical' OR 'drug administration, topical' OR 'topic administration' OR 'topic application' OR 'topic medication' OR 'topic therapy' OR 'topic treatment' OR 'topical administration' OR 'topical application' OR 'topical drug administration' #2. 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp OR nsaid OR 'non-steroidal anti-inflammatory agents' OR 'diclofenac'/exp OR diclofenac OR 'ketoprofen'/exp OR ketoprofen OR 'ibuprofen'/exp OR ibuprofen OR 'meloxicam'/exp OR meloxicam OR 'celecoxib'/exp OR celecoxib OR 'etoricoxib'/exp OR etoricoxib OR 'piroxicam'/exp OR piroxicam OR 'naproxen'/exp OR naproxen OR 'paracetamol'/exp OR acetaminophen OR 'aceclofenac'/exp OR aceclofenac OR 'acetylsalicylic acid'/exp OR aspirin OR 'clonixin'/exp OR clonixin OR 'dipyrrone'/exp OR dipyrrone OR 'etodolac'/exp OR etodolac OR 'flurbiprofen'/exp OR flurbiprofen OR 'indometacin'/exp OR indometacin OR 'ketorolac'/exp OR ketorolac OR 'mefenamic acid'/exp OR 'mefenamic acid' OR 'phenylbutazone'/exp OR phenylbutazone OR 'salicylate sodium'/exp OR 'sodium salicylate' OR 'tenoxicam'/exp OR tenoxicam #1. 'chronic pain'/exp OR 'chronic pain' OR arthrit* OR rheumat* OR osteoarth* OR 'sciatica'/exp OR 'ischias' OR 'ischiatric pain' OR 'pain, sciatic' OR 'sciatic pain' OR 'sciatica' OR 'low back pain'/exp OR 'acute low back pain' OR 'back pain, low' OR 'chronic low back pain' OR 'loin pain' OR 'low back pain' OR 'low backache' OR 'low backpain' OR 'lowback pain' OR 'lower back pain' OR 'lumbago' OR 'lumbal pain' OR 'lumbal syndrome' OR 'lumbalgia' OR 'lumbalgia' OR 'lumbar pain' OR 'lumbar spine syndrome' OR 'lumbodinia' OR 'lumbosacral pain' OR 'lumbosacral root syndrome' OR 'lumbosacroiliac strain' OR 'pain, low back' OR 'pain, lumbosacral' OR 'strain, lumbosacroiliac' OR 'backache'/exp OR 'back ache' OR 'back pain' OR 'back pain syndrome' OR 'backache' OR 'backpain' OR 'dorsalgia' OR 'pain, back' OR 'musculoskeletal disEVAe'/exp OR 'musculoskeletal complaint' OR 'musculoskeletal disEVAe' OR 'musculoskeletal disEVAes' OR 'musculoskeletal disorder' OR 'musculoskeletal symptom' OR 'orthopedic disorder'	635
Total		1279

6.2. Seleção dos estudos

Crítérios de inclusão: foram incluídos ensaios clínicos randomizados que avaliaram anti-inflamatórios não esteroides tópicos para tratamento de dor crônica derivada de osteoartrite ou agravo musculoesquelético.

Crítério de exclusão: foram excluídos estudos com depressão e dor crônica concomitantemente; tratamentos herbais e/ou fitoterápicos; intervenções com dispositivos médicos ou procedimentos; medicina tradicional chinesa;

estudos com voluntários saudáveis; em outras línguas que não Português, Espanhol e Inglês; suplementos de dieta, como glicosamina e condroitina; estudos sem grupo comparador; dor aguda; dor oncológica e dor pós operatório.

Apesar de ter-se colocado o termo “salicilatos” na estratégia de busca, posteriormente encontrou-se que os salicilatos tópicos não eram mais classificados como AINEs tópicos (64). Dessa forma, estudos com este composto foram excluídos na fase de triagem e seleção.

Foram encontrados 1279 registros nas plataformas de busca. Após a remoção de duplicatas, 1270 registros foram triados por uma revisora. Na fase seguinte, 168 textos completos foram avaliados para elegibilidade, também por uma revisora. Ao final, 30 textos foram incluídos na revisão, sendo que dois deles se referiam ao mesmo estudo, restando 29 no total. Este processo foi realizado por meio do Rayyan. Em caso de dúvidas quanto à inclusão de um ou mais estudos, consultou-se um segundo revisor. Na

Figura 1, pode-se observar o fluxograma da seleção dos estudos e suas etapas.

Os ECR incluídos foram publicados entre 1993 e 2019, e incluíram pessoas com osteoartrite de joelho em sua maioria (n=19). As demais condições incluíram osteoartroses de mão e de lombar, dor localizada, tendinopatia de tendão de Aquiles, epicondilite lateral, artrite reumatoide, espondilite anquilosante e disfunção temporomandibular. A maioria dos estudos caracterizavam a dor crônica como aquela com duração de um a três meses. No entanto, estudos não foram excluídos pela impossibilidade de determinar se a dor era aguda ou crônica.

Foram identificadas diferentes comparações entre princípios ativos e apresentações. Assim, optou-se por estratificar os resultados em três grandes grupos:

- A Comparação 1 avaliou o efeito de classe, isto é, AINE tópico versus placebo tópico. Foram incluídos 17 ECRs, os quais estudaram: cetoprofeno gel (n=3), cetoprofeno adesivo (n=1), diclofenaco gel (n=6), diclofenaco solução tópica (n=4), flurbiprofeno adesivo (n=1), piroxicam gel (n=1) e nimesulida gel (n=1). Mais informações podem ser encontradas no Quadro 13.

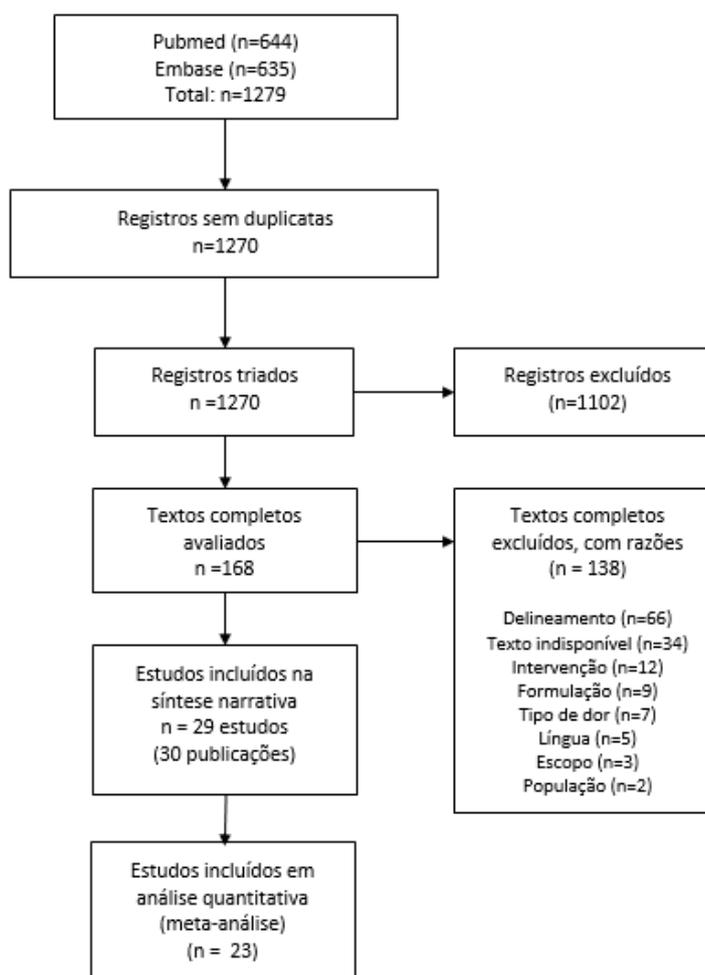
As Comparações 2 e 3 verificaram AINEs tópicos específicos, não mais o efeito de classe.

- A Comparação 2, AINE tópico versus respectivo AINE oral, tem oito ECRs e nove publicações, uma vez que os estudos Underwood, 2008 A (20) e Underwood, 2008 B (21) se referem ao mesmo ensaio clínico. Os medicamentos avaliados nessa comparação foram diclofenaco solução tópica, diclofenaco gel, ibuprofeno tópico e loxoprofeno adesivo. Mais informações podem ser encontradas no

-
-

- **Quadro 14.**
- Já a Comparação 3, entre diferentes AINEs tópicos, teve quatro ECRs incluídos. Mais informações podem ser encontradas no Quadro 15.

Figura 1: Fluxograma de inclusão de estudos.



6.3. Caracterização dos estudos selecionados

Abaixo, são apresentados os estudos selecionados, assim como suas principais características e resultados, os quais foram analisados criticamente neste PTC (Quadro 13,

Quadro 14 e Quadro 15).

Quadro 13: Estudos selecionados para a Comparação 1, entre AINE tópico e placebo tópico.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
Conaghan, 2013 (26) ECR paralelo	Osteoartrite de joelho n=1395*	100 mg de cetoprofeno em gel (IDEA-033) n=230 veículo livre de cetoprofeno (gel TDT 064) n=235	12 semanas	Algumas preocupações	IDEA AG, Germany	Escala WOMAC: <ul style="list-style-type: none"> para dor, a mudança na linha de base, média (DP), foi de -1,92 (1,75) para cetoprofeno 100 mg e -1,80 (1,74) para o grupo controle; p-valor NR para incapacidade, a redução por cento desde a linha de base para a intervenção foi de -38,7% e para o placebo de -35,3% para rigidez, a mudança média da linha de base até o final do estudo foi reportada como comparável, mas não relatada em números absolutos Proporção de respondedores: 43,5% (IC 95%: 0,37, 0,50) para cetoprofeno de 100 mg e 40,6% (IC 95%: 0,34, 0,47) para o controle Avaliação Global do Paciente: proporção semelhante de pacientes nos grupos IDEA-033 e TDT 064 classificaram sua resposta à terapia como regular, boa ou excelente (variação: 68,0% a 73,0%) Incidência de EA: intervenção 102/230; comparador 107/234 EA gastrointestinais: intervenção 03/230; comparador 07/234 EA local de aplicação: intervenção 28/230; comparador 26/234
Rother, 2013 (27) ECR paralelo	Osteoartrite de joelho n=555	100 mg de cetoprofeno em gel (IDEA-033) n=274 veículo livre de cetoprofeno (gel TDT	12 semanas	Algumas preocupações	IDEA AG, Germany	Escala WOMAC: <ul style="list-style-type: none"> para dor, a mudança nos escores da linha de base ao final do estudo, média (DP), foi de -1,98 (1,97) para cetoprofeno 100mg e -2,33 (2,12) para o grupo controle; p=0,022

		064) n=281				<ul style="list-style-type: none"> para incapacidade, a mudança nos escores da linha de base ao final do estudo, média (DP), foi de -2,02 (2,07) para cetoprofeno 100mg e -2,32 (2,23) para o grupo controle; p=0,040 para rigidez, a mudança nos escores da linha de base ao final do estudo, média (DP), foi de -2,23 (2,22) para cetoprofeno 100mg e -2,48 (2,28) para o grupo controle; p=0,080 <p>Proporção de respondedores: 41,2% (IC 95%: 0,35–0,47) para cetoprofeno de 100 mg e 50,5% (IC 95%: 0,45–0,57) para o controle</p> <p>Avaliação Global do Paciente: a resposta à terapia foi classificada como “excelente” ou “boa” por 54,7% dos pacientes no grupo cetoprofeno e por 60,5% dos pacientes no grupo placebo</p> <p>Paracetamol de resgate: 82,1% no grupo cetoprofeno e 80,8% no grupo placebo</p> <p>Incidência de EA: intervenção 108/274; comparador 113/281 EA gastrointestinais: intervenção 2/274; comparador 2/274 EA local de aplicação: intervenção 29/274; comparador 32/281</p>
Kneer, 2013 (65) ECR paralelo	Osteoartrite de joelho n=867*	100 mg de cetoprofeno em gel (IDEA-033) n=221 veículo livre de cetoprofeno (gel TDT 064) n=199	12 semanas	Algumas preocupações	IDEA AG	<p>Escala WOMAC:</p> <ul style="list-style-type: none"> para dor, escores da subescala foram reduzidos em -57,4% ± 29,3% para o grupo de cetoprofeno, e em -49,5% ± 34,1% para o grupo placebo; p=0,0383 para incapacidade, escores da subescala foram reduzidos em -42,0% ± 35,6% para o grupo de cetoprofeno, e em -36,1% ± 39,0% para o grupo placebo; p-valor NS para rigidez, valores não reportados <p>Proporção de respondedores: taxas de resposta de 88,6% para o grupo cetoprofeno e 77,5% para o grupo placebo</p> <p>Incidência de EA: intervenção 112/221; comparador 93/199 EA gastrointestinais: intervenção 10/ 221; comparador 9/199 EA local de aplicação: intervenção 53/ 221; comparador 39/ 199</p>
Kawai, 2010 (66) ECR paralelo	Artrite reumatoide n=676	Adesivo tópico contendo 20 mg de cetoprofeno n=338 placebo adesivo n=338	2 semanas	Algumas preocupações	Hisamitsu Pharmaceutical	<p>Proporção de respondedores: 26,6% (90/338) no grupo intervenção e 20,1% (68/338) no grupo comparador</p> <p>EVA: mudança absoluta no escore EVA em milímetros, média (DP), foi de 15,7 (16,0) na intervenção e de 13,2 (16,4) no controle, p=0,026</p> <p>Incidência de EA: intervenção 53/338; comparador 54/338 EA gastrointestinais: intervenção 1/338; comparador 2/338 EA local de aplicação: intervenção 10/338; comparador 5/338</p>
Niethard, 2005 (28)	Osteoartrite de joelho n=238	Diclofenaco dietilamônio (DEA) gel 1,16% n=117	3 semanas	Algumas preocupações	Novartis Consumer Health	<p>Escala WOMAC:</p> <ul style="list-style-type: none"> para dor, a mudança a partir da linha de base, média (DP), foi de 22 (21) para gel de diclofenaco e de 14 (23) para o grupo controle, diferença de 9, p=0,0002

<p>ECR paralelo</p>		<p>placebo gel n=121</p>				<ul style="list-style-type: none"> para incapacidade, a mudança a partir da linha de base ao final do estudo foi de 23 (21) para diclofenaco e de 16 (22) para placebo, diferença de 8, p=0,001 para rigidez, a mudança a partir da linha de base ao final do estudo, foi de 22 (23) para diclofenaco e de 14 (24) para placebo, diferença de 9, p=0,0004 <p>Proporção de respondedores: taxa de resposta ao final do estudo para o gel de diclofenaco foi significativamente superior à taxa de placebo, 62% versus 46%</p> <p>EVA: diminuição a partir da linha de base na intensidade da dor, média (DP), foi de 34 (25) para gel de diclofenaco e 25 (24) para gel de placebo</p> <p>Avaliação Global do Paciente: 69% de pacientes classificaram o gel de diclofenaco como "bom", "muito bom" ou "excelente" em comparação com 58% para o placebo</p> <p>Paracetamol de resgate: 39% pacientes usaram 0,4 comprimidos/dia no grupo diclofenaco; 39% pacientes usaram 0,4 comprimidos/dia no grupo placebo</p> <p>Incidência de EA: intervenção 11/117; comparador 11/120</p> <p>EA gastrointestinais: intervenção 0/117; comparador 2/120</p> <p>EA local de aplicação: intervenção 4/117; comparador 3/120</p>
<p>Barthel, 2009 (29)</p> <p>ECR paralelo</p>	<p>Osteoartrite de joelho</p> <p>n=492</p>	<p>Diclofenaco de sódio 1% gel n=254</p> <p>Placebo (veículo) gel n=238</p>	<p>12 semanas</p>	<p>Algumas preocupações</p>	<p>Novartis Consumer Health</p>	<p>Escala WOMAC:</p> <ul style="list-style-type: none"> em relação à linha de base, os pacientes tratados com diclofenaco exibiram maior diminuição média na escala de dor (-5,0 versus -4,0; p=0,01), e de incapacidade (-15,0 versus -10,9; p=0,001); os valores de rigidez não foram relatados <p>Proporção de respondedores: 64% no grupo diclofenaco; 51,7% no grupo placebo</p> <p>Avaliação Global do Paciente: pacientes no grupo diclofenaco eram significativamente mais propensos a classificar o tratamento como muito bom ou excelente (49% versus 39%; p=0,007)</p> <p>Paracetamol de resgate: 91,3% de pacientes na intervenção; 92,4% no grupo placebo</p> <p>Incidência de EA: intervenção 152/254; comparador 128/238</p> <p>EA gastrointestinais: intervenção 14/254; comparador 11/238</p> <p>EA local de aplicação: intervenção 12/254; comparador 5/238</p>
<p>Altman, 2009 (24)</p> <p>ECR paralelo</p>	<p>Osteoartrite de mão</p> <p>n=385</p>	<p>Diclofenaco de sódio 1% gel n=198</p> <p>Placebo gel n=187</p>	<p>8 semanas</p>	<p>Algumas preocupações</p>	<p>Novartis</p>	<p>Proporção de respondedores: 65,7% no grupo diclofenaco e 56,7% no grupo placebo</p> <p>EVA: mudança absoluta a partir da linha de base até o final do estudo em média (DP) foi de 35,5 (28,9) mm para a intervenção e de 29,6 (29,5) mm para o controle; p=0,06</p> <p>AUSCAN:</p> <ul style="list-style-type: none"> para dor, a mudança da linha de base ao final do estudo em média (DP) foi de 27,2 (26,9) para o grupo intervenção e de 22,5 (27,8) para o grupo placebo; p=0,09 para incapacidade, a mudança da linha de base ao final do estudo em média (DP) foi de 26,5 (27,6) para o grupo intervenção e de 19,2 (28) para o grupo placebo; p=0,017

						<ul style="list-style-type: none"> para rigidez, a mudança da linha de base ao final do estudo em média (DP) foi de 26,6 (30,0) para o grupo intervenção e de 21,1 (30,5) para o grupo placebo; $p=0,048$ <p>Avaliação Global do Paciente: 47,7% dos pacientes no grupo diclofenaco classificou o tratamento como "Muito Bom" ou "Excelente" contra 36,5% no grupo placebo</p> <p>Paracetamol de resgate: 82.1% de pacientes no grupo diclofenaco; 82.6% de pacientes no grupo placebo</p> <p>Incidência de EA: intervenção 102/198; comparador 82/187</p> <p>EA gastrointestinais: intervenção 15/198; comparador 6/187</p> <p>EA local de aplicação: intervenção 8/198; comparador 3/187</p>
<p>Baraf, 2010 (30)</p> <p>ECR paralelo</p>	<p>Osteoartrite de joelho</p> <p>n=419</p>	<p>Diclofenaco de sódio 1% gel n=217</p> <p>Placebo gel n=212</p>	12 semanas	Baixo	Novartis	<p>Escala WOMAC:</p> <ul style="list-style-type: none"> para dor, mudança a partir da linha de base até o final do estudo em média (DP) foi de 6,8 (4,5) para a intervenção e de 5,4 (4,5) para o placebo; $p=0,008$ para incapacidade, mudança a partir da linha de base até o final do estudo em média (DP) foi de 21,5 (15,3) para a intervenção e de 16,8 (15,7) para o placebo; $p=0,004$ para rigidez, os valores médios na semana 12 foram de 2,5 para o grupo diclofenaco e de 3,2 para o grupo placebo <p>Proporção de respondedores: 79,6% para a intervenção e de 69,7% para placebo</p> <p>EVA: a mudança desde a linha de base até a semana 4 foi de 36,3 (24,3) para a intervenção e de 30,8 (24,1) para o placebo</p> <p>Avaliação Global do Paciente: diclofenaco foi avaliado como "muito bom" ou "excelente" por 56% dos pacientes na intervenção, comparado com 42% no grupo placebo</p> <p>Incidência de EA: intervenção 114/217 e comparador 92/212</p> <p>EA gastrointestinais: intervenção 11/217 e comparador 8/212</p> <p>EA local de aplicação: intervenção 12/217 e comparador 0/212</p>
<p>Burnham, 1998 (35)</p> <p>ECR cruzado</p>	<p>Epicondilitis lateral</p> <p>n=14</p>	<p>Diclofenaco gel 2% Placebo gel n=14 (ECR crossover)</p>	3 semanas	Alto	Sem informação	<p>EVA: o efeito do diclofenaco tópico na EVA em média (DP) foi de 2,1 (2,1) para diclofenaco e de 3,6 (2,0) para placebo; $p<0,05$</p> <p>Incidência de EA: um paciente desenvolveu rash no local de aplicação em uso de gel de diclofenaco.</p>
<p>Bussin, 2017 (22)</p> <p>ECR crossover</p>	<p>Tendinopatia de tendão de Aquiles</p> <p>N=19</p>	<p>Diclofenaco gel 10% Placebo gel N=19 (ECR crossover)</p>	1 mês	Algumas preocupações	University of British Columbia	<p>Escala numérica de classificação de dor:</p> <ul style="list-style-type: none"> Durante teste de salto: os valores de linha de base foram de 4,3 (IC 95%: 3,42 – 5,18); com o uso de diclofenaco, os valores foram de 3,1 (IC 95%: 2,35 – 3,85; $p<0,001$), e com o uso de placebo, de 3,8 (IC 95%: 2,63 – 4,97; p-valor NS)

						<ul style="list-style-type: none"> Em repouso: os valores de linha de base foram de 3,1 (IC 95%: 2,51 – 3,69); com o uso de diclofenaco, os valores foram de 2,3 (IC 95%: 1,67 – 2,93; p=0,031), e com o uso de placebo, de 2,7 (IC 95%: 1,86 – 3,54; p-valor NS) <p>Não houve efeitos colaterais da droga relatados neste estudo.</p>
<p>Wadsworth, 2016 (23)</p> <p>ECR paralelo</p>	<p>Osteoartrite de joelho n=259</p>	<p>Solução tópica de diclofenaco de sódio 2% n=130</p> <p>Solução de placebo n=129</p>	<p>4 semanas</p>	<p>Algumas preocupações</p>	<p>Mallinckrodt Pharmaceuticals</p>	<p>Escala WOMAC:</p> <ul style="list-style-type: none"> para dor, a mudança desde a linha de base até o final do estudo em média (DP) foi de -4,5 (4,5) para a intervenção e de -3,6 (4,2) para o controle; p=0,040 para incapacidade, a mudança desde a linha de base até o final do estudo em média (DP) foi de -14,3 (14,7) para a intervenção e de -11,5 (13,8) para o controle; p=0,061 para rigidez, a mudança desde a linha de base até o final do estudo em média (DP) foi de -1,7 (1,8) para a intervenção e de -1,4 (2,0) para o controle; p=0,097 <p>Escala numérica de classificação de dor: não houve diferenças significativas entre intervenção e comparador em escores médios de intensidade de dor pela escala NRS ao meio dia, noite ou durante as 24h prévias</p> <p>Avaliação Global do Paciente: a mudança desde a linha de base até o final do estudo no escore de avaliação global do paciente foi de -1,1 (1,2) para a intervenção e -0,9 (1,1) para o placebo</p> <p>Paracetamol de resgate: na semana 4, 68 pacientes (52,3%) no grupo intervenção e 82 pacientes (63,6%) no grupo placebo haviam usado medicamento de resgate</p> <p>Os eventos adversos associados com o tratamento foram reações no local de administração, o que incluiu secura no local de aplicação, esfoliação, eritema, prurido e dor.</p>
<p>Bookman, 2004 (31)</p> <p>ECR paralelo</p>	<p>Osteoartrite de joelho n=248*</p>	<p>Solução tópica de diclofenaco (1,5% [Pennsaid]) n=84</p> <p>Solução de controle com DMSO, mas sem diclofenaco n=80</p>	<p>4 semanas</p>	<p>Algumas preocupações</p>	<p>Dimethaid Health Care Ltd</p>	<p>Escala WOMAC:</p> <ul style="list-style-type: none"> para dor, a mudança média desde a linha de base até o final do estudo foi significativamente maior com o tratamento de diclofenaco tópico (-3,9 [IC 95%: -4,8 a -2,9]) do que com a solução veículo (-2,5 [IC 95%: -3,3 a -1,7]); p<0,05 para incapacidade, a mudança média desde a linha de base até o final do estudo foi de -11,6 (IC 95%: -14,7 a -8,4) no grupo diclofenaco tópico e de -5,7 (IC 95%: -8,3 a -3,1); p<0,01 para rigidez, a mudança média desde a linha de base até o final do estudo foi de -1,5 (IC 95%: -1,9 a -1,1) no grupo diclofenaco tópico e de -0,7 (IC 95%: -1,2 a -0,3); p<0,05 <p>Avaliação Global do Paciente: o escore médio de avaliação global do paciente para a solução de diclofenaco tópica (6,7 [IC 95%: 6,1 a 7,4]) foi superior ao controle com veículo (7,8 [IC 95%: 6,9 a 8,6]) com significância estatística</p> <p>Paracetamol de resgate: o consumo médio de acetaminofeno foi menor no grupo diclofenaco tópico (36,2 [DP: 52,2] comprimidos) do que no grupo alocado para a</p>

						<p>solução veículo (49,5 [DP: 63,4] comprimidos)</p> <p>EA gastrointestinais: intervenção 14/84; comparador 13/80 EA local de aplicação: intervenção 62/84; comparador 41/80</p>
<p>Roth, 2004 (32)</p> <p>ECR paralelo</p>	<p>Osteoartrite de joelho n=326</p>	<p>Solução tópica de diclofenaco (1,5% [Pennsaid]) n=164</p> <p>Solução de controle incluindo DMSO, mas sem diclofenaco n=162</p>	<p>12 semanas</p>	<p>Algumas preocupações</p>	<p>Dimethaid Health Care Ltd, Markham, Ontario</p>	<p>Escala WOMAC:</p> <ul style="list-style-type: none"> para dor, a mudança a partir da linha de base até o final do estudo em média (DP) foi de -5,9 (4,7) no grupo diclofenaco, e de -4,3 (4,4) grupo veículo; p<0,005 para incapacidade, a mudança a partir da linha de base até o final do estudo em média (DP) foi de -15,4 (15,3) no grupo diclofenaco, e de -10,1 (13,9) grupo veículo; p<0,005 para rigidez, a mudança a partir da linha de base até o final do estudo em média (DP) foi de -1,8 (2,1) no grupo diclofenaco, e de -1,3 (2,0) grupo veículo; p<0,01 <p>Avaliação Global do Paciente: houve diferença significativamente maior a partir da linha de base no grupo diclofenaco comparado com o grupo veículo (-1,3 versus -0,9; p=0,003)</p> <p>Paracetamol de resgate: nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos da quantidade de consumo de acetaminofeno de resgate. Em média (DP), no grupo diclofenaco foi de 416 (418) mg por paciente/dia e o grupo veículo foi de 468 (473) mg por paciente/dia</p> <p>Incidência de EA: número absoluto de pacientes que tiveram pelo menos 1 EA em cada grupo não foi relatado</p> <p>EA gastrointestinais: intervenção 19/164; comparador 15/162 EA local de aplicação: intervenção 81/164; comparador 53/162</p>
<p>Baer, 2005 (33)</p> <p>ECR paralelo</p>	<p>Osteoartrite de joelho n=216</p>	<p>Solução tópica de diclofenaco (1,5% [Pennsaid]) n=107</p> <p>Solução de controle incluindo DMSO, mas sem diclofenaco n=109</p>	<p>6 semanas</p>	<p>Baixo</p>	<p>Dimethaid Health Care Ltd</p>	<p>Escala WOMAC:</p> <ul style="list-style-type: none"> para dor, a mudança desde a linha de base ao final do estudo em média (DP) foi de -5,2 (5,0) para o grupo diclofenaco e de -3,3 (4,3) para o grupo placebo; p=0,003 para incapacidade, a mudança desde a linha de base ao final do estudo em média (DP) foi de -13,4 (16,3) para o grupo diclofenaco e de -6,9 (13,2) para o grupo placebo; p=0,001 para rigidez, a mudança desde a linha de base ao final do estudo em média (DP) foi de -1,8 (2,1) para o grupo diclofenaco e de -0,9 (2,0) para o grupo placebo; p=0,002 <p>Proporção de respondedores: a taxa de resposta de pelo menos 50% de redução de dor foi significativamente maior seguida do tratamento com diclofenaco comparado com controle (46/105 [46,8%] versus 27/107 [25,2%]; p=0,004)</p> <p>Avaliação Global do Paciente: o grupo diclofenaco teve um número de pacientes significativamente maior com resposta de PGA "bom" ou "muito bom" comparado com o grupo comparador (46 [43,8%] versus 18 [16,8%], respectivamente; p<0,0001)</p> <p>Paracetamol de resgate: não houve diferença significativa observada na média (DP) do</p>

						<p>consumo de comprimidos de acetaminofeno de resgate por dia entre diclofenaco (0,9 [0,9]) e grupo controle (1,1 [1,0]); p=0,079</p> <p>Um EA importante relatado foi pele seca no local de aplicação, ocorrendo em 42/107 (39,3%) no grupo diclofenaco e em 23/109 (21,1%) no grupo comparador. Dor abdominal e dispepsia foram (cada um) reportados em 4 (3,7%) participantes no grupo diclofenaco comparando com 1 (0,9%) participantes no grupo controle.</p>
<p>Poul, 1993 (36)</p> <p>ECR paralelo</p>	<p>Forma não articular de reumatismo, acompanhada de dor moderada ou intensa</p> <p>n=104</p>	<p>Flurbiprofeno adesivo (40mg) n=53</p> <p>Placebo adesivo n=51</p>	<p>14 dias</p>	<p>Alto</p>	<p>Não informado</p>	<p>Os desfechos relatados neste estudo são escalas de observação do investigador a respeito da gravidade da condição, dor no local da lesão, mudança na condição clínica, sensibilidade e estado da pele no local da lesão. Na opinião do investigador, houve diferença estatisticamente significante em favor do flurbiprofeno adesivo nos dias 7 e 14. Houve diferença significante no dia 7 para a avaliação do investigador de severidade da dor. No dia 14, a diferença a favor do flurbiprofeno não foi estatisticamente significante.</p> <p>Incidência de EA: intervenção 8/53; comparador 3/51</p>
<p>McCleane, 2000 (25)</p> <p>ECR paralelo</p>	<p>Dor musculoesquelética localizada de pelo menos 3 meses de duração</p> <p>n=200*</p>	<p>Gel de piroxicam a 2,5% n=50</p> <p>Gel de placebo n=50</p>	<p>4 semanas</p>	<p>Alto</p>	<p>Não informado</p>	<p>Proporção de respondedores: 2% na intervenção e 8% no grupo placebo</p> <p>EVA: O escore de dor média na semana anterior ao tratamento foi de 6,23. Após 4 semanas, o escore do grupo piroxicam foi de 6,31 (IC 95%: 5,61 a 7,01) e do grupo placebo foi de 5,91 (IC 95%: 5,15 a 6,67)</p> <p>Paracetamol de resgate: ao final do estudo, o grupo intervenção usou, em média, 4,56 comprimidos (IC 95%: 3,51 a 5,61) e o grupo placebo usou 4,23 (IC 95%: 3,33 a 5,13)</p> <p>Um (1) paciente teve dispepsia com piroxicam e um (1) paciente teve náusea com placebo</p>
<p>Ergun, 2007 (34)</p> <p>ECR paralelo</p>	<p>Osteoartrite de joelho</p> <p>n=74</p>	<p>Nimesulida gel 1% n=51</p> <p>Placebo gel n=23</p>	<p>30 dias</p>	<p>Alto</p>	<p>Não declarado</p>	<p>Escala WOMAC:</p> <ul style="list-style-type: none"> para dor, a mudança desde antes do tratamento em média (DP) foi de 1,5 (1,9) para o grupo diclofenaco e de 0,8 (1,2) para o grupo placebo; p-valor NR para incapacidade, a mudança desde antes do tratamento em média (DP) foi de 1,3 (1,6) para o grupo diclofenaco e de 0,3 (0,6) para o grupo placebo; p-valor NR para rigidez, a mudança desde antes do tratamento em média (DP) foi de 2,0 (2,4) para o grupo diclofenaco e de 0,5 (1,0) para o grupo placebo; p-valor NR <p>Avaliação Global do Paciente: a média dos escores de satisfação global do paciente para tratamento foi de 3,3 e para placebo de 1,8</p> <p>Paracetamol de resgate: a maioria dos pacientes no grupo placebo declarou que o medicamento tópico que estavam usando não foi efetivo para sua dor, e que tiveram que usar medicamento de resgate</p> <p>EA local de aplicação: intervenção 2/51; comparador 1/23</p>

Legendas: AUSCAN = *The AUstralian CANadian Osteoarthritis Hand Index*; DP = desvio padrão; EA = eventos adversos; ECR = ensaio clínico randomizado; EVA = escala visual analógica; IC = intervalo de confiança; NR = não reportado; NS = não significante; PGA = *Patient Global Assessment*; WOMAC = *The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index*. *Nos estudos assinalados, havia outros braços de comparação que não eram de interesse para o presente relatório. Dessa forma, é possível que haja discrepâncias entre a soma das amostras dos braços e do tamanho da amostra total.

Quadro 14: Estudos selecionados para a Comparação 2, entre AINE tópico e mesmo AINE oral.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
Tugwell, 2004 (40) ECR de equivalência, double-dummy	Osteoartrite de joelho n=622	Solução tópica de diclofenaco + cápsulas de placebo orais n=311 Diclofenaco oral 50mg + Solução tópica de placebo n=311	12 semanas	Algumas preocupações	Dimethaid Healthcare	<p>Escala WOMAC:</p> <ul style="list-style-type: none"> para dor, mensurada em 0 a 500 mm, a mudança desde a linha de base até o final do estudo em média (DP) no grupo tópico foi de -118 (121) e no grupo oral foi de -134 (127); p=0,10 para incapacidade, mensurada de 0 a 1700 mm, a mudança desde a linha de base até o final do estudo em média (DP) no grupo tópico foi de -348 (400) e no grupo oral foi de -438 (426); p=0,008 para rigidez, mensurada de 0 a 200 mm, a mudança desde a linha de base até o final do estudo em média (DP) no grupo tópico foi de -45 (58) e no grupo oral foi de -52 (61); p=0,14 <p>Proporção de respondedores: 66% (201 de 303) no grupo tópico e 70% (210 de 301) no grupo oral</p> <p>Avaliação Global do Paciente: mensurada em EVA de 0 a 100 mm, a mudança desde a linha de base até o final do estudo no grupo tópico foi de -27 (31) e de -32 (32) no grupo oral</p> <p>EA gastrointestinais: tópico 108/311; oral 150/311 Dispepsia -> tópico 48/311; oral 81/311</p> <p>EA local de aplicação: Pele seca -> tópico 83/311; oral 4/311</p>
Simon, 2009 (42)	Osteoartrite de joelho N=772*	Solução tópica de diclofenaco + cápsulas de placebo orais	12 semanas	Algumas preocupações	Nuvo Research	<p>Escala WOMAC:</p> <ul style="list-style-type: none"> para dor, a mudança do escore desde a linha de base até o final do estudo em média (DP) no grupo tópico foi de -6,0 (4,5) e no grupo oral foi de -6,4 (4,1); p=0,429

<p>ECR paralelo, <i>double dummy</i></p>		<p>n=154 Diclofenaco oral 100mg + Solução tópica de placebo n=151</p>				<ul style="list-style-type: none"> para incapacidade, a mudança do escore desde a linha de base até o final do estudo em média (DP) no grupo tópico foi de -15,8 (15,1) e no grupo oral foi de -17,5 (14,3); p=0,319 para rigidez, a mudança do escore desde a linha de base até o final do estudo em média (DP) no grupo tópico foi de -1,93 (2,01) e no grupo oral foi de -2,07 (2,02); p=0,596 <p>Avaliação Global do Paciente: a mudança do escore desde a linha de base até o final do estudo foi de -1,36 (1,19) no grupo tópico e de -1,42 (1,29) no grupo oral</p> <p>Paracetamol de resgate: a média (DP) do uso de acetaminofeno foi de 0,64 (0,83) comprimidos por dia e de 0,55 (0,82) comprimidos por dia</p> <p>Incidência de EA: tópico 96/154; oral 94/151 EA gastrointestinais: tópico 10/154; oral 36/151 EA local de aplicação: tópico 41/154; oral 11/151</p>
<p>Di Rienzo Businco, 2004 (37)</p> <p>ECR paralelo, não cego</p>	<p>Disfunção temporomandibular</p> <p>n=36</p>	<p>Diclofenaco solução tópica n=18</p> <p>Diclofenaco oral n=18</p>	<p>14 dias</p>	<p>Alto</p>	<p>Não informado</p>	<p>EVA: os autores reportam que todos os pacientes mostraram alívio da dor após o tratamento, e que a diferença entre os grupos não foi significativa (p>0,05). A mudança absoluta na escala visual analógica no grupo tópico foi de -5,9 e no grupo oral foi de -6,1</p> <p>EA gastrointestinais: tópico 1/18; oral 16/18 EA local de aplicação: tópico 3/18; oral 0/18</p>
<p>Gor, 2016 (38)</p> <p>ECR paralelo, não cego</p>	<p>Osteoartrite de joelho</p> <p>n=25</p>	<p>Diclofenaco oral dose reduzida + diclofenaco tópico 10mg nanogel n=25</p> <p>Diclofenaco oral 50mg três vezes/dia n=25</p>	<p>7 dias</p>	<p>Alto</p>	<p>Não informado</p>	<p>EVA: a mudança absoluta na escala visual analógica no grupo diclofenaco oral + tópico foi de -4,6; já no grupo diclofenaco oral somente, a diferença absoluta foi de -3,84</p> <p>Incidência de EA: Não houve eventos adversos reconhecidos como tal, pois os pacientes receberam medicamentos bloqueadores de receptor Histamina 2 ou inibidores de bomba de próton com a terapia</p>
<p>Underwood, 2008 A, B (20, 21)</p> <p>ECR de equivalência</p>	<p>Osteoartrite de joelho ou dor na perna</p> <p>n=282</p>	<p>AINE tópico, de preferência ibuprofeno n=138</p> <p>AINE oral, de preferência</p>	<p>24 meses ou até o final do estudo</p>	<p>Alto</p>	<p>Programa de Avaliação de Tecnologias em Saúde do NHS</p>	<p>Escala WOMAC: os autores reportaram que, para dor pela escala WOMAC, no ensaio randomizado de 24 meses e nas análises de final de estudo, houve uma diferença de significância limítrofe em favor da medicação oral</p> <ul style="list-style-type: none"> a diferença média na mudança na subescala WOMAC de dor desde o início até o final do estudo, para tratamento tópico menos oral com AINES para dor no joelho em idosos, foi de 5 (IC 95%: 0 a 9)

		ibuprofeno n=144				<ul style="list-style-type: none"> a diferença média na mudança na subescala WOMAC de incapacidade desde o início até o final do estudo, para tratamento tópico menos oral com AINEs para dor no joelho em idosos, foi de 3 (IC 95%: -2 a 7) a diferença média na mudança na subescala WOMAC de dor desde o início até o final do estudo, para tratamento tópico menos oral com AINEs para dor no joelho em idosos, foi de -2 (IC 95%: -7 a 4) <p>Paracetamol de resgate: 57 (46%) pacientes receberam prescrição para medicamento de resgate no grupo tópico, com 34 (DP: 67) doses diárias por participante, enquanto no grupo oral esse número foi de 55 (42%) pacientes com 43 (DP: 107) doses diárias prescritas por paciente</p> <p>Incidência de EA: tópico 77/138; oral 80/144 EA gastrointestinais: tópico 58/138; oral 57/144</p>
Tiso, 2010 (67) ECR paralelo, não cego	Dor crônica no joelho n=20	Ibuprofeno 4% gel n=10 Ibuprofeno oral 800mg 3 vezes/dia n=10	2 semanas	Alto	Helm Pharmaceuticals	<p>Escala WOMAC: os autores reportam que as melhorias nos escores WOMAC foram equivalentes entre os grupos e nenhum grupo de tratamento se saiu melhor</p> <ul style="list-style-type: none"> para dor, a comparação das diferenças médias entre a linha de base até 2 semanas em média (IC 95%) foi de -82,6 (IC 95%: -158,3 a -6,8) no grupo tópico e de -84,3 (IC 95%: -177,9 a 9,3) no grupo oral, p<0,05 para incapacidade, a comparação das diferenças médias entre a linha de base até 2 semanas em média (IC 95%) foi de -312,1 (IC 95%: -580,5 a -43,7) no grupo tópico e de -323,2 (IC 95%: -637,2 a -9,2) no grupo oral, p<0,05 para rigidez, a comparação das diferenças médias entre a linha de base até 2 semanas em média (IC 95%) foi de -47,8 (IC 95%: -95,7 a 0,1) no grupo tópico e de -25,9 (IC 95%: -53,6 a 1,8) no grupo oral, p<0,05. <p>Incidência de EA: Tópico 2/10; oral 7/10 EA gastrointestinais: Tópico 3/10; oral 0/10 EA local de aplicação: Tópico 1/10; Oral 0/10</p>
Fan, 2019 (39) ECR paralelo, não cego	Espondilite anquilosante n=70	Loxoprofeno adesivo (LX-P) 100mg n=35 Loxoprofeno oral (LX-T) 60mg 3 vezes/ dia n=35	4 semanas	Alto	Fundação Nacional de Ciências Naturais da China, Fundação Presidente do Hospital Nanfang, Southern Medical University, China Postdoctoral Science	<p>Nenhuma diferença significativa entre os grupos LX-P e LX-T na proporção de pacientes que alcançaram a resposta ASAS20 na semana 4 [19/35 (54,3%) para o grupo LX-P vs. 26/35 (74,3%) para LX-T] foram observados. Além disso, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para a resposta ASAS 5/6 nas semanas 4 entre os dois grupos [semana 4, 13/35 (37,1%) vs. 16/35 (45,7%); p=0,467]</p> <p>EVA: mudança absoluta no escore de dor total de 0 a 10 cm foi de -1,0 (IQR: -2; 0) para o grupo tópico e de -2.0 (IQR: -3; -1) para o grupo oral</p> <p>Incidência de EA: tópico 3/35; oral 5/35 EA gastrointestinais: tópico 0/35; oral 2/35 EA local de aplicação: tópico 2/35; oral 1/35</p>

					Foundation e Programa de Inovação de Shenzhen	
Mu, 2016 (41) ECR de não inferioridade, double-dummy	Dor musculoesquelética localizada de pelo menos 3 meses de duração n=164	Loxoprofeno adesivo (100 mg, LX-P) + comprimido de placebo n=81 Loxoprofeno comprimido (60 mg, LX-T) + adesivo de placebo n=83	4 semanas	Alto	Daiichi Sankyo	<p>Proporção de respondedores: não houve diferenças estatisticamente significativas entre o grupo LX-P e o grupo LX-T na população ITT na semana 4 (72,8%, n=59, IC de 95%: 63,2-82,5% vs 60,2%, n=50, 95% CI: 49,7-70,8%; p=0,088) com uma diferença de 12,6% (95% CI: -1,7-26,9%)</p> <p>Avaliação Global do Paciente: na semana 4, 14,8% dos pacientes LX-P e 10,8% dos pacientes LX-T relataram estar "muito bem". Uma diferença estatística foi encontrada na análise ITT (p=0,045), mas não na análise PP (p=0,081)</p> <p>Incidência de EA: tópico 14/81; oral 24/83 EA gastrointestinais: tópico 7/81; oral 11/83 EA local de aplicação: tópico 4/81; oral 4/83</p>

Legendas: *Double-dummy* = tipo de ensaio clínico com intervenções em formas farmacêuticas diferentes, que mantém o sigilo de alocação de forma que um grupo receba a forma 1 - ativa e a forma 2 - placebo; e o outro grupo, forma 1 placebo e forma 2 ativa; DP = desvio padrão; ECR = ensaio clínico randomizado; IC = intervalo de confiança; LX-P = loxoprofeno adesivo; LX-T = loxoprofeno comprimido; WOMAC = *The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index*. *Nos estudos assinalados, havia outros braços de comparação que não eram de interesse para o presente relatório. Dessa forma, é possível que haja discrepâncias entre a soma das amostras dos braços e do tamanho da amostra total. IQR = intervalo interquartil. PP = por protocolo; ITT = intenção de tratar; ASAS = *Assessment in Ankylosing Spondylitis* response criteria.

Quadro 15: Estudos selecionados para a Comparação 3, entre diferentes AINEs tópicos.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
Yataba, 2017 (43) ECR paralelo	Osteoartrite de joelho n=633	S-flurbiprofeno adesivo (SFPP) n=316 Adesivo de flurbiprofeno convencional (patch FP) n=317	2 semanas	Alto	Taisho Pharmaceutical	<p>EVA: A média de mínimos quadrados da variação de VAS foi 40,9 (IC 95%: 39,3 - 42,6) mm no grupo SFPP e 30,6 (IC 95%: 28,9 - 32,2) mm no grupo de patch FP, o grupo SFPP mostrou dor significativamente reduzida em comparação com o grupo de patch FP (p<0,001)</p> <p>Incidência de EA: SFPP 52/316; FP 38/317 EA gastrointestinais: SFPP 2/316; FP 0/317 EA local de aplicação: SFPP 30/ 316; FP 5/317</p>
Ritchie, 1996 (68) ECR cruzado	Epicondilite medial ou lateral, tendinite, bursite ou capsulite n=137	Flurbiprofeno adesivo (LAT) 40mg n=69 Piroxicam gel 0,5% n=68	14 dias	Alto	Knoll Pharmaceuticals, Nottingham, UK	<p>No final da fase de crossover (dia 8), o flurbiprofeno adesivo foi o tratamento preferido, com uma proporção maior de pacientes apresentando uma melhora maior em todas as avaliações dos investigadores. Houve reduções estatisticamente significativas na gravidade geral da dor, a principal medida de eficácia, com flurbiprofeno LAT (p = 0,012)</p> <p>EVA: A mudança na severidade da dor em geral, a média de melhora para aqueles que escolheram flurbiprofeno (ao final do crossover) foi de 2,4, versus 1,7 daqueles que escolheram o piroxicam</p> <p>Incidência de EA: Flurbiprofeno 12/137; Piroxicam 9/135</p>
Allegrini, 2009 (45) ECR paralelo	Osteoartrite lombar n=179	Adesivo de piroxicam 14mg a 1% n=60 Creme de piroxicam a 1% n=60	16 dias	Alto	Italiana Laboratori Bouty SpA	<p>EVA: as alterações nas pontuações EVA para o adesivo de piroxicam foram de 66,3 (DP 18,9) mm da visita inicial a 38,3 (DP 26,6) mm na visita final; já para o grupo creme de piroxicam, foram de 72,4 (DP 17,6) mm desde a visita inicial até 42,2 (DP 21,7) mm na visita final</p> <p>Taxa de respondedores: para o grupo adesivo de piroxicam foi de 60,0 (DP 6,4%), e para o grupo creme de piroxicam foi de 61,7 (DP 6,3%). Além disso, o intervalo de confiança (IC) de 95% para a diferença entre a taxa média de resposta dos dois tratamentos ativos foi de - 19,8% a + 16,4% e estava dentro do intervalo definido (± 20%) aceito para a conclusão da equivalência terapêutica</p> <p>Incidência de EA: adesivo 5/60; creme 5/60 EA gastrointestinais: não foram relatados EA local de aplicação: adesivo 2/60; creme 1/60</p>
Kilminster, 1999 (46) ECR cruzado	Osteoartrite de joelho n=43	17,5 a 35mg de diclofenaco spray n=21 20 a 40mg de diclofenaco gel 1%	4 semanas	Alto	Goldshield Pharmaceuticals	<p>Breve inventário da dor: a dor melhorou significativamente na semana de tratamento com gel, mas, não houve melhora adicional na semana de tratamento com spray. No dia 4, o tratamento com spray já havia mostrado um controle da dor significativamente melhor do que o gel. Esta vantagem inicial do spray foi alcançada na segunda metade da semana, quando nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos foi observada. Embora os escores de dor fossem ligeiramente mais baixos com o spray</p>

n=18

em comparação com o gel, nenhuma diferença estatística pôde ser detectada entre os tratamentos ativos no dia 7.

Paracetamol de resgate: Nenhuma medicação extra foi necessária pelos pacientes durante qualquer uma das semanas de tratamento ou *washout*, o que demonstrou que ou o tratamento foi eficaz ou a dor osteoartrítica pode não ter sido forte o suficiente para exigir medicação de resgate

Incidência de EA: Alguns eventos adversos foram vivenciados pelos participantes. Com exceção de um caso de dor gastrointestinal leve com tratamento com gel, os outros provavelmente não estavam relacionados à intervenção.

Legendas: DP = desvio padrão; ECR = ensaio clínico randomizado; IC = intervalo de confiança; EVA = escala visual analógica; SFPP = adesivo de S-flurbiprofeno; FP = adesivo de flurbiprofeno convencional.

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Para avaliação do risco de viés, foi utilizada a ferramenta *A revised tool to assess risk of bias in randomized trials* (RoB 2) da Colaboração Cochrane (69).

7.1. Comparação 1: AINE tópico versus placebo tópico

Entre os 17 ECRs incluídos nesta comparação, os domínios de maior risco/ preocupação quanto ao viés são o domínio 1 (processo de randomização) e o domínio 5 (seleção de resultados reportados). Essas fragilidades se referem, principalmente, aos estudos citarem a randomização sem explicar o processo pelo qual ela foi realizada, o que gera preocupação quanto a adequação e aceitabilidade dos métodos utilizados. Ademais, grande parte deles não referiram a um “plano de análises pré especificado que foi finalizado antes que os dados de desfecho não cegados se tornassem disponíveis para análise”, isto é, um protocolo de pesquisa. Sem tal informação, não é possível saber se os resultados reportados foram todos aqueles obtidos, ou se os autores selecionaram os resultados estatisticamente significativos para o relatório final do estudo. Dessa forma, essa comparação contou com dois estudos de baixo risco de viés, 11 de moderado risco de viés, e quatro com alto risco de viés (

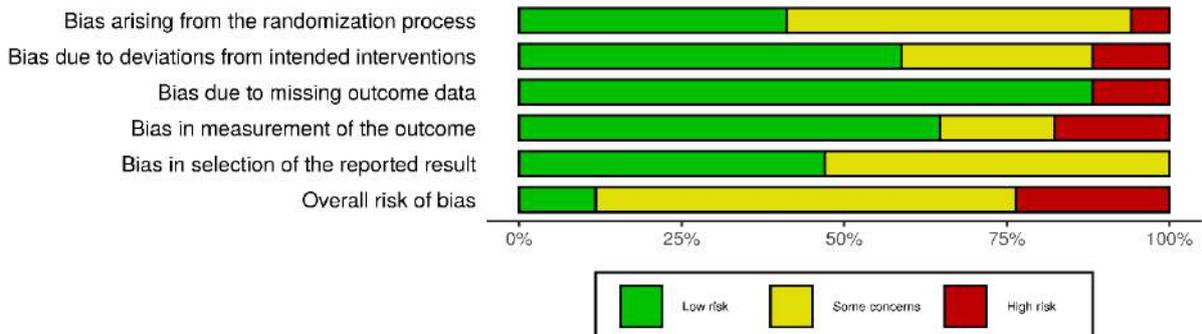
Figura 2).

Figura 2: Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na Comparação 1.

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Conaghan, 2013	-	+	+	-	+	-
Rother, 2013	-	+	+	+	+	-
Kneer, 2013	-	-	+	+	+	-
Kawai, 2010	-	+	+	-	-	-
Niethard, 2005	+	+	+	+	-	-
Barthel, 2009	+	+	+	+	-	-
Altman, 2009b	-	+	+	+	+	-
Baraf, 2010	+	+	+	+	+	+
Burnham, 1998	-	-	+	X	-	X
Bussin, 2017	+	-	+	+	+	-
Wadsworth, 2016	-	-	+	+	+	-
Bookman, 2004	+	+	+	+	-	-
Roth, 2004	+	+	+	+	-	-
Baer, 2005	+	+	+	+	+	+
Poul, 1993	X	-	X	X	-	X
McCleane, 2000	-	X	X	X	-	X
Ergun, 2007	-	X	+	-	-	X

Domains:
 D1: Bias arising from the randomization process
 D2: Bias due to deviations from intended intervention.
 D3: Bias due to missing outcome data.
 D4: Bias in measurement of the outcome.
 D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 High
 Some concerns
 Low



7.2. Comparação 2: AINE tópico versus AINE oral

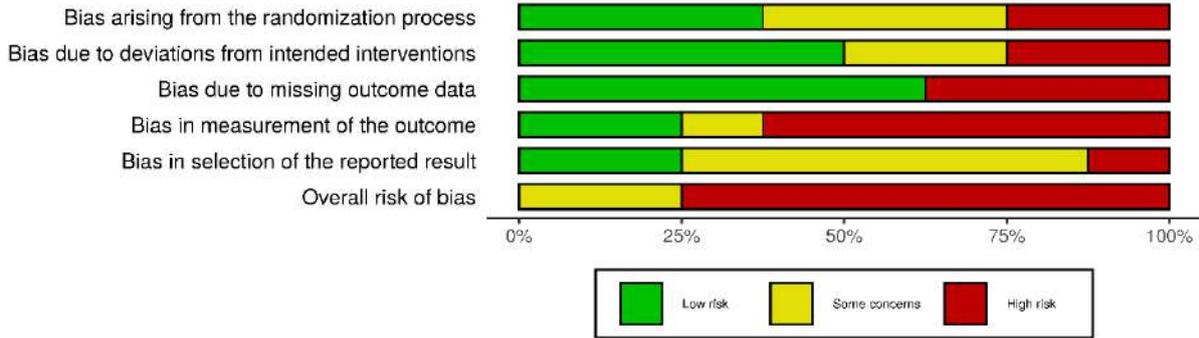
Nesta comparação, os domínios de avaliação considerados com risco de viés moderado a alto foram novamente os domínios 1 (processo de randomização) e 5 (seleção de resultados reportados). Cabe aqui destacar os julgamentos de alto risco de viés do domínio 4 (mensuração do desfecho). Essa parte da ferramenta julga se a mensuração foi apropriada para o desfecho previsto, se ela pode ter diferido entre os grupos, se os avaliadores sabiam a intervenção que os participantes receberiam e se esta avaliação poderia ter sido influenciada por este conhecimento (69). Nesse sentido, cabe esclarecer que somente três dos oito ECRs incluídos na comparação foram “*double-dummy*”, isto é, realizaram o cegamento apropriado para que os participantes da pesquisa com duas formas farmacêuticas distintas não soubessem se estavam no grupo intervenção ou placebo. Dessa forma, considerando ainda que o próprio participante é o avaliador de sua dor, o conhecimento sobre sua intervenção tem grande probabilidade de influenciar seu julgamento. Assim, essa comparação contou com dois ECRs de risco de viés com algumas preocupações e seis ECRs de alto risco de viés (Figura 3).

Figura 3: Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na Comparação 2.

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Tugwell, 2004	+	+	+	+	-	-
Simon, 2009	-	+	+	-	-	-
Di Rienzo Businco, 2004	-	X	X	X	-	X
Gor, 2016	X	X	+	X	-	X
Underwood, 2008	-	-	X	X	X	X
Tiso, 2010	+	+	+	X	-	X
Fan, 2019	X	+	+	+	+	X
Mu, 2016	+	-	X	X	+	X

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 High
 Some concerns
 Low



7.3. Comparação 3: Diferentes AINEs tópicos

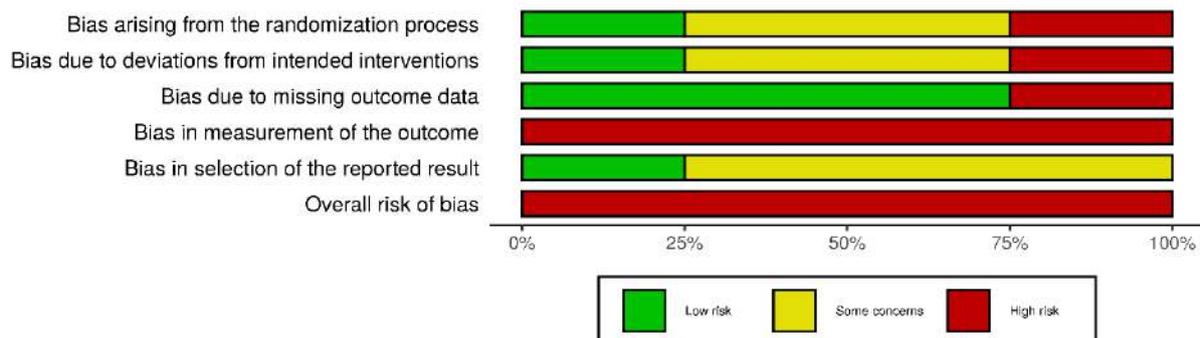
Nessa comparação, o domínio 4 (mensuração do desfecho) foi o mais preocupante, com todas as avaliações como alto risco de viés, pela falta de cegamento em estudos cruzados (46, 68) ou pela inadequação do método de mensuração de resultados, sendo que a mensuração poderia ter diferido entre os grupos. O domínio 5 (relato seletivo de desfechos) teve algumas preocupações de risco de viés pela falta de protocolo concluído a priori, sendo que não é possível determinar se os resultados relatados no artigo foram aqueles mais significantes ou se foram todos aqueles obtidos pelos pesquisadores. Os domínios 1 (processo de randomização) e 2 (desvios da intervenção pretendida) também foram propensos a viés, seja por falta de descrição dos métodos de randomização e sigilo de alocação, seja por falta de cegamento de participantes e profissionais envolvidos. Sendo assim, os quatro ECRs dessa comparação tiveram alto risco de viés associado (Figura 4).

Figura 4: Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na Comparação 3.

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Yataba, 2017	+	-	+	X	+	X
Ritchie, 1996	X	X	+	X	-	X
Allegrini, 2009	-	-	X	X	-	X
Killminster, 1999	-	+	+	X	-	X

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X High
- Some concerns
+ Low



8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

8.1. Comparação 1: AINE tópico versus placebo tópico

Desfechos de eficácia

Dor mensurada pela escala WOMAC:

A escala WOMAC é específica para osteoartrite de joelho, que é a condição clínica de todos os estudos incluídos na

Figura 5. No entanto, houve diferenças na implementação da escala, conforme Tabela 6. Assim, optou-se por utilizar meta-análise de efeitos randômicos das diferenças de médias padronizadas (DMP). De acordo com a

Figura 5, a DMP para dor pela escala WOMAC foi de -0,34 (IC 95%: -0,53 a -0,14), indicando que o uso de AINES tópicos reduzem mais a dor do que placebo, com heterogeneidade alta $I^2=86\%$. Cabe destacar que os dados coletados não foram os escores finais da WOMAC após a intervenção, mas sim, a mudança do final do estudo a partir da linha de base, conforme indicado na Tabela 6. Mesmo com o agrupamento por condição clínica, por meio da WOMAC, a heterogeneidade continuou alta, o que pode ser explicada pelos diferentes AINES tópicos usados, em diferentes apresentações farmacêuticas.

O gráfico de funil na Figura 7 mostra que a dispersão dos estudos é assimétrica (A), além de haver maior quantidade de estudos publicados com significância estatística e resultados favoráveis aos AINES tópicos e menos estudos sem significância com resultados desfavoráveis, o que sugere a presença viés de publicação (B) (70). Deve-se considerar, entretanto, que a assimetria observada no funil pode ser decorrente do uso de diferença de médias padronizadas como medida de efeito. A DMP pode ser usada para combinar os dados estatisticamente nos casos em que ou a unidade de medida, ou a interpretação do desfecho, ou ambos variam entre os estudos (71). A literatura discute que existe uma distorção do gráfico de funil com o uso de DMP, especialmente quando os tamanhos de amostra dos estudos forem menores e as DMP forem ou muito positivas ou muito negativas. Dessa forma, um gráfico de funil usando ambos o DMP e seu erro padrão pode se tornar assimétrico na ausência de viés de publicação (71). Dessa forma, torna-se necessário investigar outras causas de assimetria, como o viés de pequenos estudos, o que foi realizado pelo teste de Egger na Figura 7C. A hipótese nula testada era de que não havia efeito de pequenos estudos, e o p-valor do teste estatístico foi de $p=0,001$, o que permite rejeitar a hipótese nula e aceitar a alternativa de que existe efeito de pequenos estudos. Tal efeito pode ser definido como a existência de diferenças sistemáticas nos resultados de estudos pequenos e grandes causadas por fatores confundidores, como diferentes qualidades metodológicas (72). Assim, é possível concluir que a assimetria observada possa ser consequência tanto do viés de publicação, quanto ao efeito de pequenos estudos, além da baixa qualidade metodológica dos estudos.

Os estudos: Burnham, 1998 (35); Bussin, 2017 (22); Poul, 1993 (36) e McCleane, 2000 (25) não relataram medidas pela escala WOMAC, e, portanto, seus dados não contribuíram nesta análise. Ademais, os estudos Burnham, 1998 (35); Poul, 1993 (36), McCleane, 2000 (25) e Ergun, 2007 (34) foram considerados com alto risco de viés. Retirando o estudo com alto risco de viés em análise de sensibilidade, obtém-se a Figura 6, a qual indica que a DMP para dor pela escala WOMAC foi de -0,22 (IC 95%: -0,36 a -0,08), indicando que o uso de AINES tópicos ainda reduzem mais a dor do que placebo, embora a análise também tenha apresentado heterogeneidade substancial ($I^2=72\%$).

Tabela 6: Diferentes formas de mensuração da escala WOMAC.

Estudo	Modo de aplicação da WOMAC
--------	----------------------------

Conaghan, 2013	Escala numérica de dor com 11 pontos
Rother, 2013	Escala numérica de dor com 11 pontos
Kneer, 2013	Versão da WOMAC com escala visual analógica
Niethard, 2005	Escala de 5 pontos
Barthel, 2009	Escala de 0 a 20
Baraf, 2010	Varição de 1 a 68
Wadsworth, 2016	WOMAC LK 3.1
Bookman, 2004	Escala likert de 5 pontos
Roth, 2004	Escala likert de 5 pontos
Baer, 2005	Escala likert de 5 pontos
Ergun, 2007	Escala de gravidade turca de 5 pontos

Figura 5: Meta-análise da subescala de dor da WOMAC, por diferença de médias padronizadas.

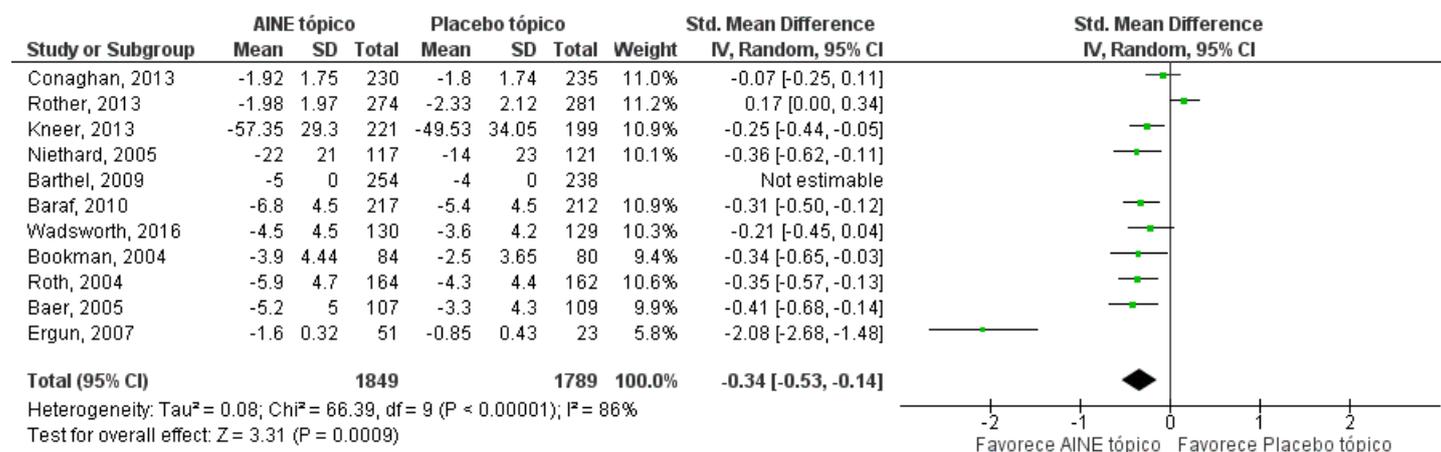


Figura 6: Meta-análise da subescala de dor da WOMAC, por diferença de médias padronizadas, retirando estudo de alto risco de viés.

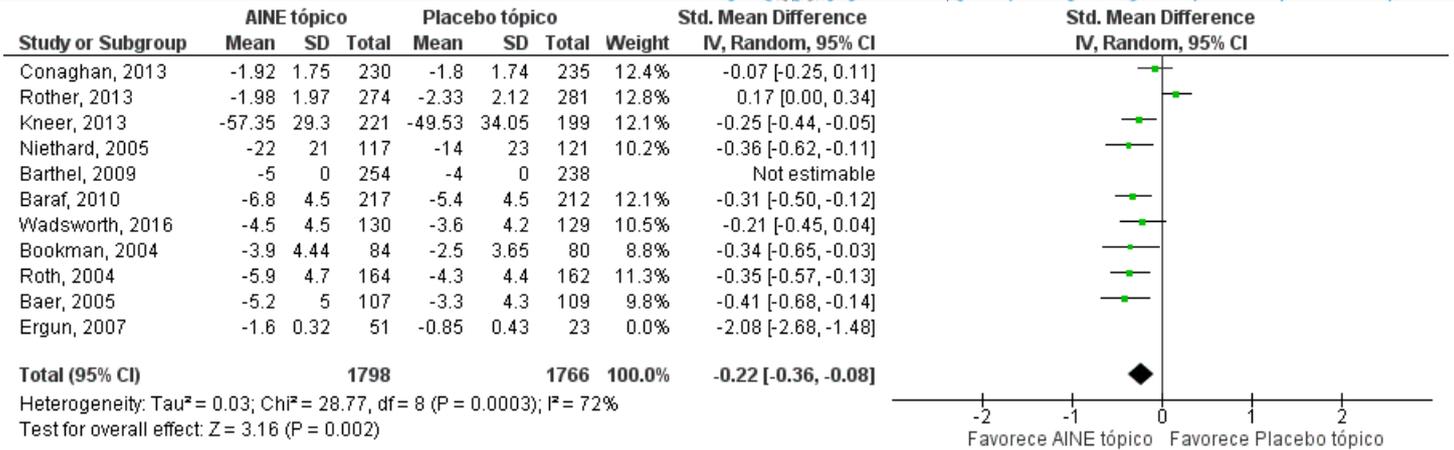
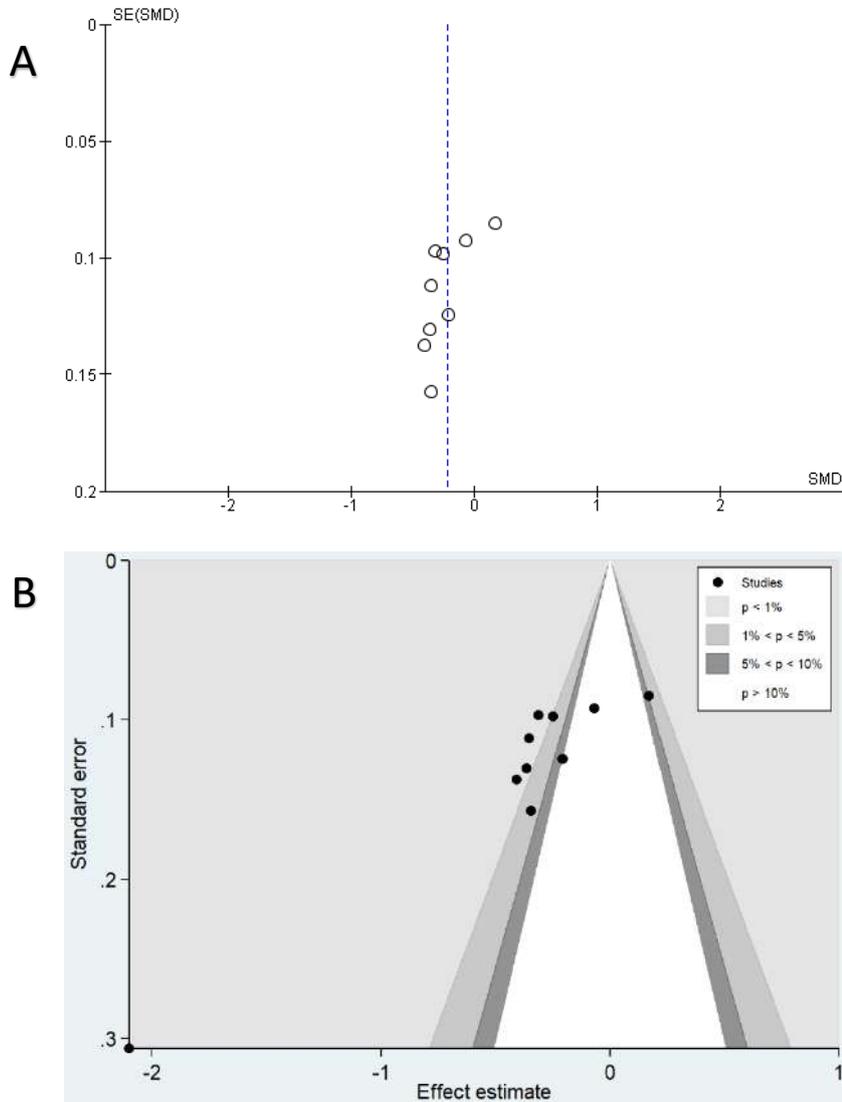


Figura 7: Gráfico de funil e teste de Egger da mensuração de dor pela escala WOMAC. A=gráfico de funil gerado pelo Revman. B=gráfico de funil com contornos gerado pelo STATA. C=teste de Egger para efeito de pequenos estudos.



C Egger's test for small-study effects:
Regress standard normal deviate of intervention effect estimate against its standard error

Number of studies = 10 Root MSE = 1.436

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	.7022014	.1909538	3.68	0.006	.2618612 1.142542
bias	-8.34139	1.67708	-4.97	0.001	-12.20874 -4.474036

Test of H0: no small-study effects P = 0.001

Dor mensurada pela escala visual analógica (EVA)

Outros estudos avaliaram a dor, não pela escala WOMAC, tradicionalmente usada para osteoartrite de joelho, mas com a escala visual analógica (EVA) (Tabela 7). As condições avaliadas foram artrite reumatoide, osteoartrite de joelho, osteoartrite de mão, epicondilite lateral e dor localizada. Nesse caso, também pela heterogeneidade de relatos, optou-se por utilizar a DMP, como aparece na **Figura 8**. O tamanho de efeito foi de -0,21 (IC 95%: -0,30 a -0,12), demonstrando que o uso de AINEs tópicos foi associado com a diminuição da dor de forma significativa, com heterogeneidade baixa $I^2=0\%$. Curiosamente, apesar das diferentes condições clínicas e medicamentos, nesse caso, a heterogeneidade estatística foi nula. Os estudos de Niethard, 2005 e Baraf, 2010 apresentaram resultados tanto pela WOMAC quanto pela EVA, contribuindo para ambas as análises. Como feito anteriormente para a estimativa de WOMAC, na **Figura 9**, aparece o resultado da meta-análise de EVA sem o estudo de McCleane, 2020, o qual tem alto risco de viés. Por haver menos de dez estudos nesta análise, não foi realizada investigação de viés de publicação por meio do gráfico de funil (73).

Tabela 7: Formas de mensuração da EVA.

Estudo	Forma de mensuração EVA
Kawai, 2010	100mm
Niethard, 2005	100 mm; 0 = sem dor, 100 = dor insuportável
Altman, 2009	100mm
Baraf, 2010	100mm
Burnham, 1998	Não informado
McCleane, 2000	10cm

Figura 8: Meta-análise de dor mensurada pela EVA, por diferença de médias padronizadas.

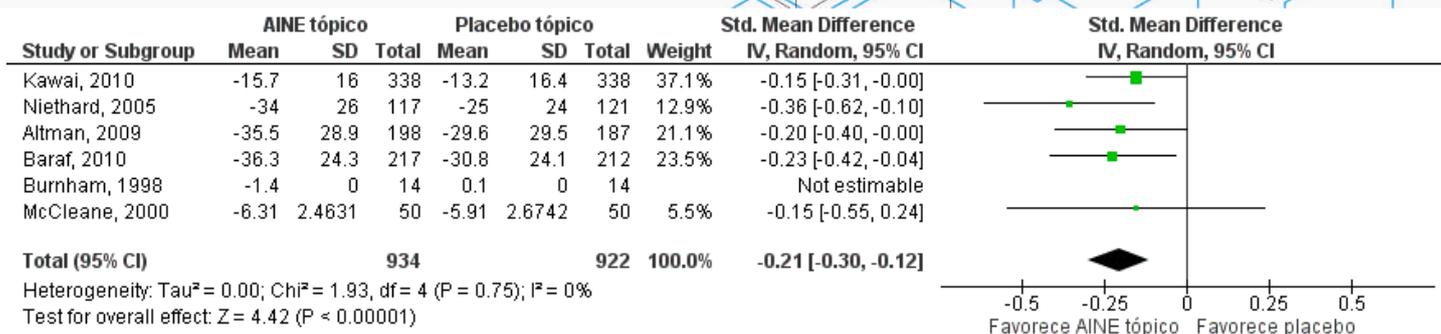
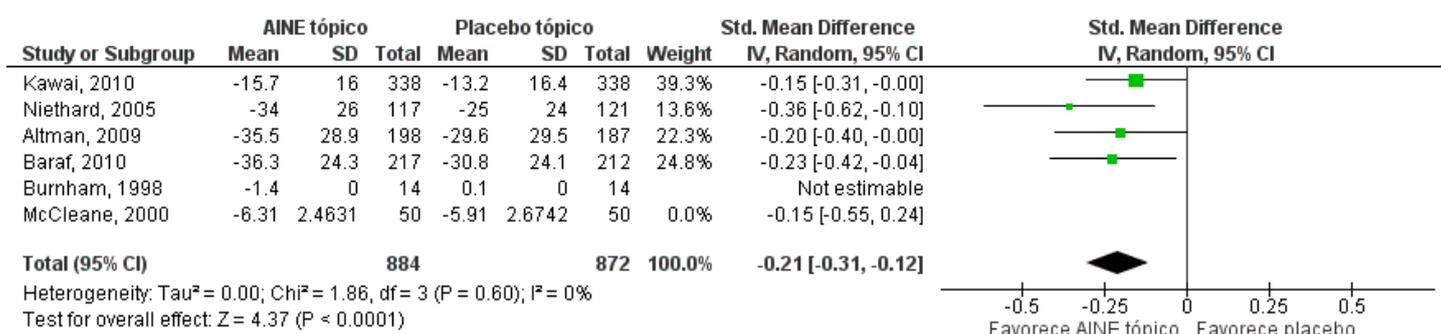


Figura 9: Meta-análise de dor pela EVA, por diferença de médias padronizadas, retirando estudo de alto risco de viés.



Diferença de médias padronizadas – WOMAC e EVA

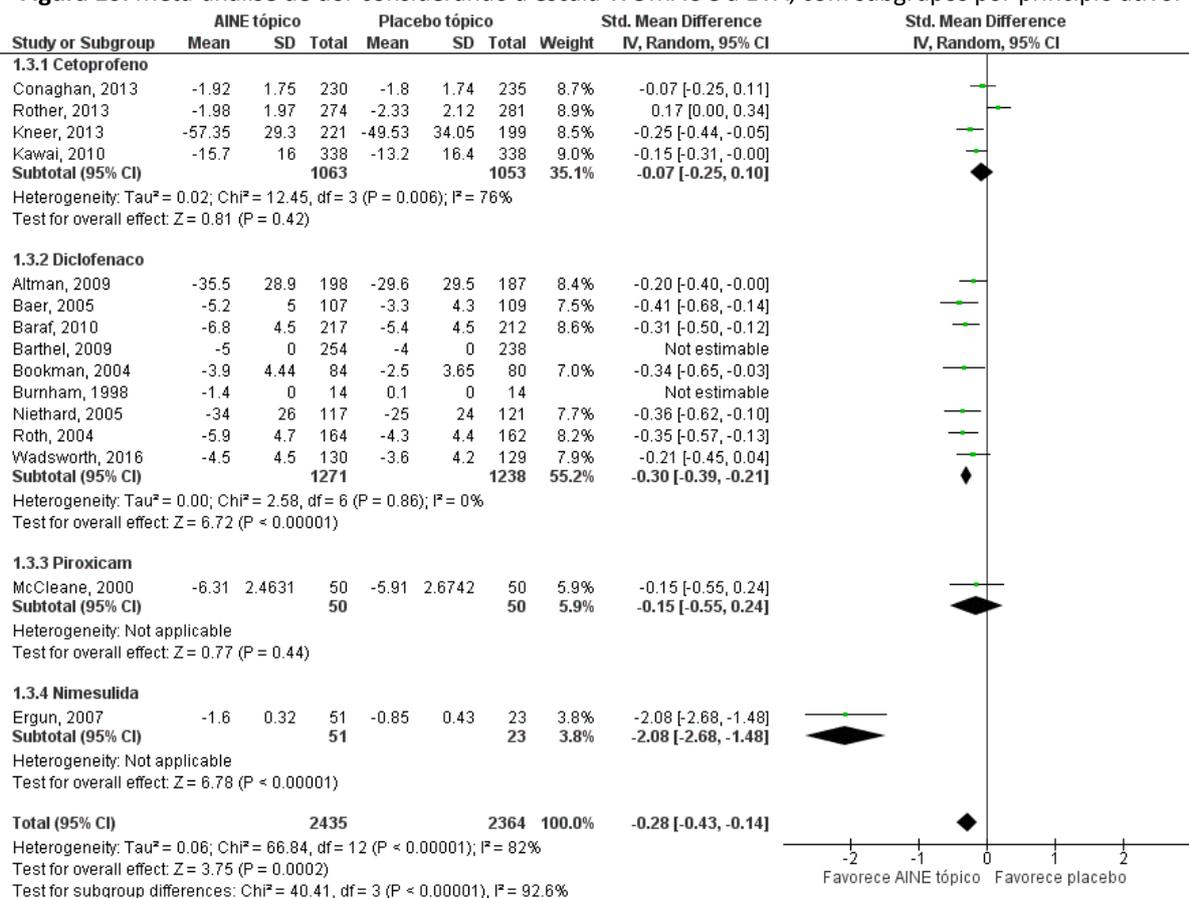
Considerando que ambas a subescala de dor da WOMAC e a EVA mensuram o desfecho dor, porém em diferentes condições, e, considerando o propósito deste PTC, optou-se por combinar os resultados dos estudos por meio da DMP. Quando o estudo reportou ambas as escalas, o desfecho primário foi selecionado para essa meta-análise. No caso dos estudos de Niethard, 2005, o desfecho primário foi mensurado em EVA e foi incluído na análise (28). Já para Baraf, 2010, o desfecho primário foi mensurado pela WOMAC, sendo incluído na análise assim (30).

Cabe destacar que, nessa linha de análise, outras escalas como a NRS e a AUSCAN poderiam ter sido incluídas em análise por DMP. No entanto, o estudo de Altman, 2009, que reportou o resultado por AUSCAN também o fez por meio da EVA, esse último incluído na análise. Já o estudo de Bussin, 2017, que reportou resultado pela NRS, foi um estudo cruzado, sendo então excluído da análise, considerando que não foram apresentados os resultados estratificados por período de tratamento.

Assim, observa-se na

Figura 10, que o efeito total associa o uso de AINEs tópicos à redução da dor, sendo o efeito absoluto de -0,28 (IC 95%: -0,43 a -0,14), com heterogeneidade alta $I^2= 82\%$. A análise por subgrupo reduz, mas não retira a heterogeneidade. Separando os estudos com cetoprofeno tópico, a DMP foi de -0,07 (IC 95%: -0,25 a 0,10), e, com diclofenaco tópico, a DMP foi de -0,30 (IC 95%: -0,39 a -0,21). Os medicamentos piroxicam e nimesulida tópicos só tiveram um estudo cada, ambos com alto risco de viés associado, e foram separados nesta meta-análise apenas por ilustração. Possíveis causas de heterogeneidade incluem as diferentes condições clínicas e apresentações tópicas estudadas. Ademais, o desfecho dor é autorreferido, e, portanto, altamente subjetivo, o que também contribui para incerteza.

A investigação da existência de viés de publicação foi realizada por meio do gráfico de funil. Na Figura 11A, é possível observar uma concentração de estudos na parte superior central do gráfico. A premissa do gráfico de funil é de que estudos maiores e com maior poder ficariam na parte superior, ao passo que as estimativas de efeito de estudos menores seriam dispersas na base (73). Dessa forma, é possível concluir que há assimetria. Na Figura 11B, é possível observar maior número de estimativas em áreas com maior significância estatística com resultado favorável aos AINEs tópicos, enquanto há apenas uma estimativa em áreas do gráfico que seriam desfavoráveis ao uso de AINEs tópicos, o que sugere a existência de viés de publicação. No entanto, como citado anteriormente, o uso de DMP e seu erro padrão para investigação desse viés pode gerar uma distorção no gráfico de funil (71). O teste de Egger realizado na Figura 11C permite refutar a hipótese nula e aceitar a alternativa de que existe efeito de pequenos estudos. Deve-se considerar também que os estudos incluídos apresentam qualidade metodológica baixa e heterogeneidade substancial entre estudos, o que também pode contribuir para a assimetria observada. A assimetria observada pode ser consequência tanto do possível viés de publicação como do efeito de pequenos estudos.

Figura 10: Meta-análise de dor considerando a escala WOMAC e a EVA, com subgrupos por princípio ativo.


Já no estudo de Wadsworth, 2016, que investigou diclofenaco solução tópica para osteoartrite de joelho, os autores relataram não haver diferenças significativas entre intervenção e comparador em escores médios de intensidade de dor pela escala NRS ao meio dia, noite ou durante as 24h prévias, no entanto, não proveram valores absolutos (23).

AUSCAN

O estudo de Altman, 2009 foi o único que investigou osteoartrite sintomática da mão dominante. A mudança absoluta no escore AUSCAN total da linha de base ao final do estudo em média (DP) foi de 26,7 (26,6) para a intervenção e de 20,5 (27,3) para o grupo controle. No subescore de dor, a mudança da linha de base ao final do estudo em média (DP) foi de 27,2 (26,9) para o grupo intervenção e de 22,5 (27,8) para o grupo placebo; $p=0,09$. Para incapacidade, a mudança da linha de base ao final do estudo em média (DP) foi de 26,5 (27,6) para o grupo intervenção e de 19,2 (28,0) para o grupo placebo; $p=0,017$. Já para rigidez, a mudança da linha de base ao final do estudo em média (DP) foi de 26,6 (30,0) para o grupo intervenção e de 21,1 (30,5) para o grupo placebo; $p=0,048$ (24).

Proporção de respondedores

Conforme referido anteriormente, a proporção de respondedores se refere à proporção de pacientes que alcançaram $\geq 50\%$ de diminuição de sintomas de dor a partir da linha de base. Essa definição varia entre os estudos, com critérios mais ou menos restritos. As proporções reportadas nos estudos estão descritas no **Quadro 13**. Para fins de comparação entre os grupos, os valores absolutos da tabela de contingência 2x2 foram calculados pelos revisores e, então, meta-analisados. Dessa forma, observa-se, na **Figura 12**, que a estimativa de $RR=1,15$ (IC 95%: 1,05 a 1,27) favorece o AINE tópico, o que ainda é verdadeiro no subgrupo de estudos que investigaram o diclofenaco $RR=1,22$ (IC 95%: 1,11 a 1,33), com heterogeneidade substancial e baixa, $I^2=62\%$ e $I^2=25\%$, respectivamente. O estudo que investigou o piroxicam tópico, McCleane, 2000, foi destoante desta análise, principalmente devido à sua imprecisão. No entanto, ele tem pequeno peso e alto risco de viés, e, portanto, pouca influência sobre o resultado.

A Figura 13A revela assimetria do gráfico de funil, com ausência de estudos na base do gráfico e concentração na parte superior e central. Nesse caso, a distorção discutida anteriormente não está presente, uma vez que a estimativa de efeito é o risco relativo, e não a DMP. Dessa forma, é possível que a assimetria seja causada pelo viés de publicação. A Figura 13B mostra concentração das estimativas de efeito dos estudos na parte do gráfico favorável a AINE tópico e com significância estatística de $p<0,01$, reforçando a hipótese de que a assimetria seria causada pelo viés de publicação. O teste de Egger teve $p=0,582$ (Figura 13C), que não permitiu refutar a hipótese nula, isto é, não houve efeito de pequenos estudos. Dessa forma, é possível concluir que a assimetria observada seja decorrente de viés de publicação, embora não se possa descartar que a substancial heterogeneidade entre estudos e o pequeno número de publicações incluídas ($n=10$) possam contribuir para a assimetria observada nestas análises.

Figura 12: Meta-análise de dados dicotômicos calculados a partir das proporções de respondedores fornecidas, com subgrupos por medicamento.

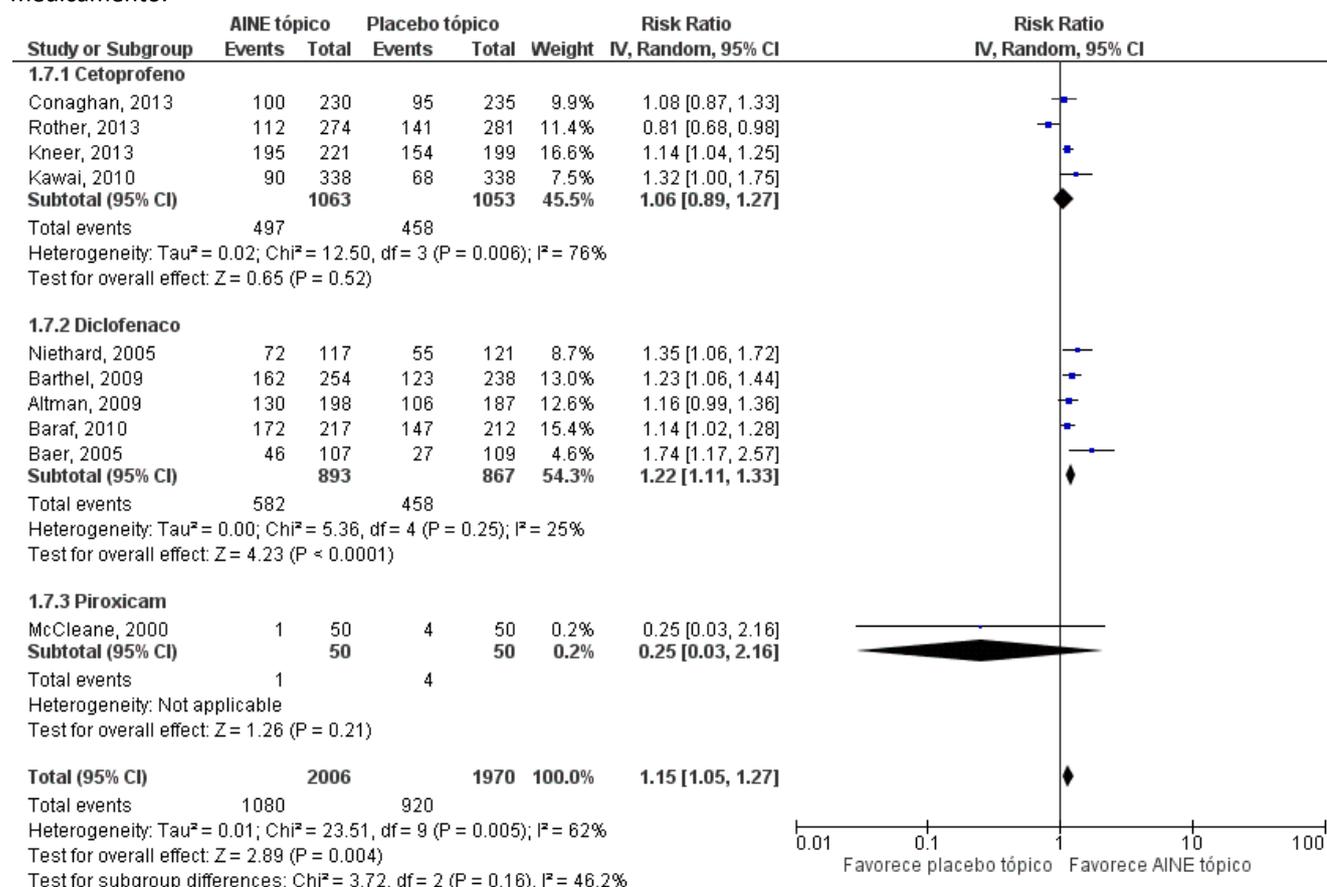
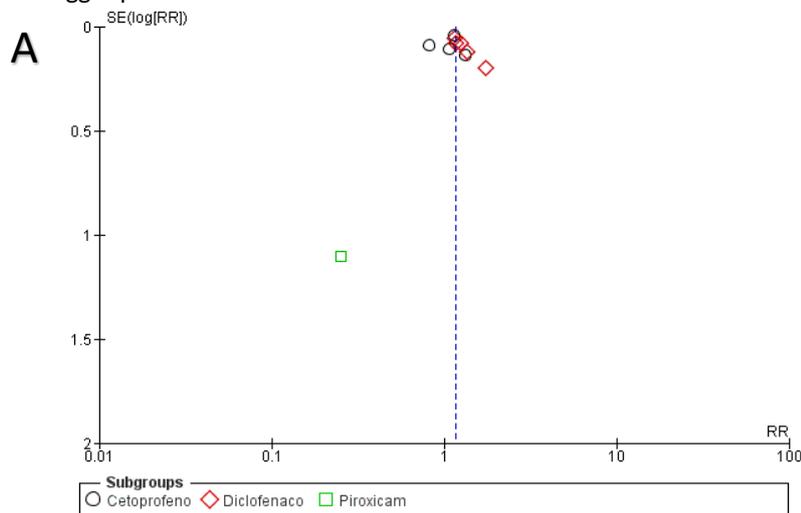
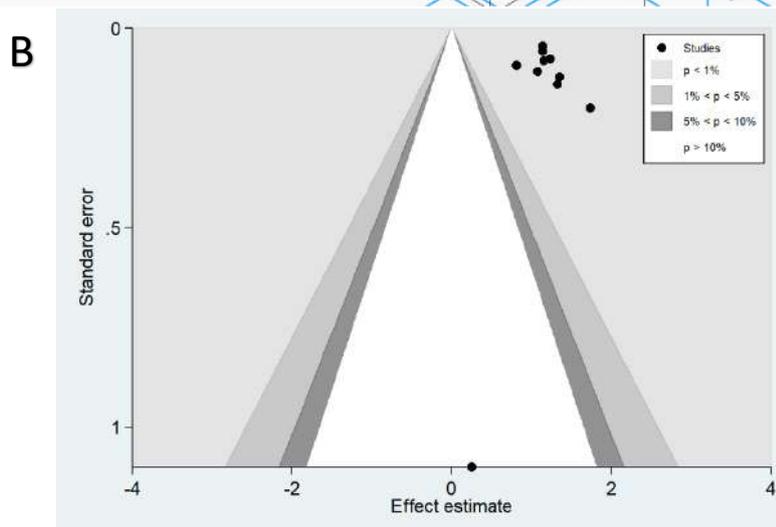


Figura 13: Gráfico de funil para o desfecho respondedores. A=gráfico de funil por meio do Revman. B=gráfico de funil com contorno por meio do STATA. C=teste de Egger pelo STATA.





C

Egger's test for small-study effects:
Regress standard normal deviate of intervention
effect estimate against its standard error

Number of studies = 10 Root MSE = 1.829

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	1.098699	.100829	10.90	0.000	.8663872 1.331411
bias	.6938841	1.208339	0.57	0.582	-2.092551 3.480319

Test of H0: no small-study effects P = 0.582

Avaliação Global do Paciente

Como referido anteriormente, a avaliação global do paciente trata-se de perguntá-lo: “como a osteoartrite na sua articulação de estudo tem estado nas últimas 48 horas?”.

Para a comparação cetoprofeno e placebo tópicos, os autores referem que uma proporção semelhante de pacientes nos grupos classificou sua resposta como regular, boa ou excelente (variação: 68,0% a 73,0%) (26). Já outro estudo referiu que a resposta à terapia foi classificada como “excelente” ou “boa” por 54,7% dos pacientes na intervenção e por 60,5% dos pacientes na comparação (27).

Na comparação diclofenaco e placebo tópicos, os resultados foram:

- Intervenção classificada como "bom", "muito bom" ou "excelente" por 69% de pacientes no grupo diclofenaco em comparação com 58% para o placebo (28);
- Pacientes no grupo diclofenaco eram significativamente mais propensos a classificar o tratamento como muito bom ou excelente (49% versus 39%; $p=0,007$) (29);
- 47,7% dos pacientes no grupo diclofenaco classificou o tratamento como "Muito Bom" ou "Excelente" em comparação com 36,5% no grupo placebo (24);
- A intervenção foi classificada como "muito bom" ou "excelente" por 56% dos pacientes em uso de diclofenaco, comparado com 42% no grupo placebo (30);

- A mudança desde a linha de base até o final do estudo no escore foi de -1,1 (DP: 1,2) para a intervenção e -0,9 (DP: 1,1) para o placebo (23);
- O escore médio para a solução de diclofenaco tópico (6,7 [IC 95%: 6,1 a 7,4]) foi superior ao controle (7,8 [IC 95%: 6,9 a 8,6]) com significância estatística, conforme dados relatados pelos autores (31);
- Houve diferença significativamente maior a partir da linha de base no grupo diclofenaco comparado com o grupo veículo (-1,3 versus -0,9; $p=0,003$)(32);
- O grupo diclofenaco teve um número de pacientes significativamente maior com resposta de "Patient Global Assessment"(PGA) "bom" ou "muito bom" comparado com o grupo comparador (46 [43,8%] versus 18 [16,8%]; $p<0,0001$)(33).

Na comparação entre nimesulida e placebo tópicos, a média dos escores de satisfação global do paciente para a intervenção foi de 3,3 e para o comparador de 1,8 (34).

Paracetamol de resgate

Esse desfecho foi descrito de forma bastante heterogênea entre os estudos, sendo que alguns descreveram a porcentagem de pacientes que fez uso de medicamento de resgate, outros, a média de comprimidos ou miligramas por dia, ou mesmo a média de dias.

Na comparação entre cetoprofeno e placebo tópicos, somente um estudo reportou esse desfecho, sendo que 82,1% de pacientes usaram paracetamol de resgate na intervenção e 80,8%, na comparação (27).

Na comparação entre diclofenaco e placebo tópicos, os resultados foram divergentes:

- 39% pacientes usaram 0,4 comprimidos/dia no grupo diclofenaco; 39% pacientes usaram 0,4 comprimidos/dia no grupo placebo (28);
- 91,3% pacientes na intervenção, em comparação com 92,4% no placebo (29);
- 82,1% pacientes na intervenção, em comparação com 82,6% no placebo (24);
- 52,3% pacientes na intervenção, em comparação com 63,6% no placebo (23);
- o consumo médio de acetaminofeno foi menor no grupo diclofenaco tópico (36,2 [DP: 52,2] comprimidos) do que no grupo controle (49,5 [DP: 63,4] comprimidos) (31);
- em média (DP), o grupo diclofenaco consumiu 416 (418) mg por paciente/dia e o grupo veículo, 468 (473) mg por paciente/dia (32);
- em média (DP) do consumo, o grupo diclofenaco usou 0,9 [0,9] comprimidos/dia e grupo controle usou 1,1 [1,0]; $p=0,079$ (33).

Na comparação entre piroxicam e placebo tópicos, ao final do estudo, o grupo intervenção usou, em média, 4,56 comprimidos (IC 95%: 3,51 a 5,61) e o grupo placebo usou 4,23 (IC 95%: 3,33 a 5,13) (25).

Na comparação entre nimesulida e placebo tópicos, a maioria dos pacientes no grupo placebo declarou que o medicamento tópico que estavam usando não foi efetivo para sua dor, e que tiveram que usar medicamento de resgate. No entanto, os autores não relataram números absolutos (34).

Desfechos de segurança

Incidência geral de eventos adversos

Dados sobre eventos adversos foram obtidos para 10 estudos, randomizando 1952 participantes para AINEs tópicos e 1910 participantes para o grupo controle. A **Figura 14** mostra que, na análise por efeitos randômicos, o tratamento com AINEs tópicos não foi associado com um risco aumentado de eventos adversos (OR=1,15, IC 95%: 1,00 – 1,32). Não houve evidência de heterogeneidade estatística: $I^2=0,0\%$. Os estudos Burnham, 1998 (35); Wadsworth, 2016 (23); Bussin, 2017 (22); Bookman, 2004 (31); Roth, 2004 (32); Baer, 2005 (33); e Ergun, 2007 (34) não relataram esse desfecho.

A inspeção visual do gráfico de funil permite observar uma concentração de estudos na parte superior e central do gráfico de dispersão, com ausência de estudos na parte inferior, o que demonstra assimetria e possível viés de publicação (Figura 15A). A Figura 15B mostra que a maioria das estimativas de efeito dos estudos encontra-se na área com significância estatística de $p<0,01$, o que reforça a hipótese de viés de publicação. O teste de Egger na Figura 15C permite observar que não há efeito de pequenos estudos. Dessa forma, é possível que a assimetria observada no gráfico de funil seja consequência do viés de publicação.

Figura 14: Meta-análise da incidência de eventos adversos.

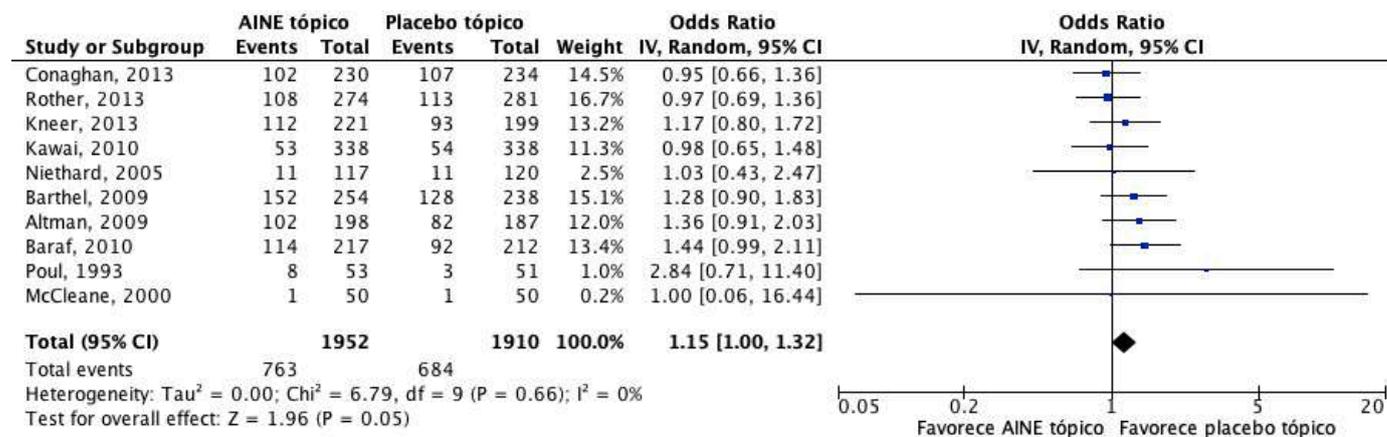
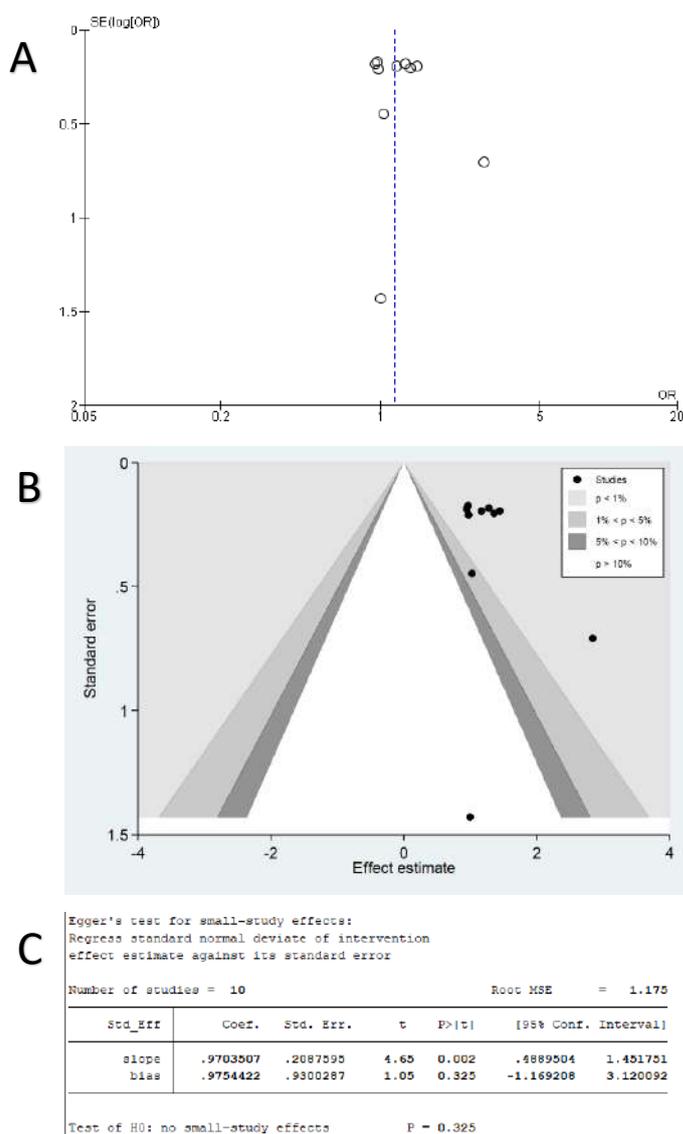


Figura 15: Gráfico de funil do desfecho incidência de EA. A=gráfico de funil por meio do Revman. B=gráfico de funil com contorno por meio do STATA. C=teste de Egger por meio do STATA.



Eventos adversos gastrointestinais

Dados sobre eventos adversos no trato gastrointestinal foram obtidos para 10 estudos, randomizando 2097 participantes para AINEs tópicos e 1951 participantes para o grupo controle. A **Figura 16** mostra que, na análise por efeitos randômicos, o tratamento com AINEs tópicos não foi associado com um risco aumentado de eventos adversos no trato gastrointestinal (OR=1,05, IC 95%: 0,75 – 1,48). Não houve evidência de heterogeneidade estatística significativa: $I^2=7\%$. Os estudos Burnham, 1998 (35); Bussin, 2017 (22); Wadsworth, 2016 (23); Poul, 1993 (36) e Ergun, 2007 (34) não relataram esse desfecho.

O gráfico de funil na **Figura 17A** permite observar ausência de estimativas de efeito na parte inferior direita do gráfico de dispersão, o que indica assimetria, que pode ter ocorrido devido à inclusão de um pequeno número de estudos ($n=10$) e que estes apresentaram qualidade metodológica baixa; ou do uso de *odds ratio* como medida de efeito; ou por real viés de publicação. O gráfico com contorno (**Figura 17B**) permite observar a ausência de estudos na parte esquerda,

apesar de haver boa dispersão dos estudos com maior e menor significância estatística do lado direito, o que reforça a suspeita de viés de publicação. Por fim, o teste de Egger na Figura 17C permite concluir que a assimetria observada não é consequência do efeito de pequenos estudos. Assim, a assimetria do gráfico de funil devida a viés de publicação é suspeita.

Os estudos Baer, 2005 (33) e McCleane, 2000 (25) não relataram a incidência de eventos gastrointestinais ao todo, mas relataram alguns eventos:

- Dor abdominal e dispepsia foram reportados em 4 (3,7%) participantes no grupo diclofenaco e em 1 (0,9%) participante no grupo controle (33);
- Um paciente teve dispepsia com piroxicam e um paciente teve náusea com placebo (25).

Figura 16: Meta-análise da incidência de eventos adversos associadas ao trato gastrointestinal.

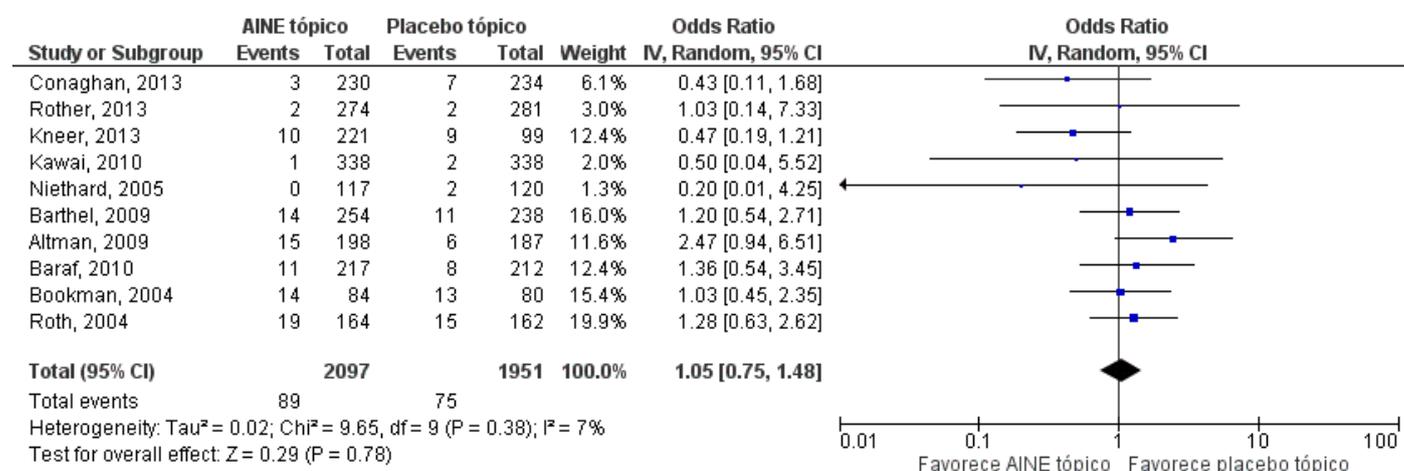
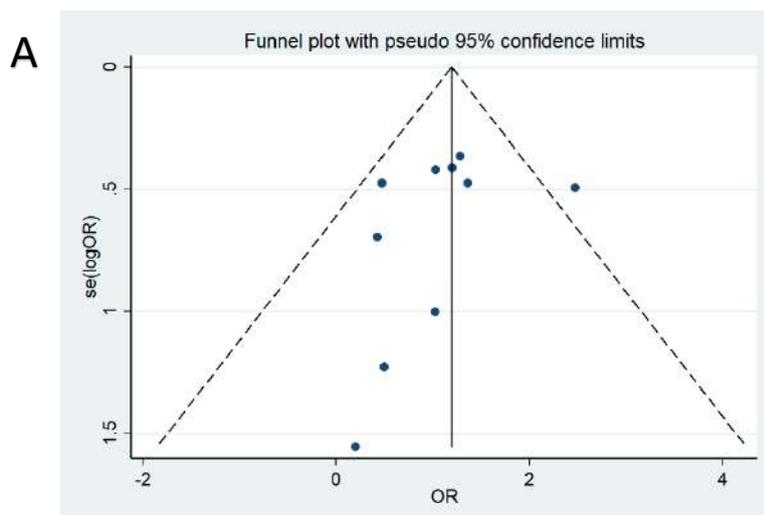
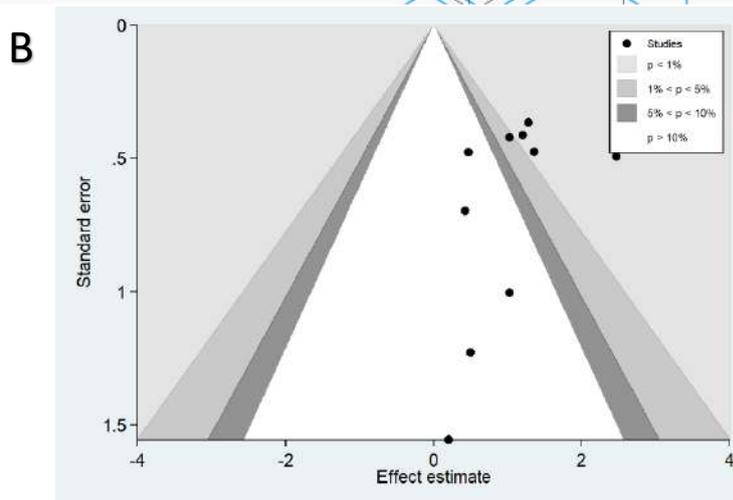


Figura 17: Gráfico de funil de EA gastrointestinais.





C

Egger's test for small-study effects:
Regress standard normal deviate of intervention effect estimate against its standard error

Number of studies = 10 Root MSE = 1.134

Std_Err	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	1.611731	.5119512	3.15	0.014	.4311691 2.792292
bias	-.8533615	.9722293	-0.88	0.406	-3.095326 1.388603

Test of H0: no small-study effects P = 0.406

Eventos adversos no local de aplicação

Dados sobre eventos adversos na pele e tecido subcutâneo foram obtidos para 11 estudos, randomizando 2229 participantes para AINs tópicos e 2127 participantes para o grupo controle. Na **Figura 18**, pode-se observar a análise por efeitos randômicos, que não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao risco de eventos adversos locais (OR=1,43, IC 95%: 0,99 – 2,06). Na análise de subgrupos, é possível observar que placebo é mais seguro do que os medicamentos tópicos com diclofenaco, mas não houve diferença para cetoprofeno nem para piroxicam. Houve heterogeneidade estatística substancial: $I^2=54%$, a qual diminui com a divisão em subgrupos.

A inspeção visual do gráfico 19A permite observar que, apesar de haver maior dispersão dos estudos em relação aos gráficos anteriores, ainda há escassez de estudos na parte inferior do gráfico. As estimativas de efeito de estudos menores estariam dispersos na base, com a dispersão sendo mais estreita em estudos maiores (73). A inspeção da Figura 19B permite observar que os estudos estão dispersos entre maior e menor significância estatística na parte direita mas não na parte esquerda, reforçando a hipótese de viés de publicação. O teste de Egger (Figura 19C) permite concluir que não há efeito de pequenos estudos. Dessa forma, a assimetria observada pode ser consequência de viés de publicação, pobre qualidade metodológica, verdadeira heterogeneidade entre os estudos, ou o acaso (73).

Os seguintes estudos não relataram presença ou ausência desses eventos adversos: Bussin, 2017 (22); Poul, 1993 (36) e McCleane, 2000 (25).

Outros eventos pontuais foram relatados pelos seguintes estudos:

- Um paciente desenvolveu *rash* no local de aplicação em uso de gel de diclofenaco (35);
- Eventos adversos associados ao tratamento foram reações no local de administração, o que incluiu pele seca no local de aplicação, esfoliação, eritema, prurido e dor (23);
- Pele seca no local de aplicação ocorreu em 42/107 (39,3%) no grupo diclofenaco e em 23/109 (21,1%) no grupo comparador (33).

Figura 18: Meta-análise de eventos adversos locais na pele ou subcutâneos para a Comparação 1.

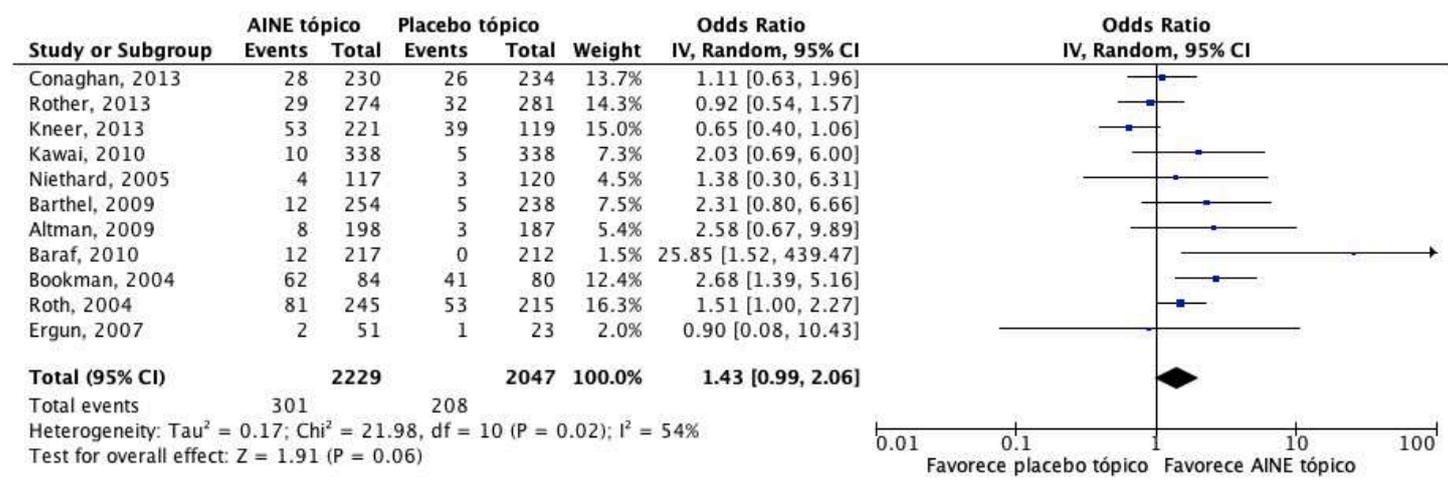
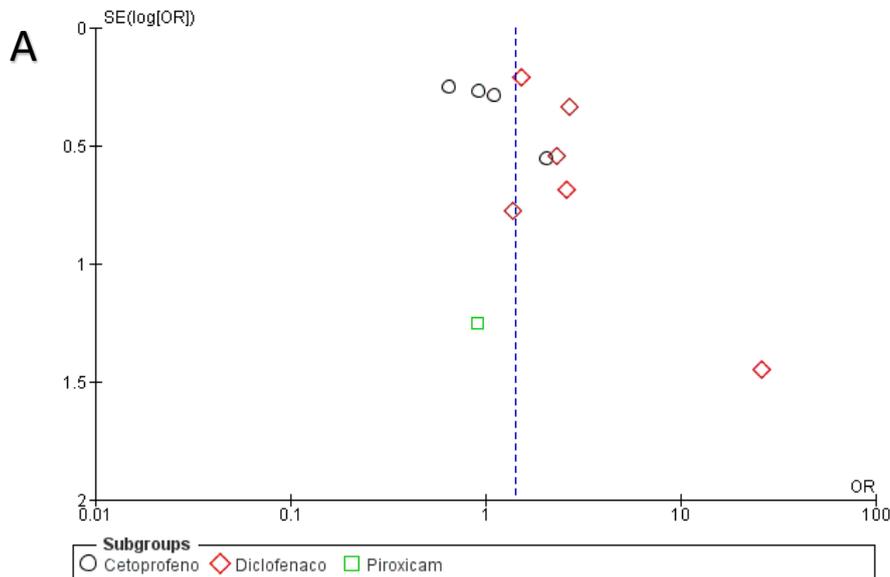
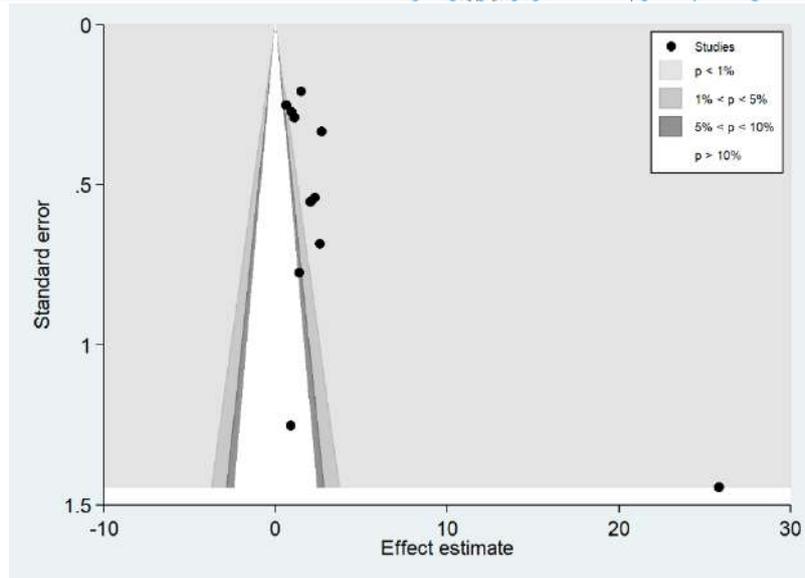


Figura 19: Gráfico de funil de EA locais. A=gráfico de funil produzido por meio do Revman. B=gráfico de funil com contorno produzido no STATA. C=teste de Egger pelo STATA.



B



C

Egger's test for small-study effects:
Regress standard normal deviate of intervention
effect estimate against its standard error

Number of studies - 11					Root MSE - 4.918	
Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	-.4746793	1.111293	-0.43	0.679	-2.988599	2.03924
bias	6.353266	3.087471	2.06	0.070	-.6310799	13.33761

Test of H0: no small-study effects P = 0.070

8.2. Comparação 2: AINE tópico versus mesmo AINE oral

Desfechos de eficácia

Conforme descrito no

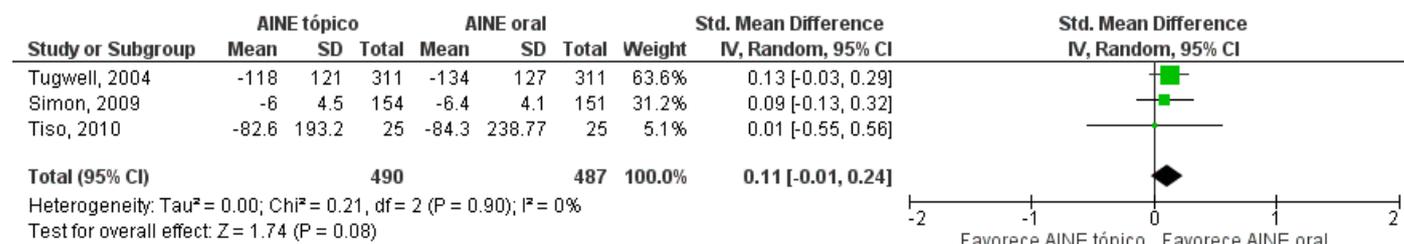
Quadro 14, essa comparação contou com oito estudos, sendo dois com risco de viés moderado e seis com alto risco de viés. Três deles investigaram diclofenaco tópico versus diclofenaco oral, dois investigaram ibuprofeno tópico versus ibuprofeno oral e dois, loxoprofeno tópico versus loxoprofeno oral. No que se refere a condições clínicas, os estudos investigaram osteoartrite/dor no joelho, disfunção temporomandibular e espondilite anquilosante.

Dor mensurada pela escala WOMAC

Em meta-análise de três estudos, randomizando 490 pacientes para AINE tópico e 487 pacientes para AINE oral, a DMP sumária foi de 0,11 (IC 95%: -0,01 a 0,24). A estimativa favorece o uso de AINE oral, mas não é estatisticamente

significativa (**Figura 20**). Apesar de mais dois estudos terem mensurado a WOMAC, não foi possível incluí-los na análise, pois não proveram os resultados dos grupos, apenas o efeito do tópico subtraído do oral (20, 21). Os resultados descritivos estão na **Figura 20**. Ambos os estudos investigaram diclofenaco tópico (solução tópica Pensaid) versus diclofenaco oral.

Figura 20: Meta-análise comparando AINEs tópicos com AINEs orais.



Dor mensurada pela escala visual analógica

Na comparação de AINEs tópicos versus AINEs orais, não foi possível meta-analisar os resultados de EVA, pois os estudos não forneceram informação de desvio padrão dos resultados, somente as diferenças absolutas:

- a mudança absoluta na escala visual analógica no grupo tópico foi de -5,9 e no grupo oral foi de -6,1 (37);
- o grupo que recebeu diclofenaco oral em dose reduzida e diclofenaco tópico apresentou diferença de médias de -4,6 entre os escores de EVA após e antes da terapia; já no grupo diclofenaco oral somente, a diferença foi de -3,84 (38);
- mudança absoluta no escore de dor total de 0 a 10 cm foi de -1,0 (IQR: -2; 0) para o grupo tópico e de -2,0 (IQR: -3; -1) para o grupo oral (39);

ASAS20

Esse desfecho foi reportado somente pelo estudo de Fan, 2019, por ser específico da condição espondilite anquilosante. Os autores descrevem como a porcentagem de pacientes que alcançaram 20% de resposta em espondilite anquilosante, isto é, melhora ³20% e melhora líquida de ³1 unidade (EVA de 0 a 10 cm) desde a linha de base em três ou mais de quatro domínios especificados, além da ausência de piora em qualquer dos domínios (39). Nenhuma diferença significativa entre os grupos LX-P (loxoprofeno “*patch*” ou adesivo) e LX-T (loxoprofeno “*tablet*” ou comprimido) na proporção de pacientes que alcançaram a resposta ASAS20 na semana 4 [19/35 (54,3%) para o grupo LX-P vs. 26/35 (74,3%) para LX-T] foram observados (p=0,081). Além disso, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para a resposta ASAS 5/6 nas semanas 4 entre os dois grupos [semana 4, 13/35 (37,1%) vs. 16/35 (45,7%); p=0,467] (39).

Proporção de respondedores

Somente dois estudos relataram esse desfecho, Tugwell, 2004 e Mu, 2016. Sessenta por cento (201 de 303) no grupo tópico e 70% (210 de 301) no grupo oral foram respondedores no estudo que investigou diclofenaco (40). Já no estudo que investigou loxoprofeno, não houve diferenças estatisticamente significativas entre o grupo tópico e o grupo oral na semana 4 (72,8%, IC 95%: 63,2 a 82,5% vs. 60,2%, IC 95%: 49,7 a 70,8%; $p=0,088$) com uma diferença de 12,6% (IC 95%: -1,7 a 26,9%) (41).

Avaliação Global do Paciente

O desfecho foi mensurado de forma diferente nos estudos:

- Mensurada em EVA de 0 a 100 mm, a mudança desde a linha de base até o final do estudo em média (DP) no grupo tópico foi de -27 (31) e de -32 (32) no grupo oral (40);
- A mudança do escore desde a linha de base até o final do estudo em média (DP) foi de -1,36 (1,19) no grupo tópico e de -1,42 (1,29) no grupo oral (42);
- 14,8% dos pacientes em uso de loxoprofeno tópico e 10,8% dos pacientes em uso de loxoprofeno oral relataram estar "muito bem", com diferença estatisticamente significativa na análise por intenção de tratar ($p=0,045$), mas não na análise por protocolo ($p=0,081$) (41).

Paracetamol de resgate

Como descrito anteriormente, a mensuração desse desfecho diferiu de forma importante entre os estudos:

- A média (DP) do uso de acetaminofeno foi de 0,64 (0,83) comprimidos por dia e de 0,55 (0,82) comprimidos por dia, em estudo que investigou diclofenaco tópico versus oral (42);
- 57 (46%) pacientes receberam prescrição para medicamento de resgate no grupo tópico, com 34 (DP: 67) doses diárias por participante, enquanto no grupo oral esse número foi de 55 (42%) pacientes com 43 (DP: 107) doses diárias prescritas por paciente, em estudo que investigou o ibuprofeno (20, 21);

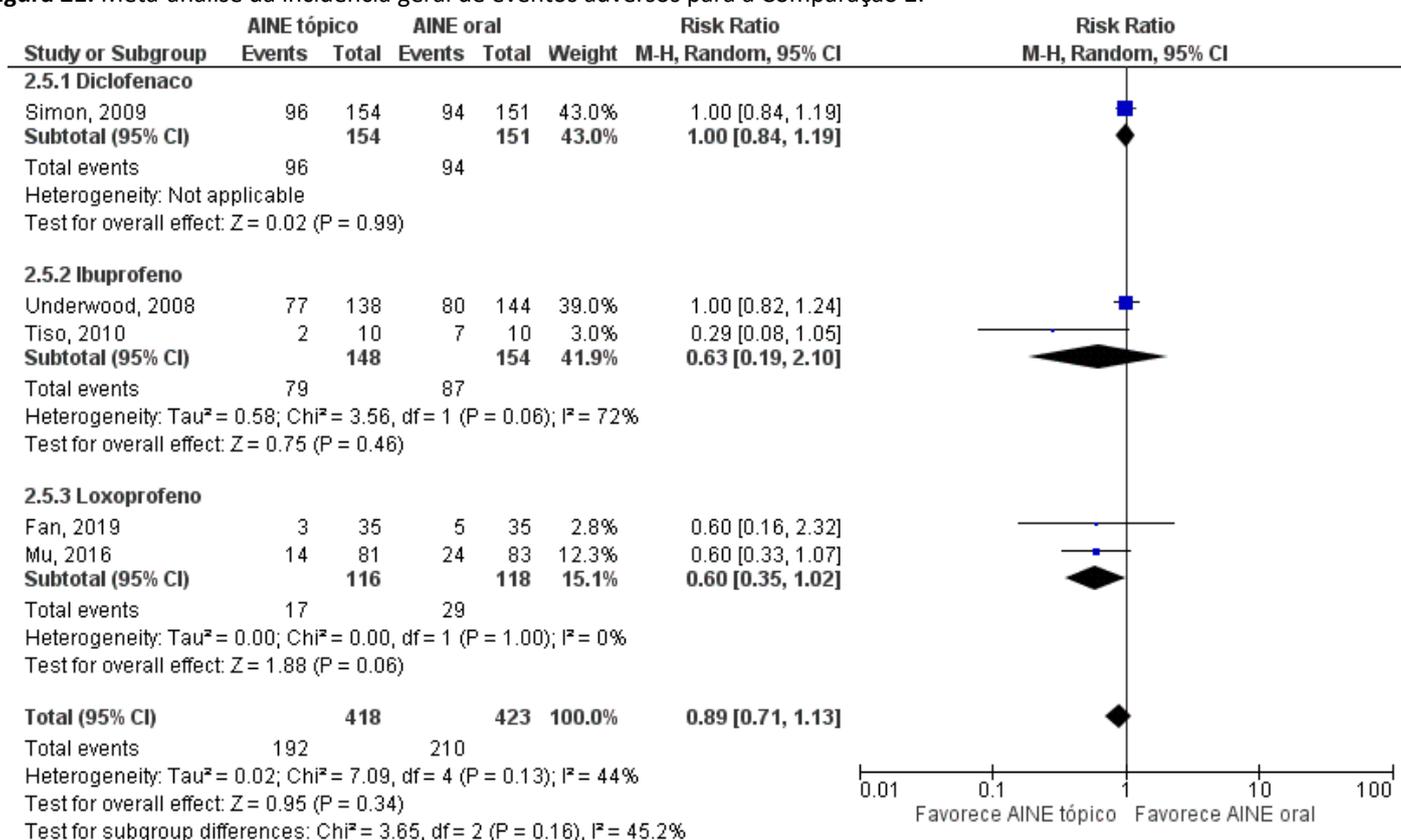
Desfechos de segurança

Incidência geral de eventos adversos

A

Figura 21 mostra a meta-análise de cinco estudos, com 418 participantes randomizados para AINE tópicos e 423 para AINEs orais, RR=0,89 (IC 95%: 0,71 a 1,13), indicando que não houve diferença significativa entre os grupos em termos de incidência de eventos adversos. Houve heterogeneidade moderada de $I^2=44\%$ que pode ser parcialmente explicada pelas diferentes condições clínicas consideradas, a saber, osteoartrite de joelho, disfunção temporomandibular, espondilite anquilosante. Nota-se que os estudos de Tugwell, 2004 (40) e Di Rienzo Businco, 2004 (37) não reportaram esse desfecho, e o estudo de Gor, 2016, relatou que “Não houve eventos adversos reconhecidos como tal, pois os pacientes receberam medicamentos bloqueadores de receptor H2 ou inibidores de bomba de próton com a terapia” (38).

Figura 21: Meta-análise da incidência geral de eventos adversos para a Comparação 2.

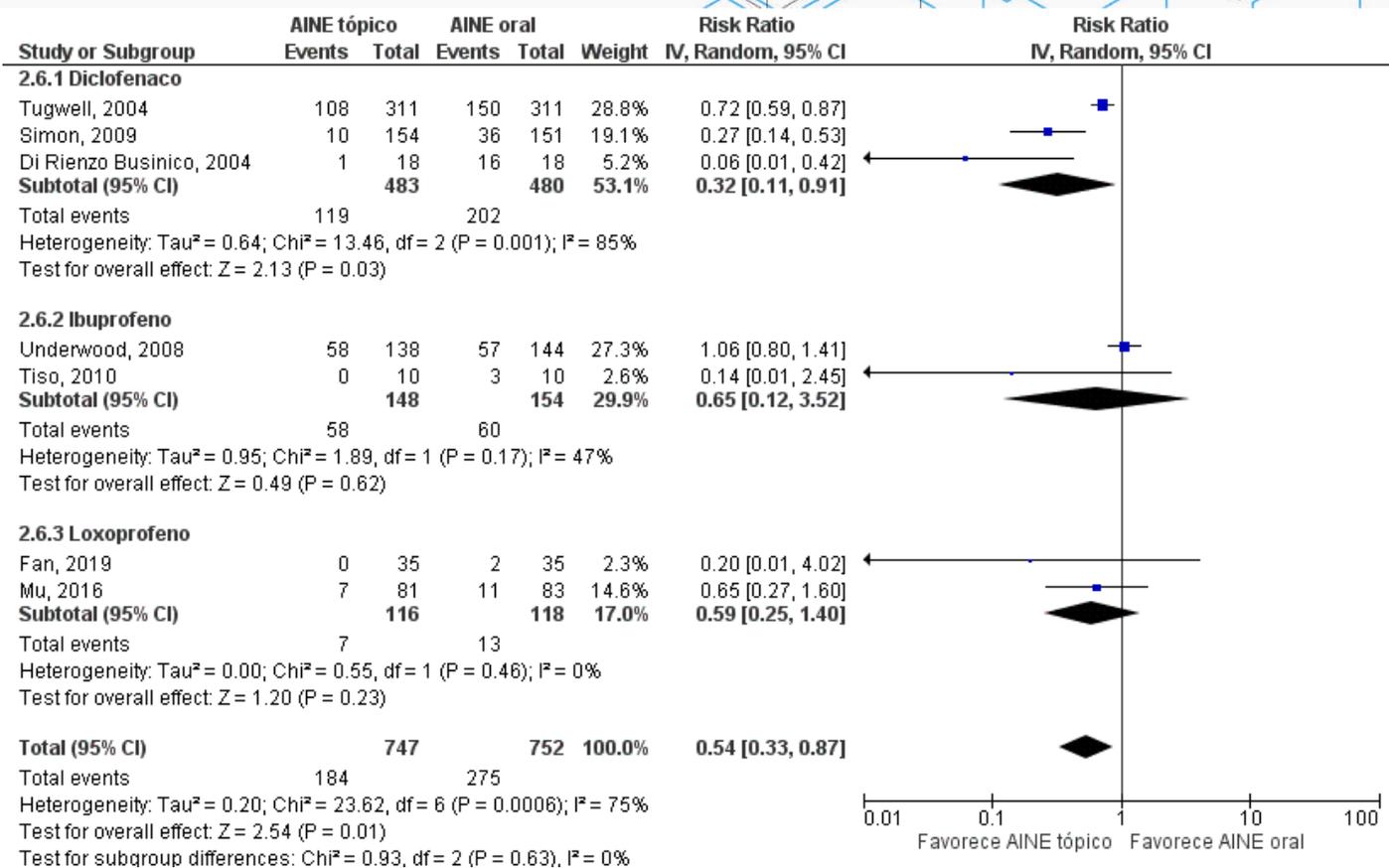


Eventos adversos gastrointestinais

A

Figura 22 mostra como a classe de AINEs tópicos foi superior à classe de AINEs orais nesse desfecho. Em meta-análise de efeitos randômicos com 747 pacientes no grupo AINE tópico e 752 pacientes no grupo AINE oral, RR=0,54 (IC 95%: 0,33 a 0,87). Em análise de subgrupos, esse resultado se manteve somente na comparação entre diclofenaco tópico e oral, com RR=0,32 (IC 95%: 0,11 a 0,91). A heterogeneidade foi alta para ambas as estimativas, com $I^2=75\%$ e $I^2=85\%$, respectivamente. Para a estimativa geral, é possível que a heterogeneidade seja alta por causa dos medicamentos diferentes analisados. No caso do subgrupo do diclofenaco, o estudo mais destoante foi o Di Rienzo Businco, 2004 pode ser responsável pela introdução de heterogeneidade maior, por ser sobre disfunção temporomandibular e não ter sido conduzido como *double-dummy* (37).

Figura 22: Meta-análise de eventos adversos gastrointestinais da Comparação 2.

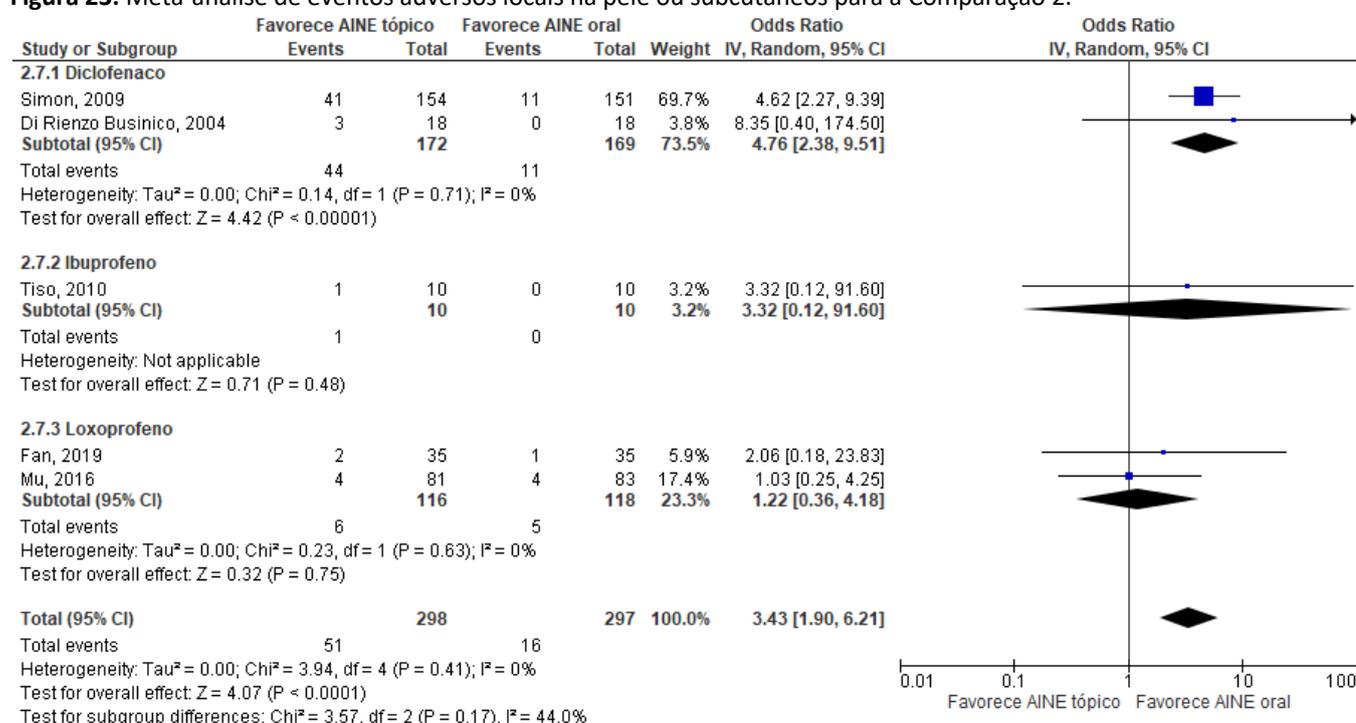


Eventos adversos no local de aplicação

A

Figura 23 mostra outro resultado esperado, que é a menor incidência de eventos adversos cutâneos no grupo que recebeu AINEs orais. Em meta-análise de efeitos randômicos, com 298 pacientes no grupo AINE tópico e 297 no grupo AINE oral, OR=3,43 (IC 95%: 1,90 a 6,21), sem evidência de heterogeneidade, e com grande imprecisão das estimativas, dado o pequeno número de eventos.

Figura 23: Meta-análise de eventos adversos locais na pele ou subcutâneos para a Comparação 2.



8.3. Comparação 3: diferentes AINEs tópicos

Desfechos de eficácia

Dor mensurada pela escala visual analógica

Para a comparação S-flurbiprofeno adesivo (SFPP) versus flurbiprofeno (FP) convencional adesivo, a média de mínimos quadrados da variação de EVA foi 40,9 (IC 95%: 39,3 - 42,6) mm no grupo SFPP e 30,6 (IC 95%: 28,9 - 32,2) mm no grupo FP, e o grupo SFPP mostrou dor significativamente reduzida em comparação com o grupo de patch FP (p<0,001) (43).

Para a comparação entre flurbiprofeno adesivo e piroxicam gel, a mudança na intensidade da dor em geral, a média de melhora para aqueles que escolheram flurbiprofeno (ao final do crossover) foi de 2,4, *versus* 1,7 daqueles que escolheram o piroxicam, em escala de 0 = nenhuma a 8 = muito severa (44).

Já na comparação entre piroxicam adesivo e piroxicam creme, as alterações nas pontuações de EVA para o adesivo de piroxicam foram de 66,3 (DP 18,9) mm da visita inicial a 38,3 (DP 26,6) mm na visita final; já para o grupo creme de piroxicam, foram de 72,4 (DP 17,6) mm desde a visita inicial até 42,2 (DP 21,7) mm na visita final (45).

Dor mensurada pelo Inventário Breve da Dor

Somente a comparação entre diclofenaco spray e diclofenaco gel considerou esse desfecho. Os autores relatam que a dor melhorou significativamente na semana de tratamento com gel, mas não houve melhora adicional na semana de tratamento com spray. No dia 4, o tratamento com spray já havia mostrado um controle da dor significativamente melhor do que o gel. Embora os escores de dor fossem ligeiramente mais baixos com o spray em comparação com o gel, nenhuma diferença estatística pôde ser detectada entre os tratamentos ativos no dia 7 (46).

Proporção de respondedores

A comparação entre piroxicam adesivo e piroxicam creme reportou que a proporção de respondedores para o grupo adesivo de piroxicam foi de 60,0 (DP 6,4%), e para o grupo creme de piroxicam foi de 61,7 (DP 6,3%). Além disso, o intervalo de confiança (IC) de 95% para a diferença entre a taxa média de resposta dos dois tratamentos ativos foi de -19,8% a +16,4% e estava dentro do intervalo definido ($\pm 20\%$) aceito para a conclusão da equivalência terapêutica (45).

Paracetamol de resgate

Para a comparação entre diclofenaco *spray* e diclofenaco gel, os autores reportaram que nenhuma medicação extra foi necessária durante qualquer uma das semanas de tratamento ou *washout*. Segundo a pesquisa, ou o tratamento foi eficaz ou a dor osteoartítica pode não ter sido forte o suficiente para exigir medicação de resgate (46).

Desfechos de segurança

Incidência geral de eventos adversos

A comparação entre S-flurbiprofeno e flurbiprofeno convencional provocou eventos adversos em 52 pacientes em 316 tratados com SFPP e em 38 de 317 pacientes tratados com FP (43).

Na comparação entre flurbiprofeno adesivo e piroxicam gel, 12 de 137 participantes tratados com o primeiro tiveram eventos adversos em comparação com 9 de 135 tratados com o último (44).

A comparação entre piroxicam adesivo e piroxicam creme teve cinco participantes em cada grupo com eventos adversos (45).

Já entre diclofenaco *spray* e diclofenaco gel, os autores reportaram que, com exceção de um caso de dor gastrointestinal leve com tratamento com gel, os outros eventos adversos provavelmente não estavam relacionados à intervenção (46).

Eventos adversos gastrointestinais

O estudo de Yataba, 2017 relatou que 2 participantes no grupo SFPP apresentaram eventos adversos gastrointestinais (43).

Eventos adversos no local de aplicação

A comparação entre S-flurbiprofeno e flurbiprofeno convencional, provocou eventos adversos locais em 30 de 316 tratados com SFPP e em cinco de 317 pacientes tratados com FP (43).

A comparação entre piroxicam adesivo e piroxicam creme teve dois e um participantes com eventos adversos locais, respectivamente (45).

9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

9.1. Comparação 1: AINE tópico versus placebo tópico

Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Avaliação de certeza					Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	AINE tópico	placebo tópico	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Dor pela escala WOMAC												
11	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^b	grave ^c	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^d	1849	1789	-	SMD 0.07 mais alto (0.17 menor para 0.31 mais alto)	⊕○○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Dor pela escala visual analógica												
6	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^c	não grave	nenhum	934	922	-	SMD 0.21 mais alto (0.12 mais alto para 0.3 mais alto)	⊕⊕○○○ BAIXA	CRÍTICO

Dor - WOMAC e EVA

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	AINE tópico	placebo tópico	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
15	ensaios clínicos randomizados	grave ^f	grave ^g	grave ^c	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^d	2449	2378	-	SMD 0.08 mais alto (0.1 menor para 0.27 mais alto)	⊕○○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

Respondedores

10	ensaios clínicos randomizados	grave ^e	não grave	grave ^c	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^d	1080/2006 (53.8%)	920/1970 (46.7%)	RR 1.15 (1.05 para 1.27)	70 mais por 1.000 (de 23 mais para 126 mais)	⊕○○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
----	-------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	-----------	--	-------------------	------------------	---------------------------------	---	----------------------	------------

Incidência de eventos adversos

8	ensaios clínicos randomizados	grave ^e	não grave	grave ^c	grave ^h	viés de publicação altamente suspeito ^d	754/1849 (40.8%)	680/1809 (37.6%)	OR 1.14 (0.99 para 1.31)	31 mais por 1.000 (de 2 menos para 65 mais)	⊕○○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------------------	--	------------------	------------------	---------------------------------	--	----------------------	------------

Eventos adversos gastrointestinais

10	ensaios clínicos randomizados	grave ^e	não grave	grave ^c	grave ^h	viés de publicação altamente suspeito ^d	89/2097 (4.2%)	75/1951 (3.8%)	OR 1.05 (0.75 para 1.48)	2 mais por 1.000 (de 9 menos para 17 mais)	⊕○○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
----	-------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------------------	--	----------------	----------------	---------------------------------	---	----------------------	------------

Eventos adversos locais

11	ensaios clínicos randomizados	grave ^e	não grave	grave ^c	grave ^h	viés de publicação altamente suspeito ^d	301/2229 (13.5%)	208/2047 (10.2%)	OR 1.43 (0.99 para 2.06)	38 mais por 1.000 (de 1 menos para 87 mais)	⊕○○○○ MUITO BAIXA	NÃO IMPORTANTE
----	-------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------------------	--	------------------	------------------	---------------------------------	--	----------------------	----------------

CI: Confidence interval; SMD: Standardised mean difference; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

Explicações:

- Inclusão de estudos com risco de viés incerto ou grave. A retirada do estudo de Ergun da estimativa da meta-análise é suficiente para alterar a posição do diamante em relação à linha de nulidade.
- Observando a meta-análise, os intervalos de confiança se sobrepõem parcialmente, e as direções de efeito são conflitantes.
- Considerando que a pergunta original dos especialistas se referia ao diclofenaco dietilamônio, e somente o estudo de Niethard, 2005 avaliou esta apresentação, pode-se considerar que os outros estudos fornecem evidência indireta.
- Assimetria de gráfico de funil.
- Inclusão de estudos com risco de viés incerto ou grave.
- Inclusão de estudos com alto risco de viés.
- Heterogeneidade alta, com diferentes direções de efeito.
- Possibilidade de redução de RR além de 25% reduz a força da recomendação em um nível.

9.2. Comparação 2: AINE tópico versus AINE oral

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	AINE tópico	AINE oral	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Dor pela escala WOMAC

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	AINE tópico	AINE oral	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	490	487	-	SMD 0.11 mais alto (0.01 menor para 0.24 mais alto)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO

Incidência de eventos adversos

5	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^c	grave ^d	grave ^e	nenhum	192/418 (45.9%)	210/423 (49.6%)	RR 0.89 (0.71 para 1.13)	55 menos por 1.000 (de 144 menos para 65 mais)	⊕○○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------	-----------------	-----------------	---------------------------------	---	----------------------	------------

Eventos adversos gastrointestinais

7	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^f	grave ^d	não grave	nenhum	184/747 (24.6%)	275/752 (36.6%)	RR 0.54 (0.64 para 0.87)	168 menos por 1.000 (de 245 menos para 48 menos)	⊕○○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	-----------	--------	-----------------	-----------------	---------------------------------	---	----------------------	------------

Eventos adversos locais

5	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^d	grave ^e	nenhum	51/298 (17.1%)	16/297 (5.4%)	OR 3.43 (1.90 para 6.21)	110 mais por 1.000 (de 44 mais para 207 mais)	⊕○○○○ MUITO BAIXA	NÃO IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------------------	--------	----------------	---------------	---------------------------------	--	----------------------	----------------

CI: Confidence interval; SMD: Standardised mean difference; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

Explicações:

a. Inclusão de estudos com risco de viés incerto e alto.

b. Ambos os estudos de Tugwell, 2004 e Simon, 2009 investigaram solução tópica de diclofenaco, e não gel de diclofenaco, como os especialistas sugeriram.

c. Houve heterogeneidade moderada de I²=44%.

d. Os estudos investigaram outros medicamentos tópicos, que não o diclofenaco de dietilamônio gel.

e. Possibilidade de redução de RR além de 25% reduz a força da recomendação em um nível.

f. Houve heterogeneidade alta de I²=75%.

9.3. Comparação 3: diferentes AINE tópicos

S-flurbiprofeno adesivo (SFPP) versus flurbiprofeno (FP) convencional adesivo

Avaliação de certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Dor pela EVA (seguimento: 2 semanas)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	A média de mínimos quadrados da variação de VAS foi 40,9 (IC 95%: 39,3 - 42,6) mm no grupo SFPP e 30,6 (IC 95%: 28,9 - 32,2) mm no grupo de patch FP, p<0,001	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	---	---------------	------------

CI: Intervalo de confiança

Explicações:

a. Estudo com alto risco de viés.

b. A intervenção de interesse para o presente relatório é o diclofenaco dietilamônio gel.

Flurbiprofeno adesivo versus Piroxicam gel

Avaliação de certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Dor pela EVA (seguimento: 14 dias)									
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	muito grave ^c	nenhum	A mudança na severidade da dor em geral, a média de melhora para aqueles que escolheram flurbiprofeno (ao final do crossover) foi de 2,4, versus 1,7 daqueles que escolheram o piroxicam.	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Explicações

- a. Alto risco de viés.
- b. Estudo não é sobre diclofenaco dietilamônio.
- c. Estudo não mostrou dados de desvio padrão ou intervalo de confiança.

Adesivo de piroxicam versus Creme de piroxicam

Avaliação de certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Dor pela EVA (seguimento: 16 dias)									
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	Adesivo de piroxicam: 38,3 (DP 26,6) mm na visita final Creme de piroxicam: 42,2 (DP 21,7) mm na visita final	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

Explicações

- a. Estudo com alto risco de viés.
- b. Estudo não é sobre diclofenaco dietilamônio.

Diclofenaco spray versus Diclofenaco gel

Avaliação de certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Dor por escala Likert de 0 a 4 (seguimento: 4 semanas)									
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Não foi relatada medida sumária de eficácia.	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

Explicação:

- a. Alto risco de viés
- b. Tamanho amostral pequeno.

10. LIMITAÇÕES DO PTC

A principal limitação deste PTC foi não encontrar evidências específicas para o AINE tópico de interesse dos especialistas, isto é, o diclofenaco de dietilamônio, além dos estudos de Niethard, 2005 (28) e Kilminster, 1999 (46). Somente esses estudos abordavam especificamente o diclofenaco de dietilamônio gel na concentração registrada no Brasil. Dessa forma, as demais evidências levantadas, apesar de mostrar o efeito de classe dos AINEs tópicos, provêm de evidência indireta para a pergunta dos especialistas. Essa questão foi pontuada em todas as avaliações do GRADE.

Ademais, as limitações deste PTC são as mesmas relatadas por revisões sistemáticas em temas relacionados: pequeno tamanho amostral de estudos; heterogeneidade de formas farmacêuticas, concentrações; frequência de

aplicações e de condições clínicas tratadas (64). Essas diferenças enfraquecem a robustez da análise, uma vez que pode haver fatores confundidores não identificados.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Comparação 1, entre AINE tópico e placebo tópico, contou com dois estudos de baixo risco de viés, 11 com algumas preocupações e quatro de alto risco de viés. A qualidade geral da evidência foi muito baixa quanto à conclusão de que AINEs tópicos diminuiriam mais a dor a partir da linha de base. Ademais, o subgrupo de estudos com diclofenaco tópico também diminuiu mais a dor comparado ao placebo. O uso de AINE tópico foi associado de forma significativa à redução de mais da metade dos sintomas (proporção de respondedores), com certeza muito baixa. Ao mesmo tempo, não houve diferença entre os grupos no que se refere à incidência de eventos adversos gerais e locais, com certeza baixa e muito baixa, respectivamente. Nem a intervenção nem o comparador foi associado ao aumento de eventos gastrointestinais (certeza baixa).

A Comparação 2, entre AINE tópico e AINE oral, teve dois estudos com algumas preocupações e seis com alto risco de viés. No desfecho redução de dor a partir da linha de base, a meta-análise favoreceu o AINE oral, mas sem significância estatística, com certeza baixa. Houve mais respondedores no grupo tratado com diclofenaco oral do que no tópico, porém sem diferença entre os outros medicamentos estudados. A incidência geral de eventos adversos não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos e houve muito baixa certeza no corpo de evidências para este desfecho. Quanto aos eventos adversos gastrointestinais, o uso de AINE tópico teve significativamente menor incidência, especialmente no caso do diclofenaco oral versus tópico, com muito baixa certeza. Como esperado, o grupo do AINE oral teve menos eventos adversos locais, com muito baixa certeza.

A Comparação 3, entre diferentes AINEs tópicos, contou com quatro estudos de alto risco de viés, cada um com uma comparação diferente. Na comparação entre S-flurbiprofeno e flurbiprofeno adesivo, o primeiro teve melhor resultado para dor, porém mais eventos adversos, especialmente os locais, com baixa certeza. Entre o flurbiprofeno adesivo e o piroxicam gel, o primeiro teve melhor resultado para dor, com perfis parecidos de eventos adversos, com muito baixa certeza. Já as comparações entre piroxicam adesivo versus piroxicam creme e diclofenaco spray versus diclofenaco gel não tiveram diferenças significativas em resultados para eficácia ou segurança, ambos com baixa certeza.

No entanto, a análise foi limitada pela heterogeneidade de medicamentos, formulações, heterogeneidade clínica dos participantes e delineamentos dos ensaios clínicos randomizados (cruzado, com e sem cegamento, condições clínicas). Além das diversas escalas e formas de mensuração da dor, o qual é um desfecho auto-referido, e, portanto, sujeito a vieses. Nesse ponto, cabe destacar que a maior parte dos estudos teve alto risco de viés e baixa qualidade da evidência. Todos esses fatores contribuem para a fragilidade dos resultados encontrados, o que pode afetar consideravelmente a força das recomendações (baixa a muito baixa certeza).

12. LISTA DE ESTUDOS EXCLUÍDOS

Quadro 16: Lista de estudos excluídos.

#	Autor/ Ano	Referência completa	Motivo
1	Qureshi, 1974	Qureshi AH. A topical antirheumatic cream (Movelat): a double blind trial in general practice. <i>Clinical Trials Journal</i> . 1974;11(2):68-73.	Texto indisponível
2	Golden, 1978	Golden EL. A double-blind comparison of orally ingested aspirin and a topically applied salicylate cream in the relief of rheumatic pain. <i>Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental</i> . 1978;24(5):524-9.	Delineamento, trata-se de comentário
3	Algozzine, 1982	Algozzine GJ, Stein GH, Doering PL, Araujo OE, Akin KC. Trolamine salicylate cream in osteoarthritis of the knee. <i>Jama</i> . 1982;247(9):1311-3.	Intervenção não é AINE
4	Fellmann, 1983	Fellmann N. [Clinical experiences with 5% Tolectin (tolmetin) gel in patients with degenerative joint and spine diseases and soft tissue rheumatism]. <i>Z Rheumatol</i> . 1983;42(5):280-4.	Língua, artigo em alemão
5	Talke, 1985	Talke M. Treatment of Heberden and Bouchard types of finger osteoarthritis. Comparison between local etofenamate and oral indomethacin. <i>Therapiewoche</i> . 1985;35(35):3948-54.	Texto indisponível
6	Shamszad, 1986	Shamszad M, Perkal M, Golden EL, Marlin RL. Two double-blind comparisons of a topically applied salicylate cream and orally ingested aspirin in the relief of chronic musculoskeletal pain. <i>Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental</i> . 1986;39(4):470-9.	Texto indisponível
7	Auclair, 1989	Auclair J, Georges M, Grapton X, Gryp L, D'Hooghe M, Meiser RG, et al. A double-blind controlled multicenter study of percutaneous niflumic acid gel and placebo in the treatment of Achilles heel tendinitis. <i>Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental</i> . 1989;46(4):782-8.	Texto indisponível
8	Dragani, 1990	Dragani L, Giamberardino MA, D'Aurelio A, Formica LM, Colozzi A, Tamburro P. [Evaluation of reduction of NSAID consumption after local treatment with a heparin-heparinoid combination in patients with osteoarthritis]. <i>Riv Eur Sci Med Farmacol</i> . 1990;12(4-5):283-95.	Língua, artigo em italiano
9	Reginster, 1990	Reginster JY, Crommen J, Renson M, Franchimont P. Percutaneous administration of indomethacin in rheumatoid arthritis. Evaluation of two topical preparations. <i>Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental</i> . 1990;47(3):548-53.	Texto indisponível
10	Gallacchi, 1990	Gallacchi G, Mautone G, Lualdi P. Painful inflammatory conditions. Topical treatment with diclofenac hydroxyethylpyrrolidine (®Flector gel 1%). <i>Clinical Trials Journal</i> . 1990;27(1):58-64.	Texto indisponível
11	Ginsberg, 1991	Ginsberg F, Famaey JP. Double-blind, randomized crossover study of the percutaneous efficacy and tolerability of a topical indomethacin spray versus placebo in the treatment of tendinitis. <i>J Int Med Res</i> . 1991;19(2):131-6.	Não tem essa formulação no Brasil
12	Bolten, 1991	Bolten W. [Felbinac gel for treatment of localized extra-articular rheumatic disEVAes--a multicenter, placebo controlled, randomized study]. <i>Z Rheumatol</i> . 1991;50(2):109-13.	Língua, artigo em alemão
13	Schapira, 1991	Schapira D, Linn S, Scharf Y. A placebo-controlled evaluation of diclofenac diethylamine salt in the treatment of lateral epicondylitis of the elbow. <i>Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental</i> . 1991;49(2):162-8.	Texto indisponível
14	Dickson, 1991	Dickson DJ. A double-blind evaluation of topical piroxicam gel with oral ibuprofen in osteoarthritis of the knee. <i>Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental</i> . 1991;49(2):199-207.	Texto indisponível
15	Zerbi, 1992	Zerbi E, Pace A, De Marchi F, Bassi F, Arrigo A, Garagiola U. Ketoprofen lysine salt in a new foam formulation for the topical treatment of traumatic injuries: A controlled, between-patient, clinical trial. <i>Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental</i> . 1992;51(6):823-9.	Dor não crônica
16	Galeazzi, 1993	Galeazzi M, Marcolongo R. A placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, DHEP plaster, in inflammatory peri- and extra-articular rheumatological disEVAes. <i>Drugs Exp Clin Res</i> . 1993;19(3):107-15.	Texto indisponível
17	Dreiser, 1993	Dreiser RL, Tisne-Camus M. DHEP plasters as a topical treatment of knee osteoarthritis--a double-blind placebo-controlled study. <i>Drugs Exp Clin Res</i> . 1993;19(3):117-23.	Texto indisponível
18	Rosenthal, 1993	Rosenthal M, Bahous I. A controlled clinical study on the new topical dosage form of DHEP plasters in patients suffering from localized inflammatory disEVAes. <i>Drugs Exp Clin Res</i> . 1993;19(3):99-105.	Texto indisponível

19	Arendt-Nielsen, 1994	Arendt-Nielsen L, Drewes AM, Svendsen L, Brennum J. Quantitative assessment of joint pain following treatment of rheumatoid arthritis with ibuprofen cream. <i>Scand J Rheumatol.</i> 1994;23(6):334-7.	Não tem essa formulação no Brasil
20	Browning, 1994	Browning RC, Johson K. Reducing the dose of oral NSAIDs by use of Feldene Gel: an open study in elderly patients with osteoarthritis. <i>Adv Ther.</i> 1994;11(4):198-207.	Texto indisponível
21	Tonutti, 1994	Tonutti A. The use of ketoprofen gel 5% (orudis gel) in traumatology: Controlled double-blind study vs etofenamate. <i>Ortopedia e Traumatologia Oggi.</i> 1994;14(3):119-25.	Texto indisponível
22	Chlud, 1994	Chlud K, Dominkus M. Diclofenac versus diclofenac + hyaluronic acid in topical administration Preliminary results of a double-blind controlled trial. Round Table Series - Royal Society of Medicine. 1994(33):72-5.	Texto indisponível
23	Rothacker, 1994	Rothacker D, Difigilo C, Lee I. A clinical trial of topical 10% trolamine salicylate in osteoarthritis. <i>Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental.</i> 1994;55(5):584-97.	Intervenção não é AINE
24	Romano, 1994	Romano TJ. Double-blind, randomized cross over study of the percutaneous efficacy and tolerability of a topical indomethacin spray versus placebo in the treatment of tendinitis. <i>Journal of Musculoskeletal Pain.</i> 1994;2(1):127-8.	Texto indisponível
25	Roth, 1995	Roth S, Willoughby DA, Maddin S, Vanzielegem M, Fraser R. A controlled clinical investigation of 3% diclofenac/2.5% sodium hyaluronate topical gel in the treatment of uncontrolled pain in chronic oral NSAID users with osteoarthritis. Round Table Series - Royal Society of Medicine. 1995(40):132-7.	Texto indisponível
26	Svensson, 1995	Svensson P, Arendt-Nielsen L. Effect of topical NSAID on post-exercise jaw muscle soreness: A placebo- controlled experimental study. <i>Journal of Musculoskeletal Pain.</i> 1995;3(4):41-58.	Não se trata de dor crônica
27	Governali, 1995	Governali E, Casalini D. A controlled clinical study on ketoprofen gel 5% versus ketoprofen ointment 1% in patients with post-traumatic lesions. <i>Riabilitazione.</i> 1995;28(1):61-9.	Texto indisponível
28	Waikakul, 1996	Waikakul S, Danputipong P, Soparat K. Topical analgesics, indomethacin plaster and diclofenac emulgel for low back pain: a parallel study. <i>J Med Assoc Thai.</i> 1996;79(8):486-90.	Texto indisponível
29	Ritchie, 1996b	Ritchie LD. A trial of flurbiprofen LAT and piroxicam gel in the treatment of soft tissue rheumatic disorders. Patient preference and willingness to pay. <i>Therapeutic Research.</i> 1996;17(9):127-32.	Texto indisponível
30	Koenen, 1996	Koenen NJ, Haag RF, Bias P, Rose P. Percutaneous therapy of activated osteoarthritis of the knee - Comparison between DMSO and diclofenac. <i>Munchener Medizinische Wochenschrift.</i> 1996;138(31-32):534-8.	Texto indisponível
31	Billigmann, 1996	Billigmann PW. Ibuprofen microgel in the treatment of ankle joint distorsions. <i>Therapiewoche.</i> 1996;46(21):1187-8+90-92.	Texto indisponível
32	Shackel, 1997	Shackel NA, Day RO, Kellett B, Brooks PM. Copper-salicylate gel for pain relief in osteoarthritis: a randomised controlled trial. <i>Med J Aust.</i> 1997;167(3):134-6.	Intervenção não é AINE
33	Martens, 1997	Martens M. Efficacy and tolerability of a topical NSAID patch (local action transcutaneous flurbiprofen) and oral diclofenac in the treatment of soft-tissue rheumatism. <i>Clin Rheumatol.</i> 1997;16(1):25-31.	Compara AINEs diferentes em formulações diferentes
34	Sandelin, 1997	Sandelin J, Harilainen A, Crone H, Hamberg P, Forsskåhl B, Tamelander G. Local NSAID gel (eltenac) in the treatment of osteoarthritis of the knee. A double blind study comparing eltenac with oral diclofenac and placebo gel. <i>Scand J Rheumatol.</i> 1997;26(4):287-92.	Não tem essa formulação no Brasil
35	Hatori, 1997	Hatori M, Kokubun S. Clinical evaluation of indomethacin-containing patches for osteoarthritis and extremity trauma. <i>Curr Med Res Opin.</i> 1997;13(9):511-5.	População errada
36	Rustemeier, 1997	Rustemeier M, Schneider M. Local therapy of periartropathia humeroscapularis with piroxicam creme. <i>Medizinische Welt.</i> 1997;48(7):295-301.	Texto indisponível
37	Jenoure, 1997	Jenoure PJ, Rostan A, Gremion G, Meier JL, Grossen R, Bielinki R, et al. Multicentre, double-blind, controlled clinical study on the efficacy of diclofenac epolamine-Tissugel plaster in patients with epicondylitis. <i>Medicina dello Sport.</i> 1997;50(3):285-92.	Texto indisponível
38	Moore, 1998	Moore RA, Tramèr MR, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. <i>Bmj.</i> 1998;316(7128):333-8.	Foi realizada busca manual das referências desta revisão.
39	Jung, 1998	Jung WH, Kim MM, Choi KE, Yoon KH, Ha KI, Min DS. Disposition of piroxicam following transdermal administration in patients with osteoarthritis. <i>Journal of Korean Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics.</i> 1998;6(1):36-43.	Língua, artigo em chinês

40	Rothacke, 1998	Rothacker DQ, Lee I, Littlejohn Iii TW. Effectiveness of a single topical application of 10% trolamine salicylate cream in the symptomatic treatment of osteoarthritis. <i>Journal of Clinical Rheumatology</i> . 1998;4(1):6-12.	Intervenção não é AINE
42	Grace, 1999	Grace D, Rogers J, Skeith K, Anderson K. Topical diclofenac versus placebo: a double blind, randomized clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee. <i>J Rheumatol</i> . 1999;26(12):2659-63.	Texto indisponível
43	Shimojo, 1999	Shimojo H, Kaneko M, Saito H, Onuma Y, Yamashita K. Clinical evaluation of felbinac patch (SELSPOT) on osteoarthritis of the knee: Clinical comparative study versus commercially available patch. <i>Japanese Pharmacology and Therapeutics</i> . 1999;27(10):63-74.	Texto indisponível
44	van Haselen, 2000	van Haselen RA, Fisher PA. A randomized controlled trial comparing topical piroxicam gel with a homeopathic gel in osteoarthritis of the knee. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2000;39(7):714-9.	Medicamento homeopático
45	Hochberg, 2000	Hochberg MC. Role of intra-articular hyaluronic acid preparations in medical management of osteoarthritis of the knee. <i>Semin Arthritis Rheum</i> . 2000;30(2 Suppl 1):2-10.	Delineamento, trata-se de revisão narrativa
46	Hofman, 2000	Hofman J, Nasswetter G, Cayetti LM. Lysine clonixinate gel in soft tissue injuries. Controlled randomized prospective double-blind clinical trial with diclofenac. <i>Prensa Medica Argentina</i> . 2000;87(5):513-20.	Texto indisponível
47	Rovenský, 2001	Rovenský J, Miceková D, Gubzová Z, Fimmers R, Lenhard G, Vögtle-Junkert U, et al. Treatment of knee osteoarthritis with a topical non-steroidal antiinflammatory drug. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of a 5% ibuprofen cream. <i>Drugs Exp Clin Res</i> . 2001;27(5-6):209-21.	Texto indisponível
48	Ottillinger, 2001	Ottillinger B, Gömör B, Michel BA, Pavelka K, Beck W, Elsasser U. Efficacy and safety of eltenac gel in the treatment of knee osteoarthritis. <i>Osteoarthritis Cartilage</i> . 2001;9(3):273-80.	Não tem essa formulação no Brasil
49	Zacher, 2001	Zacher J, Burger KJ, Färber L, Gräve M, Abberger H, Bertsch K. Topical diclofenac versus oral ibuprofen: A double blind, randomized clinical trial to demonstrate efficacy and tolerability in patients with activated osteoarthritis of the finger joints (Heberden and/or Bouchard arthritis). <i>Aktuelle Rheumatologie</i> . 2001;26(1):7-14.	Texto indisponível
50	Green, 2002	Green S, Buchbinder R, Barnsley L, Hall S, White M, Smidt N, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treating lateral elbow pain in adults. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2002(2):Cd003686.	Foi realizada busca manual das referências desta revisão.
51	Brühlmann, 2003	Brühlmann P, Michel BA. Topical diclofenac patch in patients with knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. <i>Clin Exp Rheumatol</i> . 2003;21(2):193-8.	Não tem essa formulação no Brasil
52	Jenour, 2003	Jenoure PJ. Flector Tissugel®: Efficacy in patients with epicondylitis. <i>Journal de Traumatologie du Sport</i> . 2003;20(3 SUPPL. 1):1S10-1S4.	Texto indisponível
53	Mason, 2004	Mason L, Moore RA, Edwards JE, Derry S, McQuay HJ. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. <i>BMC Musculoskelet Disord</i> . 2004;5:28.	Foi realizada busca manual das referências desta revisão.
54	Lin, 2004	Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Bmj</i> . 2004;329(7461):324.	Foi realizada busca manual das referências desta revisão.
55	Glantz, 2004	Glantz L, Godovic G, Lekar M, Kramer M, Eidelman LA. Efficacy of transdermal nitroglycerin combined with etodolac for the treatment of chronic post-thoracotomy pain: an open-label prospective clinical trial. <i>J Pain Symptom Manage</i> . 2004;27(3):277-81.	População errada
56	Trnavský, 2004	Trnavský K, Fischer M, Vögtle-Junkert U, Schreyger F. Efficacy and safety of 5% ibuprofen cream treatment in knee osteoarthritis. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>J Rheumatol</i> . 2004;31(3):565-72.	Não tem essa formulação no Brasil
57	Cooper, 2004	Cooper C, Jordan KM. Topical NSAIDs in osteoarthritis. <i>BMJ (Clinical research ed)</i> . 2004;329(7461):304-5.	Delineamento, trata-se de comentário
58	Mazières, 2005	Mazières B, Rouanet S, Guillon Y, Scarsi C, Reiner V. Topical ketoprofen patch in the treatment of tendinitis: a randomized, double blind, placebo controlled study. <i>J Rheumatol</i> . 2005;32(8):1563-70.	Tipo de dor
59	Cross, 2005	Cross PL, Ashby D, Harding G, Hennessy EM, Letley L, Parsons S, et al. TOIB Study. Are topical or oral ibuprofen equally effective for the treatment of chronic knee pain presenting in primary care: a randomised controlled trial with patient preference study. [ISRCTN79353052]. <i>BMC Musculoskelet Disord</i> . 2005;6:55.	Delineamento, trata-se de protocolo de ECR
60	Spacca, 2005	Spacca G, Cacchio A, Forgács A, Monteforte P, Rovetta G. Analgesic efficacy of a lecithin-vehiculated diclofenac epolamine gel in shoulder peri-arthritis and lateral	Tipo de dor

		epicondylitis: a placebo-controlled, multicenter, randomized, double-blind clinical trial. <i>Drugs Exp Clin Res.</i> 2005;31(4):147-54.	
61	Biswal, 2006	Biswal S, Medhi B, Pandhi P. Longterm efficacy of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in knee osteoarthritis: metaanalysis of randomized placebo controlled clinical trials. <i>J Rheumatol.</i> 2006;33(9):1841-4.	Foi realizada busca manual das referências desta revisão.
62	Banning, 2006	Banning M. The use of topical diclofenac for pain in osteoarthritis of the knee: a review. <i>Br J Community Nurs.</i> 2006;11(11):487-92.	Foi realizada busca manual das referências desta revisão.
63	Brühlmann, 2006	Brühlmann P, de Vathaire F, Dreiser RL, Michel BA. Short-term treatment with topical diclofenac epolamine plaster in patients with symptomatic knee osteoarthritis: pooled analysis of two randomised clinical studies. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2006;22(12):2429-38.	Foi realizada busca manual das referências desta revisão.
64	Towheed, 2006	Towheed TE. Pennsaid therapy for osteoarthritis of the knee: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. <i>J Rheumatol.</i> 2006;33(3):567-73.	Foi realizada busca manual das referências desta revisão.
65	Chen, 2006	Chen L, Arayssi T. Is there a role for topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of tendonitis? <i>Aging Health.</i> 2006;2(1):59-60.	Delineamento, trata-se de comentário
66	Gøtzsche, 2007	Gøtzsche PC. NSAIDs. <i>BMJ clinical evidence.</i> 2007;2007.	Versão mais atual considerada
67	Sibbald, 2007	Sibbald RG, Coutts P, Fierheller M, Woo K. A pilot (real-life) randomised clinical evaluation of a pain-relieving foam dressing: (ibuprofen-foam versus local best practice). <i>Int Wound J.</i> 2007;4 Suppl 1:16-23.	Tipo de dor
68	Zacher, 2008	Zacher J, Altman R, Bellamy N, Brühlmann P, Da Silva J, Huskisson E, et al. Topical diclofenac and its role in pain and inflammation: an evidence-based review. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2008;24(4):925-50.	Foi realizada busca manual das referências desta revisão.
69	Rainsford, 2008	Rainsford KD, Kean WF, Ehrlich GE. Review of the pharmaceutical properties and clinical effects of the topical NSAID formulation, diclofenac epolamine. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2008;24(10):2967-92.	Delineamento, trata-se de revisão narrativa
70	Sem autor, 2008	Diclofenac gel for osteoarthritis. <i>Med Lett Drugs Ther.</i> 2008;50(1284):31-2.	Texto indisponível
71	Kivitz, 2008	Kivitz A, Fairfax M, Sheldon EA, Xiang Q, Jones BA, Gammaitoni AR, et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of lidocaine patch 5% versus celecoxib for osteoarthritis-related knee pain: post hoc analysis of a 12 week, prospective, randomized, active-controlled, open-label, parallel-group trial in adults. <i>Clin Ther.</i> 2008;30(12):2366-77.	Intervenção não é AINE
72	Ozgülüney, 2008	Ozgülüney I. An alternative topical treatment of osteoarthritis of the knee with cutaneous diclofenac solution. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2008;9(10):1805-16.	Delineamento, trata-se de revisão narrativa
73	Derry, 2008	Derry S, Massey T, Moore RA, McQuay HJ, Moore M. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews.</i> 2008(4).	Delineamento, trata-se de protocolo de revisão.
74	Altman, 2009	Altman R, Barkin RL. Topical therapy for osteoarthritis: clinical and pharmacologic perspectives. <i>Postgrad Med.</i> 2009;121(2):139-47.	Delineamento, trata-se de revisão narrativa
75	Moen, 2009	Moen MD. Topical diclofenac solution. <i>Drugs.</i> 2009;69(18):2621-32.	Delineamento, trata-se de revisão narrativa
76	Cumpston, 2009	Cumpston M, Johnston RV, Wengier L, Buchbinder R. Topical glyceryl trinitrate for rotator cuff disEVAe. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2009(3):Cd006355.	Intervenção não é AINE
77	Aguiar-Ibáñez, 2009	Aguiar-Ibáñez R, Gauthier A, Umuhire D, Johnston JA, Zhao Y, Le TK. Systematic review of the efficacy and safety of pharmacotherapies used in chronic low back pain. <i>Value in Health.</i> 2009;12(7):A375.	Somente pôster
78	Gøtzsche, 2010	Gøtzsche PC. NSAIDs. <i>BMJ clinical evidence.</i> 2010;2010.	Foi realizada busca manual das referências desta revisão.
79	Hsieh, 2010	Hsieh LF, Hong CZ, Chern SH, Chen CC. Efficacy and side effects of diclofenac patch in treatment of patients with myofascial pain syndrome of the upper trapezius. <i>J Pain Symptom Manage.</i> 2010;39(1):116-25.	Tipo de dor
80	Haroutiunian, 2010	Haroutiunian S, Drennan DA, Lipman AG. Topical NSAID therapy for musculoskeletal pain. <i>Pain Med.</i> 2010;11(4):535-49.	Delineamento, trata-se de revisão narrativa
81	Barthel, 2010	Barthel HR, Axford-Gatley RA. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis. <i>Postgrad Med.</i> 2010;122(6):98-106.	Delineamento, trata-se de revisão narrativa
82	Doi, 2010	Doi T, Akai M, Fujino K, Hoshino Y, Iwaya T, Sunami Y. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drug plasters for knee osteoarthritis in Japanese: a randomized controlled trial. <i>Mod Rheumatol.</i> 2010;20(1):24-33.	Não tem essa formulação no Brasil

83	Altman, 2010	Altman RD. New guidelines for topical NSAIDs in the osteoarthritis treatment paradigm. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2010;26(12):2871-6.	Delineamento, trata-se de revisão narrativa
84	Gordon, 2010	Gordon A, Callaghan D, Spink D, Cloutier C, Dzungowski P, O'Mahony W, et al. Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. <i>Clin Ther.</i> 2010;32(5):844-60.	Intervenção não é AINE
85	Barthel, 2010b	Barthel HR, Peniston JH, Clark MB, Gold MS, Altman RD. Correlation of pain relief with physical function in hand osteoarthritis: randomized controlled trial post hoc analysis. <i>Arthritis Res Ther.</i> 2010;12(1):R7.	Não é estudo primário
86	Makris, 2010	Makris UE, Kohler MJ, Fraenkel L. Adverse effects of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in older adults with osteoarthritis: a systematic literature review. <i>J Rheumatol.</i> 2010;37(6):1236-43.	Foi realizada busca manual das referências desta revisão.
87	Peterson, 2010	Peterson K, McDonagh M, Thakurta S, Dana T, Roberts C, Chou R, et al. Drug Class Reviews. Drug Class Review: Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs): Final Update 4 Report. Portland (OR): Oregon Health & Science University Copyright © 2010, Oregon Health & Science University.; 2010	Foi realizada busca manual das referências desta revisão.
88	Cooper, 2010	Cooper JW, Burfield AH. Assessment and management of chronic pain in the older adult. <i>J Am Pharm Assoc (2003).</i> 2010;50(3):e89-99; quiz e100-1.	Fora do escopo
89	Taylor, 2011	Taylor RS, Fotopoulos G, Maibach H. Safety profile of topical diclofenac: a meta-analysis of blinded, randomized, controlled trials in musculoskeletal conditions. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2011;27(3):605-22.	Foi realizada busca manual das referências desta revisão.
90	Roth, 2011	Roth SH, Fuller P. Diclofenac sodium topical solution 1.5% w/w with dimethyl sulfoxide compared with placebo for the treatment of osteoarthritis: pooled safety results. <i>Postgrad Med.</i> 2011;123(6):180-8.	Não se trata de estudo primário.
91	Argoff, 2011	Argoff CE. Recent developments in the treatment of osteoarthritis with NSAIDs. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2011;27(7):1315-27.	Delineamento, trata-se de revisão narrativa
92	Roth, 2011b	Roth SH, Anderson S. The NSAID dilemma: managing osteoarthritis in high-risk patients. <i>Phys Sportsmed.</i> 2011;39(3):62-74.	Delineamento, trata-se de revisão narrativa
93	Baraf, 2011	Baraf HS, Gloth FM, Barthel HR, Gold MS, Altman RD. Safety and efficacy of topical diclofenac sodium gel for knee osteoarthritis in elderly and younger patients: pooled data from three randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre trials. <i>Drugs Aging.</i> 2011;28(1):27-40.	Delineamento, trata-se de análise interina.
94	Petruschke, 2011	Petruschke R, Peniston J, Gold M, Wieman M, Altman R. Gastrointestinal and hepatic safety of diclofenac sodium 1% gel in patients with hand and knee osteoarthritis. <i>Journal of Pain.</i> 2011;12(4):P66.	Apenas pôster
95	Peniston, 2012	Peniston JH, Gold MS, Wieman MS, Alwine LK. Long-term tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities. <i>Clin Interv Aging.</i> 2012;7:517-23.	Delineamento, trata-se de análise interina.
96	Derry, 2012	Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2012;9(9):Cd007400.	Estudo mais recente foi considerado
97	Senye, 2012	Senye M, Mir CF, Morton S, Thie NM. Topical nonsteroidal anti-inflammatory medications for treatment of temporomandibular joint degenerative pain: a systematic review. <i>J Orofac Pain.</i> 2012;26(1):26-32.	Texto indisponível
98	Baraf, 2012	Baraf HS, Gold MS, Petruschke RA, Wieman MS. Tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities. <i>Am J Geriatr Pharmacother.</i> 2012;10(1):47-60.	Delineamento, trata-se de análise interina.
99	Ahmed, 2012	Ahmed GS, Ali M, Trago IA. Tennis elbow: role of local steroid injection. <i>J Ayub Med Coll Abbottabad.</i> 2012;24(2):84-6.	Intervenção não é AINE
100	Roth, 2012	Roth SH, Fuller P. Pooled safety analysis of diclofenac sodium topical solution 1.5% (w/w) in the treatment of osteoarthritis in patients aged 75 years or older. <i>Clin Interv Aging.</i> 2012;7:127-37.	Delineamento, trata-se de análise interina.
101	Rother, 2012	Rother M, Vester JC, Bolten WW, Conaghan PG. Meta-analysis of four 12-week phase III clinical trials investigating the effect of TDT 064, a transdermal gel, in osteoarthritis of the knee. <i>Arthritis and Rheumatism.</i> 2012;64:S111-S2.	Apenas pôster
102	Adatia, 2012	Adatia A, Rainsford KD, Kean WF. Osteoarthritis of the knee and hip. Part II: Therapy with ibuprofen and a review of clinical trials. <i>Journal of Pharmacy and Pharmacology.</i> 2012;64(5):626-36.	Delineamento, trata-se de revisão narrativa
103	Stanos, 2013	Stanos SP, Galluzzi KE. Topical therapies in the management of chronic pain. <i>Postgrad Med.</i> 2013;125(4 Suppl 1):25-33.	Fora do escopo
104	Pattanittum, 2013	Pattanittum P, Turner T, Green S, Buchbinder R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treating lateral elbow pain in adults. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2013;2013(5):Cd003686.	Foi realizada busca manual das referências desta revisão.

105	Klinge, 2013	Klinge SA, Sawyer GA. Effectiveness and safety of topical versus oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a comprehensive review. <i>Phys Sportsmed.</i> 2013;41(2):64-74.	Foi realizada busca manual das referências desta revisão.
106	McVeigh, 2013	McVeigh H. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for chronic musculoskeletal pain in adults. <i>Clin J Oncol Nurs.</i> 2013;17(4):447-8.	Delineamento, trata-se de comentário
107	Balmaceda, 2014	Balmaceda CM. Clinical trial data in support of changing guidelines in osteoarthritis treatment. <i>Journal of Pain Research.</i> 2014;7:211-8.	Revisão narrativa
108	Sayyid, 2015	Sayyid R, Uthman I. Hand osteoarthritis: An update on therapy. <i>Archives of Rheumatology.</i> 2015;30(2):150-8.	Fora do escopo
109	Derry, 2016	Derry S, Conaghan P, Da Silva JA, Wiffen PJ, Moore RA. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2016;4(4):Cd007400.	Foi realizada busca manual das referências desta revisão.
110	Rannou, 2016	Rannou F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. <i>Semin Arthritis Rheum.</i> 2016;45(4 Suppl):S18-21.	Delineamento, trata-se de revisão narrativa
111	Deng, 2016	Deng ZH, Zeng C, Yang Y, Li YS, Wei J, Yang T, et al. Topical diclofenac therapy for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Clin Rheumatol.</i> 2016;35(5):1253-61.	Foi realizada busca manual das referências desta revisão.
112	Serinken, 2016	Serinken M, Eken C, Tunay K, Golcuk Y. Ketoprofen gel improves low back pain in addition to IV dexketoprofen: a randomized placebo-controlled trial. <i>Am J Emerg Med.</i> 2016;34(8):1458-61.	Usado em associação com medicamento via intravenosa.
113	Edwards, 2016	Edwards RR, Dolman AJ, Martel MO, Finan PH, Lazaridou A, Cornelius M, et al. Variability in conditioned pain modulation predicts response to NSAID treatment in patients with knee osteoarthritis. <i>BMC Musculoskelet Disord.</i> 2016;17:284.	O estudo utiliza um grupo-controle histórico, uma população sem dor.
114	Yataba, 2016	Yataba I, Otsuka N, Matsushita I, Matsumoto H, Hoshino Y. The Long-Term Safety of S-Flurbiprofen Plaster for Osteoarthritis Patients: An Open-Label, 52-Week Study. <i>Clin Drug Investig.</i> 2016;36(8):673-82.	Compara o mesmo AINE, porém em diferentes doses e sem controle por placebo
115	Sardana, 2017	Sardana V, Burzynski J, Zalzal P. Safety and efficacy of topical ketoprofen in transfersome gel in knee osteoarthritis: A systematic review. <i>Musculoskeletal Care.</i> 2017;15(2):114-21.	Foi realizada busca manual das referências desta revisão.
116	Lue, 2017	Lue S, Koppikar S, Shaikh K, Mahendira D, Towheed T. Systematic review of non-surgical therapies for osteoarthritis of the hand: An update. <i>Journal of Rheumatology.</i> 2017;44(6):943.	Texto indisponível
117	Zeng, 2018	Zeng C, Wei J, Persson MSM, Sarmanova A, Doherty M, Xie D, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. <i>Br J Sports Med.</i> 2018;52(10):642-50.	Foi realizada busca manual das referências desta revisão.
118	Rodriguez-Merchan, 2018	Rodriguez-Merchan EC. Topical therapies for knee osteoarthritis. <i>Postgrad Med.</i> 2018;130(7):607-12.	Foi realizada busca manual das referências desta revisão.
119	Affaitati, 2018	Affaitati G, Giamberardino MA, Lapenna D, Costantini R. Diclofenac epolamine topical patch for the treatment of pain. <i>J Biol Regul Homeost Agents.</i> 2018;32(3):435-41.	Texto indisponível
120	Meng, 2018	Meng Z, Huang R. Topical Treatment of Degenerative Knee Osteoarthritis. <i>Am J Med Sci.</i> 2018;355(1):6-12.	Foi realizada busca manual das referências desta revisão.
121	Otsuka, 2018	Otsuka N, Yataba I. [Pharmacological action and clinical outcome of newly developed NSAIDs patch, "LOQOA(®) tape"]. <i>Nihon Yakurigaku Zasshi.</i> 2018;151(5):221-7.	Língua, artigo em japonês
122	Larsen, 2018	Larsen IM, Drewes AM, Olesen AE. The Effect of a Combination of Diclofenac and Methadone Applied as Gel in a Human Experimental Pain Model - A Randomized, Placebo-controlled Trial. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol.</i> 2018;123(2):188-94.	Intervenção não é AINE
123	Stewart, 2018	Stewart M, Cibere J, Sayre EC, Kopec J. Efficacy of commonly prescribed analgesics in the management of osteoarthritis: A literature review. <i>Journal of Rheumatology.</i> 2018;45(7):1046.	Somente pôster
124	Hamasaki, 2018	Hamasaki T, Laprise S, Harris P, Bureau N, Gaudreault N, Lalonde L, et al. Efficacy of treatments for pain associated with trapeziometacarpal (thumb base) osteoarthritis: A systematic review (part 1 conservative interventions). <i>Journal of Rheumatology.</i> 2018;45(7):1046-7.	Somente pôster
125	Povoroznyuk, 2018	Povoroznyuk V, Grygorieva N, Bystrytska M, Kovtun T, Pidlisetskiy A. Efficacy and safety of knee osteoarthritis treatment with ketorolac trometamine gel in elderly patients. <i>Osteoarthritis and Cartilage.</i> 2018;26:S307-S8.	Somente pôster
126	Honvo, 2018	Honvo G, Leclercq V, Geerinck A, Rabenda V, Beaudart C, Cooper C, et al. Adverse events associated with topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in	Somente poster

		osteoarthritis: A systematic review and metaanalysis of randomised, placebo-controlled trials. <i>Osteoporosis International</i> . 2018;29(1):S562.	
127	Honvo, 2019	Honvo G, Leclercq V, Geerinck A, Thomas T, Veronese N, Charles A, et al. Safety of Topical Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Drugs Aging</i> . 2019;36(Suppl 1):45-64.	Foi realizada busca manual das referências desta revisão.
128	Brutcher, 2019	Brutcher RE, Kurihara C, Bicket MC, Moussavian-Yousefi P, Reece DE, Solomon LM, et al. Compounded Topical Pain Creams to Treat Localized Chronic Pain: A Randomized Controlled Trial. <i>Ann Intern Med</i> . 2019;170(5):309-18.	Texto indisponível
129	Zhao, 2019	Zhao D, Chen Z, Hu S, Lin J, Shao Z, Wang G, et al. Efficacy and Safety of Loxoprofen Hydrogel Transdermal Patch Versus Loxoprofen Tablet in Chinese Patients with Myalgia: A Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group, Randomized, Controlled, Non-Inferiority Trial. <i>Clin Drug Investig</i> . 2019;39(4):369-77.	Tipo de dor
130	Bell, 2019	Bell J, Sethi V, Siddiqui K, Conaghan PG. Combination of oral paracetamol and topical nsaids for osteoarthritis pain: A systematic scoping review of the literature. <i>Annals of the Rheumatic DisEVAes</i> . 2019;78:1875.	Somente pôster
131	Stocks, 2019	Stocks J, Persson MS, van Middelkoop M, Runhaar J, Bierma-Zeinstra S, Atchia I, et al. Identifying predictors of placebo response in osteoarthritis clinical trials of three agents with different routes of delivery: A meta-analysis using individual patient data. <i>Osteoarthritis and Cartilage</i> . 2019;27:S83-S4.	Somente pôster
132	Pisuttanawat, 2020	Pisuttanawat M, Khuangsirikul SS, Heebthamai D, Phruetthiphath OA, Chotanaphuti, T. Effect of transdermal microneedle patch with NSAID in Osteoarthritis knee. <i>Osteoarthritis and Cartilage</i> . 2020;28:S499.	Somente pôster
133	Bihlet, 2020	Bihlet AR, Byrjalsen I, Nielsen HB, Andersen JR, Derne C, Delpy L, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized, trial of AMZ001 - a novel diclofenac sodium 3.06% gel - for the treatment of knee osteoarthritis symptoms. <i>Osteoarthritis and Cartilage</i> . 2020;28:S484.	Somente pôster
134	Gudin, 2020	Gudin JA, Dietze DT, Hurwitz PL. Improvement of pain and function after use of a topical pain relieving patch: Results of the relief study. <i>Journal of Pain Research</i> . 2020;13:1557-68.	Intervenção não é AINE
135	Koonrunsesomboon, 2020	Koonrunsesomboon N, Teekachunhatean S, Chansakaow S, Hanprasertpong N. Clinical Efficacy and Safety of Yellow Oil Formulations 3 and 4 versus Indomethacin Solution in Patients with Symptomatic Osteoarthritis of the Knee: A Randomized Controlled Trial. <i>Evidence-based Complementary and Alternative Medicine</i> . 2020;2020.	Intervenção não é AINE
136	Castelnuovo, 2008	Castelnuovo E, Cross P, Mt-Isa S, Spencer A, Underwood M. Cost-effectiveness of advising the use of topical or oral ibuprofen for knee pain; the TOIB study [ISRCTN: 79353052]. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2008;47(7):1077-81.	Delineamento
137	Rother, 2007	Rother M, Lavins BJ, Kneer W, Lehnhardt K, Seidel EJ, Mazgareanu S. Efficacy and safety of epicutaneous ketoprofen in Transfersome (IDEA-033) versus oral celecoxib and placebo in osteoarthritis of the knee: multicentre randomised controlled trial. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2007;66(9):1178-83.	Compara um AINE tópico com outro AINE oral diferente
138	Senthil Kumar, 2019	Senthil Kumar N, Chacko A, Jimshad MI, Yuva Srinivas G, Tamilselvan A. Improvement in pain relief using a DMSO based diclofenac in comparison to conventional diclofenac gels in osteoarthritis –a randomized controlled trial. <i>International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research</i> . 2019;10(9):4384-90.	Trata-se de estudo com gel de diclofenaco à base de linhaça e associado com metil salicilato

Análise de Impacto Orçamentário:

**Anti-inflamatórios não esteroides para o tratamento de dor crônica musculoesquelética/
osteoartrite**

Brasília - DF

2021

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à Análise de Impacto Orçamentário (AIO) do uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) tópicos para tratamento de dor crônica musculoesquelética ou por osteoartrite no SUS. Esta AIO foi elaborada pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS/HAOC), em parceria com o Ministério da Saúde, por meio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflito de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma análise para estimar o impacto orçamentário incremental da incorporação de AINEs tópicos, especificamente do diclofenaco dietilamônio gel, comparado ao cenário base, que já conta com o uso de ibuprofeno e naproxeno, incorporados à RENAME, para o tratamento de dor crônica no SUS.

Em estudo transversal de pacientes com dor crônica, a automedicação analgésica foi relatada por 78,4% dos respondentes com dor crônica. Especificamente, em termos de classes de medicamentos usadas, 48,4% dos pacientes relataram usar AINEs, dipirona e paracetamol, 18,9% reportaram o uso de relaxantes musculares, 2,6% relataram usar opioides fracos. É importante destacar que 25,3% dos portadores de dor crônica não faziam uso de qualquer tipo de medicamento para dor, o que pode representar uma demanda não atendida (17).

4. MÉTODOS

A análise seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário, do Ministério da Saúde (74). Considerou-se a modelagem estática para a presente análise, com a multiplicação do custo individual da nova intervenção pelo número de indivíduos com indicação para o uso. Esse tipo de análise pode ser usado para doenças crônicas sem frequentes exacerbações ou remissões (75). Ademais, para estimar a população de interesse, foi utilizado o método de demanda aferida, utilizando dados da Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no SUS (BNAFAR, 2019) e dados fornecidos pelo Departamento de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde.

4.1. Perspectiva

A presente AIO abordou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), conforme recomendado pelas Diretrizes do Ministério da Saúde (74).

4.2. Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2021 a 2025), conforme preconizado pelas Diretrizes Metodológicas de AIO, do Ministério da Saúde (74).

4.3. Custos do tratamento proposto

Foram considerados diferentes AINE tópicos no PTC. No entanto, considerando a existência de diversas opções, a impossibilidade de comparação entre os diferentes medicamentos e a priorização taxativa feita pelos especialistas, optou-se por realizar a AIO considerando apenas o diclofenaco dietilamônio.

Os custos dos medicamentos incluídos na análise foram coletados do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais – SIASG, por meio do Banco de Preços em Saúde (BPS), sendo obtidos pelo menor preço praticado para compras públicas administrativas, nos últimos 18 meses (consulta em novembro de 2020). Para estimar o custo do tratamento medicamentoso foram consideradas as apresentações farmacêuticas registradas na ANVISA que se adequam àquelas padronizadas na RENAME. No entanto, como o medicamento diclofenaco dietilamônio não é padronizado na relação, foram encontradas somente compras estaduais. O menor preço unitário foi considerado para a presente análise (**Quadro 17**). Da mesma forma, pesquisou-se por compras de ibuprofeno, na maior dose padronizada, isto é, de 600mg. Nos últimos 18 meses, foram encontradas 3 compras realizadas pelo Departamento de Logística em Saúde - DLOG, cujo menor valor praticado está no **Quadro 17**. Quanto ao naproxeno, também não foram encontradas compras federais, somente estaduais.

Ademais, cabe destacar que o custo total de tratamentos com AINEs orais inclui não somente o custo de aquisição, mas também os custos resultantes da possível intolerância, isto é, prevenção e tratamento de eventos adversos gastrointestinais leves, além do manejo de eventos graves desta natureza (48). Existem diversas formas de custear esses eventos, considerando que podem ser necessárias consultas médicas, internações, e até mesmo cirurgia. Eventos adversos brandos são mais baratos do que os graves, por exemplo (48). Para os propósitos do presente relatório, optou-se por considerar o custo de eventos adversos leves somente, no que se refere ao preço de seu tratamento. No Brasil, a classe de medicamentos mais usada para este propósito são os inibidores de bomba de prótons, especificamente, aquele padronizado pela RENAME, o omeprazol, na dose de 20 mg. A bula do medicamento prevê indicação de uso nessas condições: “O omeprazol também é indicado (...) na proteção da mucosa gástrica contra danos causados por anti-inflamatórios não esteroidais” (47).

Quadro 17: Custos unitários dos medicamentos considerados na análise.

Descrição CATMAT	Unidade de fornecimento	Data da compra	Modalidade da Compra	Fabricante	Fornecedor	Nome Instituição	UF	Quantidade Itens Comprados	Preço unitário (R\$)
Diclofenaco, composição: sal dietilamônio, concentração: 10 mg/g, forma farmacêutica: gel	TUBO 60,00 G	02/09/2020	Pregão	CIMED	Inovamed Comercio De Medicamentos Ltda	Servico Autônomo Municipal De Saúde Ibitinga	SP	600	2,64
Ibuprofeno, dosagem: 600 mg	COMPRIMIDO	07/10/2020	Pregão	PRATI DONADUZZI	Prati, Donaduzzi & Cia Ltda	Departamento De Logística Em Saúde	DF	7350000	0,15
Naproxeno, dosagem: 500 mg	COMPRIMIDO	29/04/2020	Dispensa de Licitação	Não reportado	Promefarma Representacoes Comerciais Ltda	Batalhão De Pol.Do Exerc.De Brasília/Mex/DF	DF	120	0,31
Omeprazol, concentração: 20 mg	CÁPSULA	04/11/2019	Pregão	PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A.	Jes Fonseca Comercio Eireli Epp	Fundo Municipal De Saúde	PA	11200	0,04

Fonte: Banco de preços em Saúde. <<http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>>. Acesso em 17/11/2020 e em 23/11/2020.

4.4. Custo do tratamento atual

O custo anual do tratamento considerado no modelo de impacto orçamentário foi o custo médio por paciente, calculado a partir das posologias mínima e máxima de cada medicamento (Quadro 17, Quadro 18). Para o cálculo do custo anual do tratamento com ibuprofeno, foi utilizada a posologia máxima prevista em bula, de 2.400 mg/ dia. Para o naproxeno, foi considerada a posologia preconizada no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide (76), de 500 a 1.000 mg/dia. Admitindo-se que o custo do tratamento com AINEs orais consiste no preço de aquisição dos medicamentos mais a prevenção/tratamento dos eventos adversos leves esperados, o preço do tratamento atual será acrescido do preço do omeprazol.

Quadro 18: Custos anuais médios do caso base considerados na análise.

Apresentações	Quantidade de comprimidos na posologia usual	Quantidade de comprimidos na posologia máxima	Preço unitário	Custo anual médio por paciente
Ibuprofeno 600 mg comprimido	3	4	0,15	R\$ 216,00
Naproxeno 500 mg comprimido	1	2	0,31	R\$ 167,40
Omeprazol 20mg	1	8	0,04	R\$ 65,70

4.5. Custo do tratamento proposto

Para o cálculo do custo anual do tratamento com diclofenaco dietilamônio 11,6 mg/g, foi utilizada a posologia máxima prevista em bula, de 4 g, 4 vezes ao dia, totalizando 16g/dia (13). Por mês, seriam 480 g, o que equivale a 8 bisnagas de 60 g. O custo anual do tratamento considerado no modelo de impacto orçamentário foi o custo máximo por paciente, calculado a partir da posologia máxima (**Quadro 19**).

Quadro 19: Custo anual médio do medicamento do cenário proposto.

Apresentações	Quantidade mínima usada	Quantidade máxima usada	Preço unitário	Custo anual médio por paciente
Diclofenaco dietilamônio 11,6 mg/g (equivalente a 10,5 mg de diclofenaco potássico)	2g, 3 vezes ao dia (6g/dia)	4g, 4 vezes ao dia (16g/dia)	60g (1 bisnaga) = R\$ 2,64	R\$ 253,00

4.6. População

Para calcular a população elegível, estimou-se a demanda aferida de pacientes usuários de ibuprofeno, utilizando dados da BNAFAR do ano de 2019, e de usuários de naproxeno, de acordo com dados do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) de 2019. Considerou-se os usuários desses dois medicamentos pois são os únicos AINEs padronizados na RENAME. No entanto, sabe-se que AINEs orais são indicados tanto para dor aguda como crônica, portanto, é necessário aplicar sobre essa estimativa a prevalência de dor crônica na população brasileira. Como os estudos de prevalência de dor crônica no Brasil são restritos a determinadas localidades, com diferentes definições de dor crônica e formas de aferição, várias estimativas foram encontradas (14, 77-81). O valor médio dessas estimativas foi utilizado no

caso base, sendo os valores mínimo e máximo utilizados nas análises de sensibilidade [46,24% (variação: 28,7% a 76,16%)] (Quadro 20).

Quadro 20: Referências de dor crônica no Brasil.

Prevalência de dor crônica	Localidade	Referências
76,16%	Diversas	De Carvalho, 2018 (14)
51,44%	Londrina	Dellaroza, 2007 (77)
41,4%	Salvador	Sá, 2009 (78)
50%	São Luís	Vieira, 2012 (79)
28,7%	São Paulo	Cabral, 2014 (80)
29,3%	Florianópolis	Dos Santos, 2015 (81)
46,24% (variação: 28,7% a 76,16%)	Média simples das estimativas	

De acordo com a bula, o diclofenaco dietilamônio está indicado para formas localizadas de reumatismos de tecidos moles, como tendinite, bursite, síndrome ombro-mão e periartropatia, além do alívio da dor de osteoartrite de joelhos ou dedos (13). Sabe-se que nem toda dor crônica é localizada. É possível presumir que a maioria das pessoas com dor musculoesquelética tem dor em vários locais do corpo, e que dor localizada é menos frequente (82). Para essa estimativa, os metodologistas consultaram os especialistas participantes da atualização do PCDT de dor crônica. Estes estimaram que haveria uma proporção maior de pacientes em uso de AINE oral somente, uma proporção intermediária de pacientes em associação (AINE oral e AINE tópico) e uma quantidade menor de pacientes em uso de AINE tópico somente. Essa divisão não foi encontrada na literatura, mas considera-se que a conduta seria individualizada e discutida entre médico e paciente. Para fins de análise, as seguintes proporções baseadas nas respostas dos especialistas foram consideradas: AINE oral somente para 49,9%, associação de AINE oral e tópico para 33,4%, e AINE tópico somente para 16,7%, totalizando 100% da população elegível (Quadro 21).

Quadro 21: Proporções da população elegível.

Tratamento a ser usado	Proporção conforme consulta a especialistas	Porcentagem da população elegível
AINE oral	3x	49,9%
Associação AINE tópico + AINE oral	2x	33,4%
AINE tópico	x	16,7%

Demanda aferida do Componente Básico da Assistência Farmacêutica

De acordo com dados extraídos da BNAFAR, identificou-se a dispensação de 432.297.430 comprimidos de ibuprofeno 600 mg em 2019. Considerando a posologia média mensal de 105 comprimidos por paciente, estima-se que as dispensações sejam representativas de 343.093 usuários de ibuprofeno no SUS em 2019. Aplicou-se sobre essa população a prevalência média de dor crônica (Quadro 20). A partir desse cálculo, estimou-se a população elegível no ano

base e foi considerado o crescimento da população de acordo com o crescimento populacional do IBGE para a população brasileira (Tabela 8). Ademais, segundo a meta-análise de eventos adversos gastrointestinais da Comparação 2 (Quadro 4), a proporção de pessoas em uso de AINEs orais que apresentaram eventos adversos foi de 36,6%. Essa seria a proporção de pacientes em uso de omeprazol para prevenção/tratamento de eventos adversos gastrointestinais leves, sem considerar outros gastos como consultas e internações. Dessa forma, a população de interesse estimada em 2021 seria de 161.099, chegando até a 166.118 pacientes em 2025 (Quadro 22).

Tabela 8: Parâmetros para estimativa da população com dor crônica elegível ao tratamento com diclofenaco dietilamônio.

Número de dispensações de ibuprofeno em 2019	432.297.430	Fonte: BNAFAR, 2019
População estimada usuária de ibuprofeno no SUS em 2019	343.093	Fonte: BNAFAR, 2019
Crescimento populacional anual no Brasil	0,77%	Fonte: IBGE, 2020
Prevalência média de dor crônica	46,24%	Média simples de estudos brasileiros (14, 72-76)
Incidência de eventos adversos gastrointestinais causados por AINE oral	36,6%	Quadro 4

Quadro 22: Estimativa da população elegível atendida pelo Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

	2021	2022	2023	2024	2025
Quantidade total de pacientes	161.099	162.339	163.589	164.849	166.118
Quantidade de pacientes em uso de ibuprofeno somente (63,4%)	102.137	102.923	103.716	104.514	105.319
Quantidade de pacientes em uso de ibuprofeno e omeprazol (36,6%)	58.962	59.416	59.874	60.335	60.799

Demanda aferida do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

O segundo contexto proposto considerou como cenário base os usuários de naproxeno no âmbito do SUS. De acordo com os dados do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), um total de 525 indivíduos fez uso de naproxeno em 2019. A dispensação de naproxeno está autorizada para o manejo de condições osteoarticulares, segundo informações do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), sob o código 06.04.72.002-5 - NAPROXENO 500 MG (POR COMPRIMIDO) e, portanto, espera-se que todos os pacientes atualmente em uso de naproxeno sejam elegíveis ao tratamento com diclofenaco dietilamônio. O dado do CEAF foi aplicado ao ano base e, nos anos subsequentes, foi considerado o crescimento da população elegível de acordo com o crescimento populacional do IBGE para o Brasil (**Quadro 23**).

Quadro 23: Estimativa da população elegível atendida pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

	2021	2022	2023	2024	2025
População brasileira com dor crônica em uso de naproxeno pelo SUS	533	537	541	546	550
Quantidade de pacientes em uso de naproxeno somente (63,4%)	338	341	343	346	349
Quantidade de pacientes em uso de naproxeno e omeprazol (36,6%)	195	197	198	200	201

A população elegível total seria a soma das duas populações, sobre a qual se calcula o impacto total para o orçamento da Assistência Farmacêutica (Quadro 24).

Quadro 24: Estimativa da população elegível total.

	2021	2022	2023	2024	2025
População brasileira com dor crônica em uso de naproxeno pelo SUS	533	537	541	546	550
População brasileira com dor crônica em uso de ibuprofeno pelo SUS	161.099	162.339	163.589	164.849	166.118
População elegível total	161.632	162.877	164.131	165.394	166.668

4.7. Cenários considerados

Para cada população considerada, foram estimados o caso base e o cenário proposto:

- Caso base: indivíduos com dor crônica atendidos pelo SUS estão fazendo uso de ibuprofeno/naproxeno, sendo que, destes, 36,6% estarão em uso concomitante de omeprazol para tratamento de EAs gastrointestinais leves;
- Cenário proposto: utilização de AINEs orais e tópicos, de acordo com as seguintes proporções:
 - AINE oral para 49,9%, sendo que 36,6% estariam em uso concomitante de omeprazol;
 - Associação de AINE oral e tópico para 33,4%, sendo que 36,6% estariam em uso concomitante de omeprazol;
 - AINE tópico para 16,7%.

5. RESULTADOS

5.1. Demanda aferida do Componente Básico da Assistência Farmacêutica

Com base na demanda aferida do uso de ibuprofeno 600mg para dor crônica no ano de 2019, calculou-se o custo total do caso base, isto é, custo total de pacientes em uso de ibuprofeno somente, e o custo total de pacientes com eventos adversos, em uso de ibuprofeno e omeprazol (**Quadro 25**). Dessa forma, o custo total do caso base, com o uso de ibuprofeno 600mg para dor crônica acumulado em cinco anos seria de R\$ 196.356.535,13 (**Quadro 25**).

O cálculo do cenário proposto levou em consideração as três parcelas da população: aqueles em monoterapia com AINE oral, aqueles em associação AINE oral e AINE tópico e monoterapia com AINE tópico. Para pacientes em uso de AINE oral, calculou-se a percentagem que teria eventos adversos e estariam em uso de omeprazol. Dessa forma, o custo total acumulado em cinco anos do cenário proposto seria de R\$ 267.254.840,85 (**Quadro 26**).

Assim, o custo incremental acumulado em cinco anos caso o cenário proposto seja adotado no Componente Básico da Assistência Farmacêutica seria de R\$ 70.898.305,73 (**Quadro 27**).

Quadro 25: Cálculo do caso base do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

Caso Base						
	2021	2022	2023	2024	2025	Total em 5 anos
Quantidade total de pacientes	161.099	162.339	163.589	164.849	166.118	-
Quantidade de pacientes em uso de ibuprofeno somente (63,4%)	102.137	102.923	103.716	104.514	105.319	-
Quantidade de pacientes em uso de ibuprofeno e omeprazol (36,6%)	58.962	59.416	59.874	60.335	60.799	-
Custo do tratamento com ibuprofeno somente	R\$ 22.061.521,47	R\$ 22.231.395,18	R\$ 22.402.576,92	R\$ 22.575.076,77	R\$ 22.748.904,86	R\$ 112.019.475,19
Custo de do tratamento de pacientes com ibuprofeno e omeprazol	R\$ 16.609.646,27	R\$ 16.737.540,54	R\$ 16.866.419,61	R\$ 16.996.291,04	R\$ 17.127.162,48	R\$ 84.337.059,93
Custo total do caso base	R\$ 38.671.167,73	R\$ 38.968.935,73	R\$ 39.268.996,53	R\$ 39.571.367,80	R\$ 39.876.067,34	R\$ 196.356.535,13

Quadro 26: Cálculo do Cenário Alternativo proposto do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

Cenário proposto							
		2021	2022	2023	2024	2025	Total em 5 anos
Total		161.099	162.339	163.589	164.849	166.118	-
AINE oral somente para 49,9%, sendo que 36,6% usa omeprazol	31,6% usa AINE oral e não tem EA	50.907	51.299	51.694	52.092	52.493	-
	18,3% usa AINE oral e tem EA	29.481	29.708	29.937	30.167	30.400	-
Custo do tratamento com AINE oral e não tem EA		R\$ 10.995.963,38	R\$ 11.080.632,30	R\$ 11.165.953,17	R\$ 11.251.931,01	R\$ 11.338.570,88	R\$ 55.833.050,73
Custo do tratamento com AINE oral e tem EA		R\$ 8.304.823,13	R\$ 8.368.770,27	R\$ 8.433.209,80	R\$ 8.498.145,52	R\$ 8.563.581,24	R\$ 42.168.529,97
Custo do tratamento com AINE oral somente		R\$ 19.300.786,51	R\$ 19.449.402,57	R\$ 19.599.162,97	R\$ 19.750.076,53	R\$ 19.902.152,11	R\$ 98.001.580,69
Associação de AINE oral e tópico para 33,4%, sendo que 36,6% usa omeprazol	21,2% não tem EA	34.153	34.416	34.681	34.948	35.217	-
	12,2% tem EA	19.654	19.805	19.958	20.112	20.266	-
Custo do tratamento da associação sem EA		R\$ 16.017.736,86	R\$ 16.141.073,43	R\$ 16.265.359,70	R\$ 16.390.602,97	R\$ 16.516.810,61	R\$ 81.331.583,56
Custo do tratamento da associação com EA		R\$ 10.509.025,98	R\$ 10.589.945,48	R\$ 10.671.488,06	R\$ 10.753.658,52	R\$ 10.836.461,69	R\$ 53.360.579,75
Custo da associação AINE oral + AINE tópico		R\$ 26.526.762,84	R\$ 26.731.018,92	R\$ 26.936.847,76	R\$ 27.144.261,49	R\$ 27.353.272,30	R\$ 134.692.163,31
AINE tópico somente para 16,7%	16,70%	26.904	27.111	27.319	27.530	27.742	-
Custo do tratamento com AINE tópico		R\$ 6.806.587,68	R\$ 6.858.998,41	R\$ 6.911.812,69	R\$ 6.965.033,65	R\$ 7.018.664,41	R\$ 34.561.096,85
Custo total do cenário proposto		R\$ 52.634.137,04	R\$ 53.039.419,89	R\$ 53.447.823,43	R\$ 53.859.371,67	R\$ 54.274.088,83	R\$ 267.254.840,85

Quadro 27: Custo incremental do cenário proposto sobre o caso base do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

	2021	2022	2023	2024	2025	Total em 5 anos
Custo total do caso base	R\$ 38.671.167,73	R\$ 38.968.935,73	R\$ 39.268.996,53	R\$ 39.571.367,80	R\$ 39.876.067,34	R\$ 196.356.535,13
Custo total do cenário proposto	R\$ 52.634.137,04	R\$ 53.039.419,89	R\$ 53.447.823,43	R\$ 53.859.371,67	R\$ 54.274.088,83	R\$ 267.254.840,85
Custo incremental	R\$ 13.962.969,30	R\$ 14.070.484,17	R\$ 14.178.826,90	R\$ 14.288.003,86	R\$ 14.398.021,49	R\$ 70.898.305,73

5.2. Demanda aferida do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

Da mesma forma, a partir da demanda aferida do naproxeno no ano de 2019, considerando que uma porcentagem desses pacientes estaria com intolerância e fazendo uso concomitante de naproxeno e omeprazol, calculou-se o custo do caso base. Para o CEAF, o custo do caso base acumulado em cinco anos seria de R\$ 518.234,89 (**Quadro 28**); já o custo acumulado do cenário proposto seria de R\$ 790.875,16 (**Quadro 29**); e o custo incremental acumulado da incorporação do diclofenaco dietilamônio seria R\$ 272.640,27 (**Quadro 30**).

Quadro 28: Cálculo do caso base do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

Caso Base						
	2021	2022	2023	2024	2025	Total em 5 anos
Quantidade total de pacientes	533	537	541	546	550	-
Quantidade de pacientes em uso de naproxeno somente (63,4%)	338	341	343	346	349	-
Quantidade de pacientes em uso de naproxeno e omeprazol (36,6%)	195	197	198	200	201	-
Custo do tratamento com naproxeno somente	R\$ 56.580,47	R\$ 57.016,14	R\$ 57.455,16	R\$ 57.897,57	R\$ 58.343,38	R\$ 287.292,71
Custo de do tratamento com naproxeno e omeprazol	R\$ 45.482,59	R\$ 45.832,81	R\$ 46.185,72	R\$ 46.541,35	R\$ 46.899,72	R\$ 230.942,18
Custo total do caso base	R\$ 102.063,06	R\$ 102.848,94	R\$ 103.640,88	R\$ 104.438,91	R\$ 105.243,09	R\$ 518.234,89

Quadro 29: Cálculo do cenário alternativo proposto do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

Cenário proposto							
		2021	2022	2023	2024	2025	Total em 5 anos
Total		533	537	541	546	550	-
AINE oral somente para 49,9%, sendo que 36,6% usa omeprazol	31,6% usa AINE oral e não tem EA	168	170	171	172	174	-
	18,3% usa AINE oral e tem EA	98	98	99	100	101	-
Custo do tratamento com AINE oral e não tem EA		R\$ 28.200,99	R\$ 28.418,14	R\$ 28.636,96	R\$ 28.857,46	R\$ 29.079,66	R\$ 143.193,21
Custo do tratamento com AINE oral e tem EA		R\$ 22.741,29	R\$ 22.916,40	R\$ 23.092,86	R\$ 23.270,67	R\$ 23.449,86	R\$ 115.471,09
Custo do tratamento com AINE oral somente		R\$ 50.942,28	R\$ 51.334,54	R\$ 51.729,82	R\$ 52.128,14	R\$ 52.529,52	R\$ 258.664,30
Associação de AINE oral e tópico para 33,4%, sendo que 36,6% usa omeprazol	21,2% não tem EA	113	114	115	116	117	-
	12,2% tem EA	65	66	66	67	67	-

Custo do tratamento da associação sem EA	R\$ 47.513,87	R\$ 47.879,73	R\$ 48.248,40	R\$ 48.619,91	R\$ 48.994,28	R\$ 241.256,19
Custo do tratamento da associação com EA	R\$ 34.776,98	R\$ 35.044,76	R\$ 35.314,60	R\$ 35.586,53	R\$ 35.860,54	R\$ 176.583,41
Custo da associação AINE oral + AINE tópico	R\$ 82.290,85	R\$ 82.924,49	R\$ 83.563,00	R\$ 84.206,44	R\$ 84.854,83	R\$ 417.839,60
AINE tópico somente para 16,7%	16,70%	89	90	90	91	92
Custo do tratamento com AINE tópico	R\$ 22.524,69	R\$ 22.698,13	R\$ 22.872,91	R\$ 23.049,03	R\$ 23.226,50	R\$ 114.371,25
Custo total do cenário proposto	R\$ 155.757,82	R\$ 156.957,16	R\$ 158.165,73	R\$ 159.383,60	R\$ 160.610,86	R\$ 790.875,16

Quadro 30: Custo incremental do cenário proposto sobre o caso base do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

Custo incremental						
	2021	2022	2023	2024	2025	Total em 5 anos
Custo total do caso base	R\$ 102.063,06	R\$ 102.848,94	R\$ 103.640,88	R\$ 104.438,91	R\$ 105.243,09	R\$ 518.234,89
Custo total do cenário proposto	R\$ 155.757,82	R\$ 156.957,16	R\$ 158.165,73	R\$ 159.383,60	R\$ 160.610,86	R\$ 790.875,16
Custo incremental	R\$ 53.694,76	R\$ 54.108,21	R\$ 54.524,85	R\$ 54.944,69	R\$ 55.367,76	R\$ 272.640,27

5.3. Custo total

A população elegível total foi encontrada a partir da simples soma das demandas aferidas dos Componentes Básico e Especializado, com o objetivo de aferir o custo total para a Assistência Farmacêutica com a incorporação do diclofenaco dietilamônio ao SUS. Dessa forma, o custo acumulado em cinco anos do caso base seria de R\$ 196.874.770,01 (Quadro 31); o custo total acumulado do cenário proposto seria de R\$ 268.045.716,01 (Quadro 32); e, portanto, o custo incremental total acumulado em cinco anos seria de R\$ 71.170.946,00 (Quadro 33).

Quadro 31: Cálculo do caso base da população elegível total.

Caso Base						
	2021	2022	2023	2024	2025	Total em 5 anos
Custo total do caso base do componente básico	R\$ 38.671.167,73	R\$ 38.968.935,73	R\$ 39.268.996,53	R\$ 39.571.367,80	R\$ 39.876.067,34	R\$ 196.356.535,13
Custo total do caso base do componente especializado	R\$ 102.063,06	R\$ 102.848,94	R\$ 103.640,88	R\$ 104.438,91	R\$ 105.243,09	R\$ 518.234,89
Custo total para assistência farmacêutica	R\$ 38.773.230,79	R\$ 39.071.784,67	R\$ 39.372.637,41	R\$ 39.675.806,72	R\$ 39.981.310,43	R\$ 196.874.770,01

Quadro 32: Cálculo do cenário proposto da população elegível total.

Cenário proposto						
	2021	2022	2023	2024	2025	Total em 5 anos
Custo total do cenário proposto do componente básico	R\$ 52.634.137,04	R\$ 53.039.419,89	R\$ 53.447.823,43	R\$ 53.859.371,67	R\$ 54.274.088,83	R\$ 267.254.840,85
Custo total do caso proposto do componente especializado	R\$ 155.757,82	R\$ 156.957,16	R\$ 158.165,73	R\$ 159.383,60	R\$ 160.610,86	R\$ 790.875,16
Custo total para assistência farmacêutica	R\$ 52.789.894,86	R\$ 53.196.377,05	R\$ 53.605.989,15	R\$ 54.018.755,27	R\$ 54.434.699,68	R\$ 268.045.716,01

Quadro 33: Custo incremental do cenário proposto sobre o caso base para a população elegível total.

Custo incremental						
	2021	2022	2023	2024	2025	Total em 5 anos
Custo total do caso base	R\$ 38.773.230,79	R\$ 39.071.784,67	R\$ 39.372.637,41	R\$ 39.675.806,72	R\$ 39.981.310,43	R\$ 196.874.770,01
Custo total do cenário proposto	R\$ 52.789.894,86	R\$ 53.196.377,05	R\$ 53.605.989,15	R\$ 54.018.755,27	R\$ 54.434.699,68	R\$ 268.045.716,01
Custo incremental	R\$ 14.016.664,07	R\$ 14.124.592,38	R\$ 14.233.351,74	R\$ 14.342.948,55	R\$ 14.453.389,25	R\$ 71.170.946,00

5.4. Análise de sensibilidade univariada

Com o objetivo de verificar possíveis variações no impacto orçamentário incremental, foram construídos outros cenários variando a prevalência de dor crônica segundo os valores mínimo e máximo encontrados na literatura. À exceção dos novos valores de prevalência, os demais parâmetros utilizados e a metodologia para obtenção da população elegível foram os mesmos das análises anteriores. Dessa forma, o custo incremental acumulado em cinco anos com a prevalência mínima encontrada seria de R\$ 44.277.427,78, podendo chegar até R\$ 117.046.320,29, se a prevalência de dor crônica na população for superestimada (**Quadro 34**).

Quadro 34: Análise de sensibilidade da variável prevalência de dor crônica.

Variável	Caso base	Mínimo	Máximo
Prevalência de dor crônica	46,24%	28,70%	76,16%
Custo incremental da população total	R\$ 71.170.946,00	R\$ 44.277.427,78	R\$ 117.046.320,29

6. LIMITAÇÕES

A presente análise de impacto orçamentário considerou apenas os custos do tratamento de possíveis eventos adversos gastrointestinais leves, não considerando o custo possível de eventos graves com necessidade de acompanhamento médico e até cirurgias. Ademais, o custo dos possíveis eventos adversos cardiovasculares e renais não foi considerado na análise.

Como citado anteriormente, existe uma parcela da população portadora de dor crônica que não faz uso de nenhuma intervenção farmacológica para manejo, o que pode caracterizar demanda não atendida. Assim, é possível que a população esteja subestimada. Ademais, apesar de a dor crônica ser um problema comum, há grande variabilidade nas estimativas de prevalência encontradas. Além disso, dados específicos sobre a prevalência de dor crônica musculoesquelética e localizada são escassos. Por fim, a arbitrariedade na escolha das proporções para o cenário proposto, considerando a ausência de dados publicados, também resulta em incertezas ao modelo.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com esta análise de impacto orçamentário, estima-se que o custo incremental acumulado em cinco anos com a incorporação do diclofenaco dietilamônio ao SUS seja de R\$ 71.170.946,00, sendo o aporte dividido entre as populações atendidas pelos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica. Uma vez que existem limitações da análise no que diz respeito às incertezas associadas à estimativa populacional elegível, aos eventos adversos graves e às proporções de utilização de medicamentos, sugere-se cautela na interpretação e consideração desses dados para a tomada de decisão por parte do gestor.

Avaliação Econômica

**Anti-inflamatórios não esteroides para o tratamento de dor crônica musculoesquelética/
osteoartrite**

Brasília - DF

2021

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à Avaliação Econômica (AE) do uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) tópicos para tratamento de dor crônica musculoesquelética ou por osteoartrite no SUS. Esta AE foi elaborada pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS/HAOC), em parceria com o Ministério da Saúde, por meio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

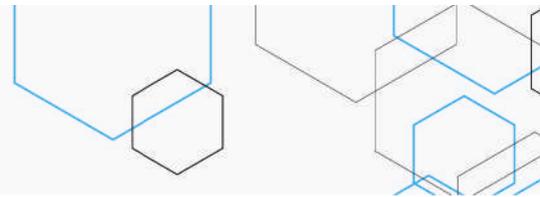
Os autores declararam que não possuem conflito de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação econômica para estimar a relação de custo-efetividade incremental dos AINEs tópicos, especificamente, do diclofenaco dietilamônio, comparado ao tratamento disponível no SUS para dor crônica, com ibuprofeno. O presente estudo foi conduzido de acordo com as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (83). Os principais aspectos do estudo foram sumarizados e descritos com base no roteiro para relato de estudos de avaliação econômica (84), versão brasileira do *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (85) (Quadro 35).

Quadro 35: Características da análise de custo-efetividade de AINEs tópicos.

Antecedentes e objetivos	Considera-se que, no Brasil, a dor crônica é umas das principais razões de atendimento ambulatorial. Conceitualmente, trata-se da dor que persiste além de três meses. Referências brasileiras estimam a prevalência de dor crônica entre 28,70 e 76,16% em diferentes cidades. Não há AINEs de administração tópica padronizados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), apenas aqueles de via oral ou parenteral. A via de administração oral possibilita que o medicamento esteja disponível em altas concentrações plasmáticas no sítio de ação, o que pode gerar eventos adversos, como dispepsia, sangramento gastrointestinal e eventos adversos cardiovasculares. O objetivo de se empregar AINEs tópicos seria minimizar eventos adversos sistêmicos e encorajar a adesão ao tratamento pela comodidade.
População-alvo	Pacientes com dor crônica musculoesquelética ou derivada de osteoartrite
Tipo de econômica	Custo-efetividade
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Diclofenaco tópico; Diclofenaco tópico associado ao ibuprofeno oral; Ibuprofeno oral.
Horizonte temporal	12 meses, por ser dor crônica
Taxa de desconto	Não aplicada
Escolha do desfecho de saúde	Custo do tratamento completo
Mensuração da efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)
Estimativa de recursos e custos	Medicamentos, acompanhamento médico, acompanhamento fisioterápico.
Moeda, data dos preços e conversão	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Pressupostos	Os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes. As probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas. Não foram consideradas alterações ou reduções da dose dos medicamentos.
Métodos analíticos	Não se aplica
Parâmetros do estudo	Não se aplica
Análise de sensibilidade	Determinística univariada - Diagrama de Tornado. Probabilística - Monte Carlo.



4. MÉTODOS

4.1. População-alvo

Paciente adultos com dor crônica musculoesquelética ou de osteoartrite (há pelo menos 3 meses).

4.2. Intervenção e comparadores

Os tratamentos avaliados foram: diclofenaco dietilamônio tópico somente, associação de ibuprofeno oral 600mg e diclofenaco tópico e ibuprofeno oral somente.

4.3. Desfechos – medidas de efetividade

Os desfechos intermediários foram definidos pela redução da dor crônica e a ocorrência de evento adverso leve. Ademais, utilizou-se anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), desfecho usado como uma medida sumária do resultado de saúde para avaliação econômica (86).

4.4. Perspectiva

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

4.5. Horizonte temporal

O horizonte temporal foi definido como 12 meses de tratamento para dor crônica.

4.6. Taxa de desconto

Não aplicada, devido ao curto período de horizonte temporal adotado.

4.7. Estimativa de recursos e custos

Considerou-se somente os custos médicos diretos e todos os valores estão em real (R\$). O custo dos medicamentos teve como referência os valores disponíveis no Banco de Preços em Saúde (BPS), para compras públicas administrativas, no período entre 15/10/2019 e 15/04/2021. O custo direto relacionado as consultas, exames de imagem e laboratoriais apresentaram como referência os valores disponíveis na Tabela de Procedimentos do SUS (SIGTAP).

O custo dos medicamentos levou em consideração a dose recomendada de administração e frequência de uso, assim como considerou a forma de apresentação disponíveis para compra conforme o registro do BPS. Desta forma, o Quadro 36 apresenta o menor e maior custo para compra do medicamento. Para a análise de custo-efetividade, o menor preço para compra foi utilizado. Ademais, considerou-se o custo do acompanhamento dos pacientes e da ocorrência de

evento adverso com necessidade de atendimento. A ocorrência do evento adverso e o atendimento devido à crise de mialgia não consideraram períodos de internação devido a agudização do quadro apresentado, necessitando controle dos sintomas agudos relacionados a dor crônica (**Quadro 37**).

Cabe destacar que, na AIO, foi considerado o omeprazol via oral para profilaxia de eventos adversos gastrointestinais. Já na AE, foi considerada a ranitidina via intravenosa para tratamento de eventos adversos agudos. Uma vez que não foi encontrada a probabilidade de a pessoa tratada com omeprazol via oral ter eventos adversos gastrointestinais em decorrência do uso de AINEs orais, considerou-se o tratamento do evento adverso agudo. Pressupõe-se que um paciente com uma gastrite aguda se dirigiria à UPA para tratamento, e um inibidor de bomba de prótons via intravenosa seria preferível a um medicamento via oral, considerando o tempo para efeito e alívio do sintoma. O omeprazol via intravenosa é registrado na ANVISA, mas não é padronizado junto à RENAME, logo, a ranitidina intravenosa seria utilizada.

Quadro 36: Custo dos medicamentos.

Medicamento	Dose	Apresentação	Quantidade mês	Preço unitário		Código BPS
				Menor preço	Maior preço	
Diclofenaco	16 g/dia	10mg/g (60 gramas)	8	2,65	21,65	BR0448612
Ibuprofeno	2.400 mg	600 mg	120	0,08	12,97	BR0267676
Ranitidina	50 mg	25mg/ml	Por EA	0,09	112,80	BR0267735

Quadro 37: Custos de acompanhamento.

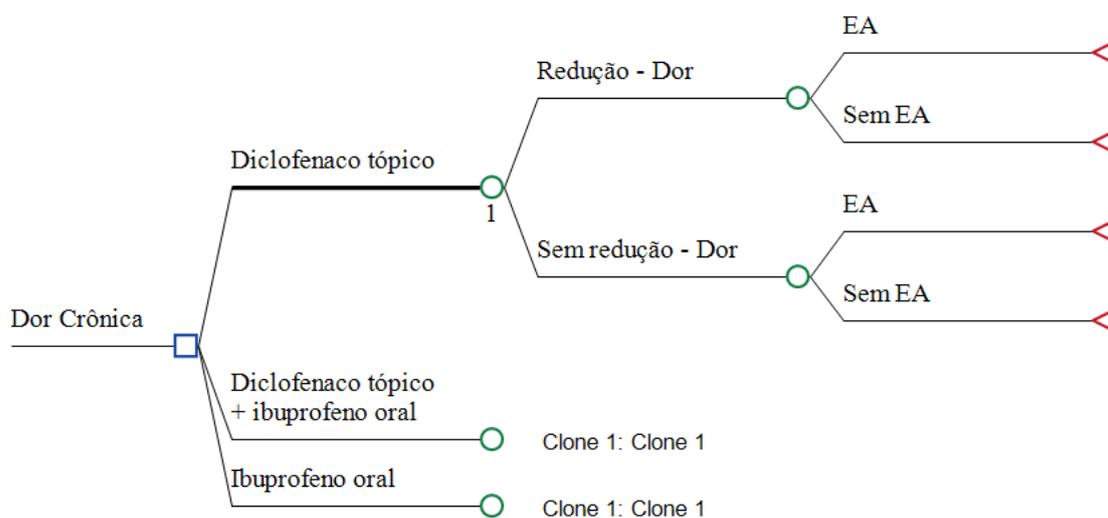
Variável	Frequência / período	Custo unitário	Código SIGTAP
Acompanhamento			
Consulta médica em atenção especializada	Semestral	10,00	03.01.01.007-2
Evento adverso			
Atendimento médico em unidade de pronto atendimento	Por evento	11,00	03.01.01.006-4
Ranitidina	Por Evento	0,39	NA
Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico)	Por episódio	6,30	03.01.01.004-8
Atendimento de urgência c/ observação até 24 horas em atenção especializada	Por episódio	12,47	03.01.06.002-9
Administração de medicamentos na atenção especializada	Por episódio	0,63	03.01.10.001-2

4.8. Modelo escolhido

O Modelo de Árvore de Decisão foi utilizado nesta análise de custo-efetividade por causa do cenário clínico do estudo e horizonte temporal (Figura 24). A árvore de decisão representa um eixo importante para síntese de informações (efetividade/desfechos e custos) na ACE. A finalidade deste modelo é comparar intervenções assistenciais que competem entre si, com valores de probabilidade do desfecho e custos. Possui grande aplicabilidade prática, uma vez que permite

sumarizar uma situação da realidade, de modo quantitativo, ainda que sustentada em parâmetros de incerteza (desfecho e custo) a fim de compreender o problema clínico (87). A efetividade do tratamento foi realizada pela proporção de respondedores, ou seja, se refere à proporção de pacientes que alcançaram ao menos 50% de diminuição no escore de dor na WOMAC, ou na sintomatologia em geral, a partir da linha de base. O escore de dor WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index*) é questionário autoadministrado constituído por 24 perguntas divididas em três domínios, isto é, dor, incapacidade e rigidez. A mensuração se refere às últimas 72 horas e pode ser mensurada de diversas formas. A subescala da dor se refere à intensidade da dor. A incapacidade se refere à atividade física, a capacidade do paciente de se movimentar e cuidar de si mesmo. Já a rigidez se refere à sensação de restrição ou dificuldade para movimentar as juntas (60).

Figura 24: Árvore de decisão do modelo de custo-efetividade.



4.9. Efeitos

Os valores imputados no modelo foram as probabilidades de redução da dor e a probabilidade de ocorrência de evento adverso gastrointestinal. Considerou-se que cada paciente poderia ter um evento adverso ao mês, totalizando 12 episódios de eventos gastrointestinais com necessidade de intervenção médica. As probabilidades de transição estão disponíveis no Quadro 38. O valor da *utility* foi definido com base nos estados de saúde com exacerbações, controladas ou não pelo tratamento, considerando ainda a possibilidade de ocorrência de internação hospitalar (**Quadro 39**).

Quadro 38: Variáveis de transição.

Variável	Taxa por ciclo		Distribuição	Referência
	Média	Desvio padrão / Mediana		
Redução da dor	0,44	0,21	Beta	Revisão sistemática
Diclofenaco tópico (RR)	1,22	1,23	LogNormal	Revisão sistemática
Ibuprofeno oral (RR)*	1,22	1,23	LogNormal	Revisão sistemática
Diclofenaco tópico associado a ibuprofeno oral (RR)**	1,22	1,23	LogNormal	Revisão sistemática
Evento adversos gastrointestinais	0,35	0,27	Beta	Revisão sistemática
Diclofenaco tópico (RR)	0,32	0,27	LogNormal	Revisão sistemática
Ibuprofeno oral (RR)	0,54	0,27	LogNormal	Revisão sistemática
Diclofenaco tópico associado a ibuprofeno oral (RR)*	0,54	0,27	LogNormal	Revisão sistemática

*considerando os dados de ausência de diferença significativa entre AINE tópicos e orais, foi estimada a mesma efetividade do diclofenaco tópico

**foi considerado a mesma efetividade do tratamento de monoterapia do diclofenaco tópico.

Quadro 39: Cálculo de *utility*.

Variável	Utility	Desvio padrão	Distribuição	Referência
Diclofenaco tópico	0,650	0,02	Beta	Castelnuovo <i>et al.</i> , 2008(88)
Ibuprofeno oral	0,663	0,02	Beta	Castelnuovo <i>et al.</i> , 2008(88)
Diclofenaco tópico associado a ibuprofeno oral*	0,663	0,02	Beta	Castelnuovo <i>et al.</i> , 2008(88)

4.10. Limiar de disposição a pagar

Não foi utilizado limiar de disposição a pagar, uma vez que não há definição oficial pelo Ministério da Saúde. A análise de sensibilidade probabilística utilizou diferentes limiares de disposição para apresentar cenários possíveis, os quais não serão considerados para as conclusões deste relatório.

4.11. Análise de sensibilidade

As análises de sensibilidade devem variar sistematicamente o valor de uma variável para avaliar seu impacto nos resultados importantes da análise, como também devem incluir os dados relacionados aos dados clínicos para avaliar o impacto em conjunto com os custos (89, 90).

A análise de sensibilidade permite que os estudos que possuam algum grau de incerteza, controvérsia metodológica ou imprecisão possam comprovar a consistência de seus resultados, visto que os dados são recalculados a partir de alterações de variáveis (efetividade ou custos) (89, 90). Se as alterações das variáveis não provocarem alterações significantes nos resultados, será confirmada a robustez do resultado original. Entretanto, ao haver alterações significantes, deverá ser reduzida a incerteza e/ou melhorar a confiabilidade das variáveis principais (89, 90).

A análise de sensibilidade univariada foi apresentada por meio do Diagrama de Tornado, o qual demonstra o impacto que a variação em cada parâmetro tem no resultado do estudo. Esses diagramas são normalmente organizados de modo que o parâmetro no qual a variação tem o maior impacto no resultado do estudo esteja no topo dele (90).

A análise de sensibilidade probabilística de Monte Carlo foi utilizada para avaliar a incerteza no modelo e a robustez de nossos resultados. Dessa forma, 10.000 simulações foram realizadas para estimar os custos médios e a eficácia, desta forma as distribuições são atribuídas a cada um dos parâmetros do modelo refletindo a evidência disponível para informar as estimativas (90). As variações consideradas e distribuições atribuídas a cada parâmetro foram apresentadas anteriormente, foi utilizada a normalização das probabilidades de efetividade, visando ajustar valores que ultrapassassem 1 na soma das diferentes variáveis. Os dados da sensibilidade probabilística de Monte Carlo foram utilizados para apresentar uma nova análise de custo-efetividade, esta que considerou os dados das 10.000 variações de dados utilizadas.

4.12. Pressupostos do modelo

Considerou-se que os pacientes não seriam submetidos a tratamentos adjuvantes e que as probabilidades de acesso aos tratamentos são iguais. Ademais, não foram consideradas alterações de doses dos medicamentos.

5. RESULTADOS

A análise do modelo que considerou tratamento de pacientes com dor crônica musculoesquelética ou por osteoartrite demonstrou que o tratamento baseado em ibuprofeno oral apresentou menor custo (R\$ 169,21) e maior QALY (0,66), o tratamento baseado em diclofenaco tópico apresentou custo intermediário (R\$ 297,85) e menor QALY (0,65), e o tratamento baseado na associação de diclofenaco tópico e ibuprofeno oral apresentou maior custo (R\$ 423,30) e maior QALY (0,66). A Figura 25 demonstra a relação de custo-efetividade dos tratamentos avaliados. A análise de custo-efetividade demonstrou que comparado ao ibuprofeno oral, a incorporação do diclofenaco tópico apresenta uma relação de custo-efetividade incremental (RCEI) negativo, de R\$ - 9.895,08 por QALY ganho, pois apresenta maior custo e menor efetividade. Por sua vez, o diclofenaco tópico associado ao ibuprofeno oral apresenta maior custo e mesma efetividade.

O **Quadro 40** demonstra o custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental, razão custo-efetividade incremental, razão custo-efetividade e resultado de todos os tratamentos avaliados. A análise do diagrama de tornado para custo demonstrou que o custo do tratamento de diclofenaco tópico, o custo do diclofenaco tópico associado ao ibuprofeno oral e custo do ibuprofeno foram as variáveis que mais impactaram no modelo (

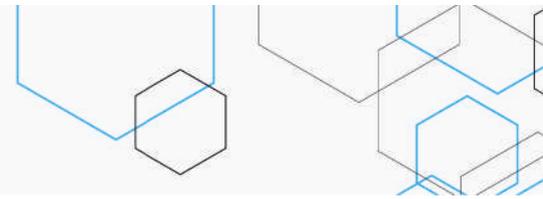
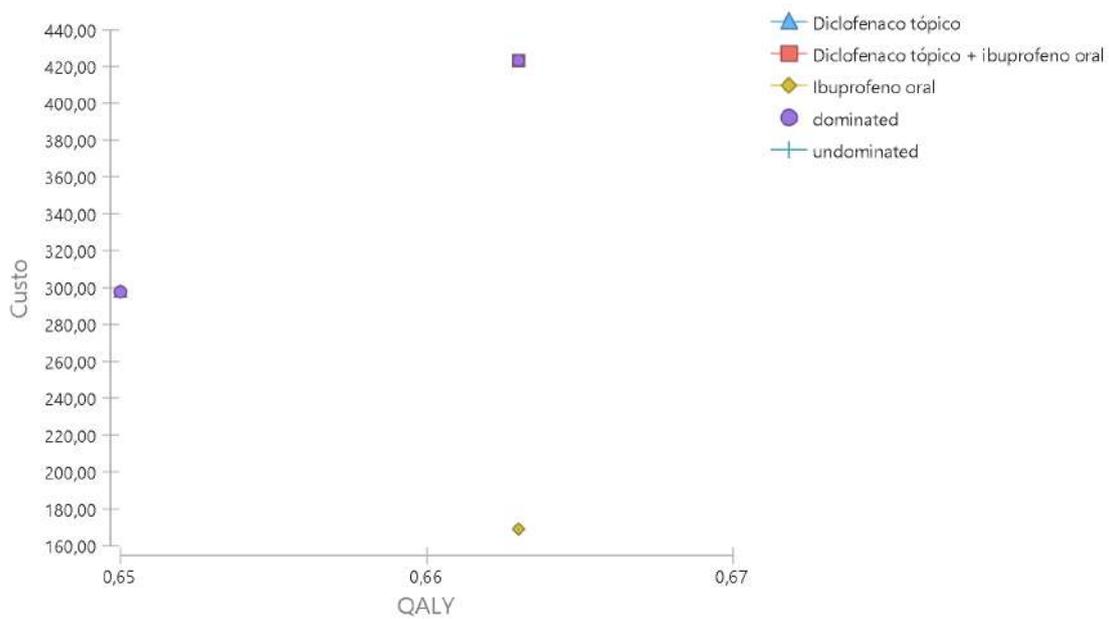


Figura 26 (Erro! Fonte de referência não encontrada.). Ao avaliar a efetividade, os itens que mais impactaram no modelo foram os valores de QALY.

Figura 25: Análise de custo-efetividade – QALY.



Quadro 40: Análise de custo-efetividade – QALY.

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	Razão custo-efetividade incremental	Razão Custo-efetividade	Resultado
Ibuprofeno oral	169,21		0,66			255,22	Não dominado
Diclofenaco tópico	297,85	128,64	0,65	- 0,01	- 9.895,08	485,23	Dominado
Diclofenaco tópico + ibuprofeno oral	423,30	254,08	0,66	0,00	NA	638,46	Dominado

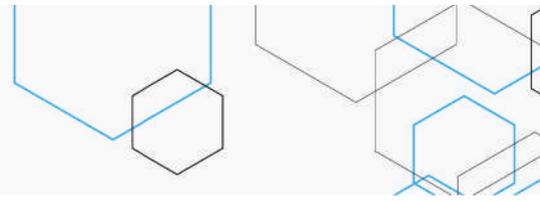
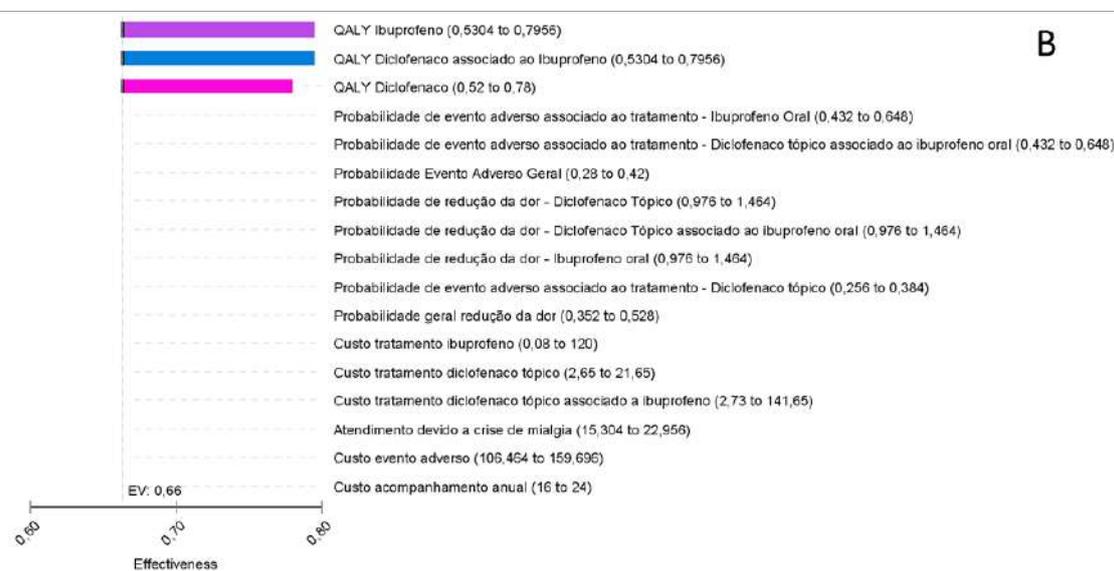
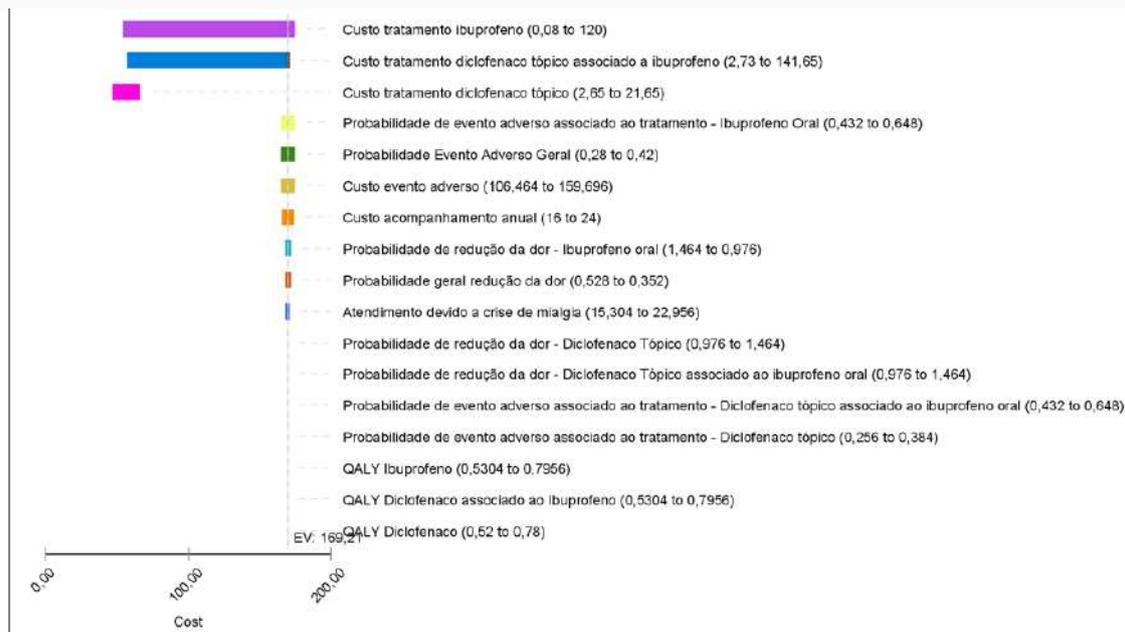


Figura 26: Diagrama de tornado para ICER.

A



5.1. Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística multivariada demonstrou que, após 10.000 alterações das variáveis, o tratamento com diclofenaco tópico foi a melhor terapia de escolha independente do limiar de disposição a pagar (**Figura 27**). As respectivas distribuições de custo-efetividade podem ser observadas na **Figura 28**, a qual apresenta cada uma das 10.000 análises de sensibilidade realizadas no modelo de Monte Carlo. A **Figura 29** demonstra a tendência no aumento dos custos do diclofenaco tópico, assim como do diclofenaco tópico associado ao ibuprofeno oral quando comparado ao ibuprofeno oral.

A análise de sensibilidade determinística demonstrou que o diclofenaco tópico apresentou menor custo (R\$ 1.274,34) e menor efetividade (0,65 QALY) e o ibuprofeno apresentou maior custo (R\$ 9.521,78) e maior efetividade (0,66 QALY), assim o uso do ibuprofeno apresentou um ICER de 628.340,77 por QALY. A

Figura 29 demonstra a distribuição de cada tratamento considerando o seu custo e efetividade considerando a análise determinística.

Figura 27: Curva de aceitabilidade conforme limiar de disposição a pagar – QALY

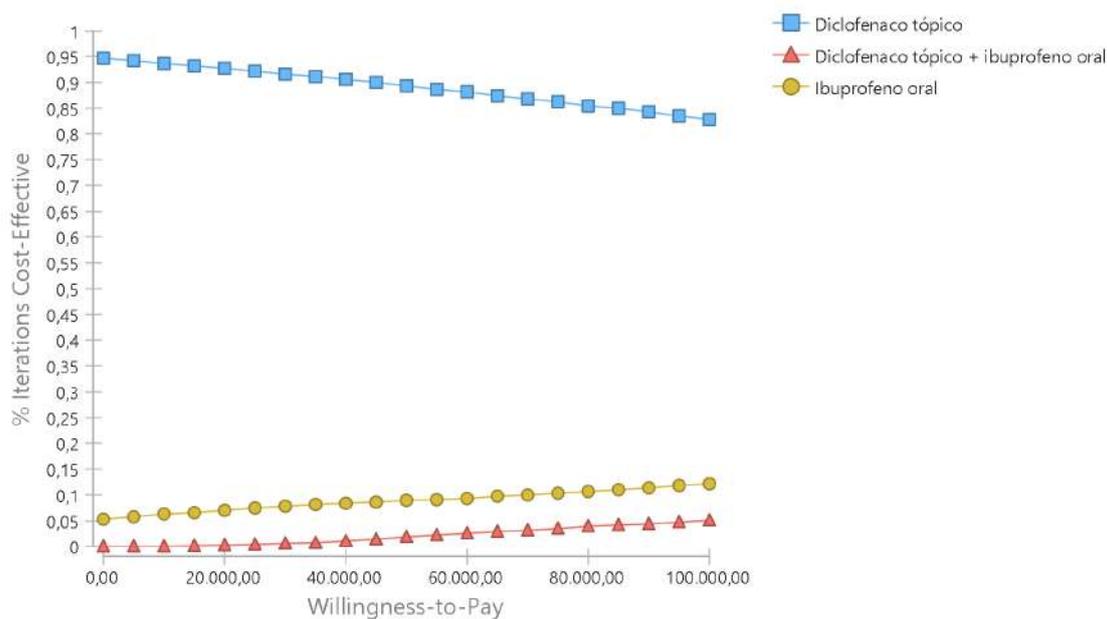


Figura 28: Scatterplot de custo-efetividade – QALY.

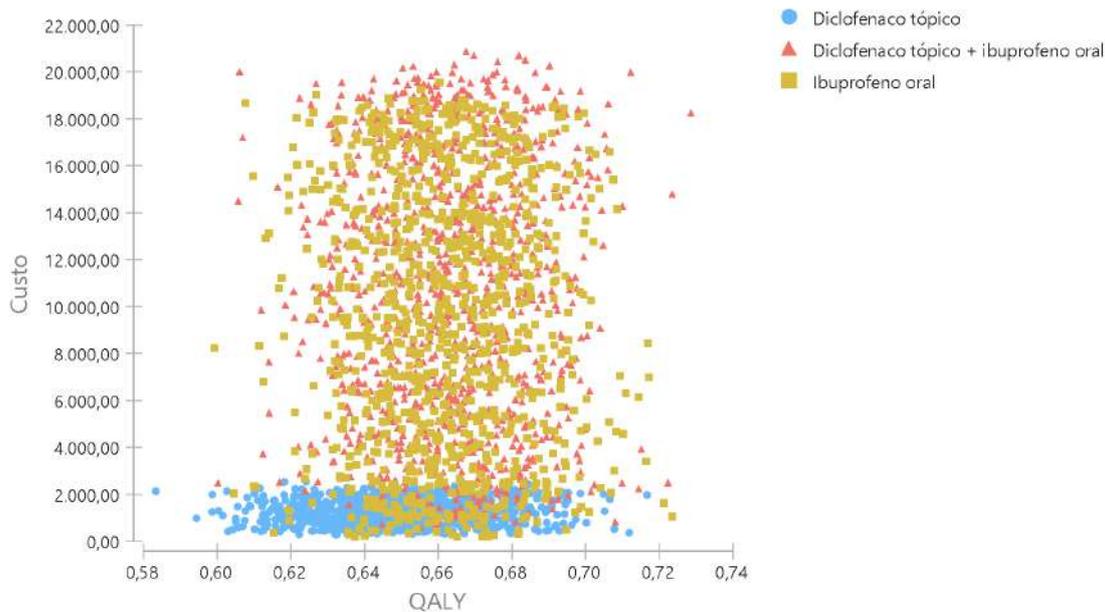
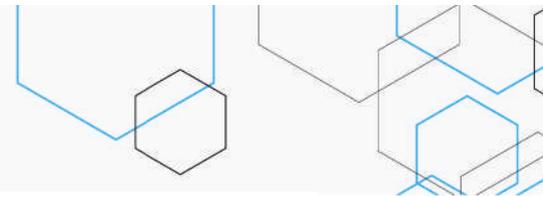
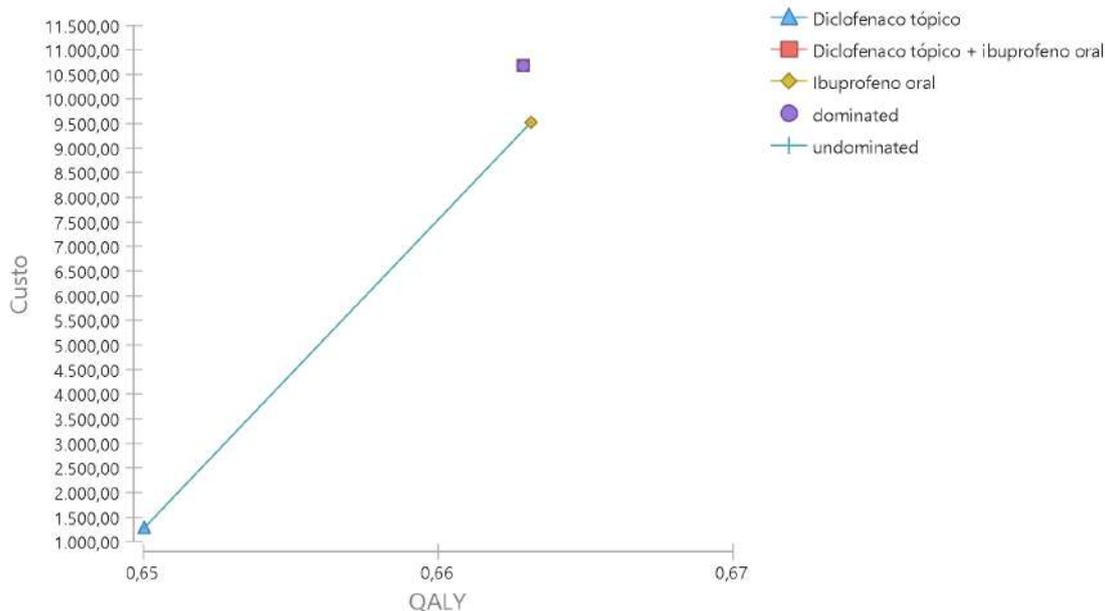


Figura 29: Análise de custo-efetividade após análise de sensibilidade determinística – QALY.



A análise de sensibilidade determinística demonstrou que, ao comparar com o tratamento padrão, a incorporação do diclofenaco tópico apresenta um RCEI negativo e o diclofenaco tópico associado ao ibuprofeno oral apresenta um RCEI de R\$ 730.944,23 por QALY ganho. O Quadro 41 demonstra o custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental, razão custo-efetividade incremental, razão custo-efetividade e resultado de todos os tratamentos avaliados.

Quadro 41: Análise de custo-efetividade após análise de sensibilidade determinística – QALY

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	Razão custo-efetividade incremental	Razão Custo-efetividade	Resultado
Diclofenaco tópico	1.274,34		0,65			1.960,45	Não dominado
Ibuprofeno oral	9.521,78	8.247,44	0,66	0,01	628.340,77	14.358,46	Não dominado
Diclofenaco tópico + ibuprofeno oral	10.678,51	9.404,17	0,66	0,01	730.944,23	16.109,08	Dominado

6. LIMITAÇÕES

A análise de custo-efetividade apresenta limitações. Os dados de eventos adversos e de efetividade do tratamento foram evidências indiretas para o ibuprofeno oral, os quais consideramos semelhantes ao diclofenaco oral, pela ausência de dados diretos. Dessa forma, é possível que estes dados não representem o desfecho real dos tratamentos observados. Espera-se que a análise de sensibilidade possa reduzir essa incerteza associada. Ademais, a análise não considerou a alteração de doses e seu impacto na redução do custo do tratamento. Portanto, é possível que o custo do tratamento esteja sub ou superestimado. Considerou-se somente o componente básico da assistência farmacêutica com o uso de ibuprofeno.

7. CONCLUSÃO

A análise de custo-efetividade demonstrou que a incorporação do diclofenaco tópico, seja em monoterapia, seja em terapia combinada, não promove ganho de QALY e aumenta o custo do tratamento. Na análise de sensibilidade, foi confirmado a ausência de ganho de QALY, mas houve a possibilidade de redução de custo.

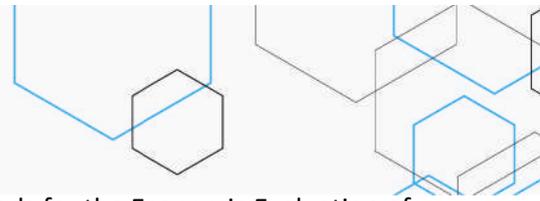
REFERÊNCIAS

1. Castro Sd, Cavalcanti IL, Barrucand L, Pinto CI, Assad AR, Verçosa N. Implementing a chronic pain ambulatory care: preliminary results. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2019;69:227-32.
2. Alonso Monteiro Bezerra M, Hellwig N, da Rocha Castelar Pinheiro G, Souza Lopes C. Prevalence of chronic musculoskeletal conditions and associated factors in Brazilian adults - National Health Survey. *BMC Public Health*. 2018;18(1):287.
3. Teixeira EP, Mussi RFdF, Petroski EL, Munaro HLR, Figueiredo ACMG. Problema crônico de coluna/dor nas costas em população quilombolas de região baiana, nordeste brasileiro. *Fisioterapia e Pesquisa*. 2019;26:85-90.
4. Romero DE, Muzy J, Maia L, Marques AP, Souza Júnior PRBd, Castanheira D. Desigualdades e fatores associados ao tratamento do problema crônico de coluna no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2019;24:4211-26.
5. Desconsi MB, Bartz PT, Fiegenbaum TR, Candotti CT, Vieira A. Tratamento de pacientes com dor lombar crônica inespecífica por fisioterapeutas: um estudo transversal. *Fisioterapia e Pesquisa*. 2019;26:15-21.
6. Zanuto EAC, Fernandes RA, Turi-Lynch BC, Castoldi RC, Morais LCd, Silva PVTd, et al. Chronic low back pain and physical activity among patients within the Brazilian National Health System: a cross-sectional study. *Sao Paulo Medical Journal*. 2020;138:106-11.
7. Dos Reis-Neto ET, Ferraz MB, Kowalski SC, Pinheiro Gda R, Sato EI. Prevalence of musculoskeletal symptoms in the five urban regions of Brazil-the Brazilian COPCORD study (BRAZCO). *Clin Rheumatol*. 2016;35(5):1217-23.
8. Mota PHdS, Lima TAd, Berach FR, Schmitt ACB. Impacto da dor musculoesquelética na incapacidade funcional. *Fisioterapia e Pesquisa*. 2020;27:85-92.
9. Saúde BVe. Anti-Inflamatórios não Esteroides 2020 [Available from: https://decs.bvsalud.org/ths/resource/?id=27938&filter=ths_termall&q=anti%20inflamato%C3%B3rios%20n%C3%A3o%20esteroides].
10. Saúde Md. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Brasília: ; 2019. Available from: <http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf>.
11. Derry S, Conaghan P, Da Silva JA, Wiffen PJ, Moore RA. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):Cd007400.
12. Jorge LL, Feres CC, Teles VEP. Topical preparations for pain relief: Efficacy and patient adherence. *Journal of Pain Research*. 2011;4:11-24.
13. Farmacêutica BIQe. Diclofenaco Dietilamônio Gel 11,6mg/g. *Bulário Eletrônico da Anvisa*2020. p. 10.
14. Carvalho RCd, Maglioni CB, Machado GB, Araújo JEd, Silva JRTd, Silva MLd. Prevalence and characteristics of chronic pain in Brazil: a national internet-based survey study. *BrJP*. 2018;1:331-8.
15. Haeffner R, Kalinke LP, Felli VEA, Mantovani MdF, Consonni D, Sarquis LMM. Absenteísmo por distúrbios musculoesqueléticos em trabalhadores do Brasil: milhares de dias de trabalho perdidos. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2018;21.
16. Passalini TSP, Fuller R. Public social security burden of musculoskeletal diseases in Brasil-Descriptive study. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2018;64:339-45.
17. Barros GAMd, Calonego MAM, Mendes RF, Castro RAM, Faria JFG, Trivellato SA, et al. The use of analgesics and risk of self-medication in an urban population sample: cross-sectional study. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2019;69:529-36.
18. Fine M. Quantifying the impact of NSAID-associated adverse events. *Am J Manag Care*. 2013;19(14 Suppl):s267-72.
19. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews.
20. Underwood M, Ashby D, Carnes D, Castelnuovo E, Cross P, Harding G, et al. Topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people. The TOIB study. *Health Technol Assess*. 2008;12(22):iii-iv, ix-155.
21. Underwood M, Ashby D, Cross P, Hennessy E, Letley L, Martin J, et al. Advice to use topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people: randomised controlled trial and patient preference study. *Bmj*. 2008;336(7636):138-42.
22. Bussin ER, Cairns B, Bovard J, Scott A. Randomised controlled trial evaluating the short-term analgesic effect of topical diclofenac on chronic Achilles tendon pain: a pilot study. *BMJ Open*. 2017;7(4):e015126.

23. Wadsworth LT, Kent JD, Holt RJ. Efficacy and safety of diclofenac sodium 2% topical solution for osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 4 week study. *Current medical research and opinion.* 2016;32(2):241-50.
24. Altman RD, Dreiser RL, Fisher CL, Chase WF, Dreher DS, Zacher J. Diclofenac sodium gel in patients with primary hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol.* 2009;36(9):1991-9.
25. McCleane G. The addition of piroxicam to topically applied glyceryl trinitrate enhances its analgesic effect in musculoskeletal pain: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Pain Clinic.* 2000;12(2):113-6.
26. Conaghan PG, Dickson J, Bolten W, Cevc G, Rother M. A multicentre, randomized, placebo- and active-controlled trial comparing the efficacy and safety of topical ketoprofen in Transfersome gel (IDEA-033) with ketoprofen-free vehicle (TDT 064) and oral celecoxib for knee pain associated with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(7):1303-12.
27. Rother M, Conaghan PG. A randomized, double-blind, phase III trial in moderate osteoarthritis knee pain comparing topical ketoprofen gel with ketoprofen-free gel. *J Rheumatol.* 2013;40(10):1742-8.
28. Niethard FU, Gold MS, Solomon GS, Liu JM, Unkauf M, Albrecht HH, et al. Efficacy of topical diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2005;32(12):2384-92.
29. Barthel HR, Haselwood D, Longley S, 3rd, Gold MS, Altman RD. Randomized controlled trial of diclofenac sodium gel in knee osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;39(3):203-12.
30. Baraf HS, Gold MS, Clark MB, Altman RD. Safety and efficacy of topical diclofenac sodium 1% gel in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Phys Sportsmed.* 2010;38(2):19-28.
31. Bookman AA, Williams KS, Shainhouse JZ. Effect of a topical diclofenac solution for relieving symptoms of primary osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Cmaj.* 2004;171(4):333-8.
32. Roth SH, Shainhouse JZ. Efficacy and safety of a topical diclofenac solution (pennsaid) in the treatment of primary osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Arch Intern Med.* 2004;164(18):2017-23.
33. Baer PA, Thomas LM, Shainhouse Z. Treatment of osteoarthritis of the knee with a topical diclofenac solution: a randomised controlled, 6-week trial [ISRCTN53366886]. *BMC Musculoskelet Disord.* 2005;6:44.
34. Ergün H, Külcü D, Kutlay S, Bodur H, Tulunay FC. Efficacy and safety of topical nimesulide in the treatment of knee osteoarthritis. *J Clin Rheumatol.* 2007;13(5):251-5.
35. Burnham R, Gregg R, Healy P, Steadward R. The effectiveness of topical diclofenac for lateral epicondylitis. *Clin J Sport Med.* 1998;8(2):78-81.
36. Poul J, West J, Buchanan N, Grahame R. Local action transcutaneous flurbiprofen in the treatment of soft tissue rheumatism. *Br J Rheumatol.* 1993;32(11):1000-3.
37. Di Rienzo Businco L, Di Rienzo Businco A, D'Emilia M, Lauriello M, Coen Tirelli G. Topical versus systemic diclofenac in the treatment of temporo-mandibular joint dysfunction symptoms. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2004;24(5):279-83.
38. Gor A, Kothari N, Patel PK. A comparative study of efficacy and safety of oral diclofenac and decreased dose of diclofenac plus topical diclofenac in treatment of knee osteoarthritis. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* 2016;7(5):2083-9.
39. Fan M, Cao S, Tu L, Wei Q, Yuan R, Li X, et al. Efficacy and safety of loxoprofen hydrogel patch versus loxoprofen tablet in patients with ankylosing spondylitis: A 4-week randomized, open-label study. *Biomedical Reports.* 2019;10(6):331-6.
40. Tugwell PS, Wells GA, Shainhouse JZ. Equivalence study of a topical diclofenac solution (pennsaid) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *J Rheumatol.* 2004;31(10):2002-12.
41. Mu R, Bao CD, Chen ZW, Zheng Y, Wang GC, Zhao DB, et al. Efficacy and safety of loxoprofen hydrogel patch versus loxoprofen tablet in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled non-inferiority trial. *Clin Rheumatol.* 2016;35(1):165-73.
42. Simon LS, Grierson LM, Naseer Z, Bookman AA, Zev Shainhouse J. Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis. *Pain.* 2009;143(3):238-45.

43. Yataba I, Otsuka N, Matsushita I, Matsumoto H, Hoshino Y. Efficacy of S-flurbiprofen plaster in knee osteoarthritis treatment: Results from a phase III, randomized, active-controlled, adequate, and well-controlled trial. *Mod Rheumatol*. 2017;27(1):130-6.
44. Ritchie LD. A clinical evaluation of flurbiprofen LAT and piroxicam gel: a multicentre study in general practice. *Clin Rheumatol*. 1996;15(3):243-7.
45. Allegrini A, Nuzzo L, Pavone D, Tavella-Scaringi A, Giangreco D, Bucci M, et al. Efficacy and safety of piroxicam patch versus piroxicam cream in patients with lumbar osteoarthritis. A randomized, placebo-controlled study. *Arzneimittelforschung*. 2009;59(8):403-9.
46. Kilminster SC, Mould GP. Comparison of diclofenac spray and gel on knee joints of patients with osteoarthritic pain. *Clinical Drug Investigation*. 1999;18(5):345-54.
47. Farmacêutica P-I. Omeprazol - Cápsula Dura de Liberação Retardada. *Bulário Eletrônico da Anvisa*2020. p. 9.
48. Rodríguez-Monguió R, Otero MJ, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects. *PharmacoEconomics*. 2003;21(9):623-50.
49. Carnes D, Anwer Y, Underwood M, Harding G, Parsons S. Influences on older people's decision making regarding choice of topical or oral NSAIDs for knee pain: qualitative study. *Bmj*. 2008;336(7636):142-5.
50. Anvisa. Página Inicial da Anvisa 2021 [Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/>].
51. Agency EM. 2021 [Available from: <http://www.ema.europa.eu/en>].
52. Administration UFaD. 2021 [Available from: <http://www.fda.gov/>].
53. Intelectual) IINdP. 2021 [Available from: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/pagina-inicial>].
54. (NICE) NifHaCE. Osteoarthritis: care and management NICE Guidance2014 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177/chapter/1-Recommendations#pharmacological-management>].
55. Zeng C, Wei J, Persson MSM, Sarmanova A, Doherty M, Xie D, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med*. 2018;52(10):642-50.
56. Scotland HI. Management of chronic pain: A national clinical guideline (SIGN 136). In: Network SIG, editor. 2019. p. 77.
57. Service RR. Compounded Topical Diclofenac for the Treatment of Inflammation in Adults: Clinical Effectiveness, CostEffectiveness, and Guidelines - CADTH RAPID RESPONSE REPORT: SUMMARY OF ABSTRACTS. In: CADTH, editor. Ottawa2017. p. 6.
58. appraisal CRRRswc. Pharmacological interventions for chronic pain in pediatric patients: a review of guidelines. In: CADTH, editor. Ottawa2020. p. 19.
59. Ornelas A, Zacharias-Millward N, Menter DG, Davis JS, Lichtenberger L, Hawke D, et al. Beyond COX-1: the effects of aspirin on platelet biology and potential mechanisms of chemoprevention. *Cancer metastasis reviews*. 2017;36(2):289-303.
60. FERNANDES MI. TRADUÇÃO E VALIDAÇÃO DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA ESPECÍFICO PARA OSTEOARTROSE WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) PARA A LÍNGUA PORTUGUESA. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2002.
61. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S240-52.
62. Martinez JEG, Daphine Centola; Marques, Laura Gasbarro. Análise da aplicabilidade de três instrumentos de avaliação de dor em distintas unidades de atendimento: ambulatório, enfermagem e urgência. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2011;51(4):299-308.
63. Bellamy NC, J; Haraoui, B; Buchbinder, R; Hobby, K; Roth, JH; MacDermid, JC;. Dimensionality and clinical importance of pain and disability in hand osteoarthritis: development of the Australian/ Canadian (AUSCAN) Osteoarthritis Hand Index. . *Osteoarthritis and Cartilage*. 2002;10(11):855-62.
64. Mason L, Moore RA, Edwards JE, Derry S, McQuay HJ. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2004;5:28.
65. Kneer W, Rother I, Rother M, Seidel E. A multiple-dose, open-label, safety, compliance, and usage evaluation study of epicutaneously applied Diractin (ketoprofen in Transfersome) in joint/musculoskeletal pain or soft tissue inflammation. *Curr Drug Saf*. 2009;4(1):5-10.

66. Kawai S, Uchida E, Kondo M, Ohno S, Obata J, Nawata Y, et al. Efficacy and safety of ketoprofen patch in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(10):1171-9.
67. Tiso RL, Tong-Ngork S, Fredlund KL. Oral versus topical ibuprofen for chronic knee pain: a prospective randomized pilot study. *Pain Physician*. 2010;13(5):457-67.
68. Ritchie LD. A trial of flurbiprofen LAT and piroxicam gel in the treatment of soft tissue rheumatic disorders. Patient preference and willingness to pay. *Therapeutic Research*. 1996;17(9):127-32.
69. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019;366:l4898.
70. Palmer TP, JL Sutton, AJ Moreno, SG. Contour-enhanced funnel plots for meta-analysis. *The Stata Journal*. 2008;8(2): 242–54.
71. Zwetsloot P-P, Van Der Naald M, Sena ES, Howells DW, IntHout J, De Groot JA, et al. Standardized mean differences cause funnel plot distortion in publication bias assessments. *eLife*. 2017;6:e24260.
72. Sterne JB, MJ Egger, M. Meta-analysis in Stata. In: Egger M, Davey Smith G, Altman D, editors. *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context*. 2nd edition ed. London: BMJ Books; 2001. p. 347–69.
73. Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343:d4002.
74. SAÚDE BMD. Diretrizes metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário/ Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. In: Secretaria de Ciência TeIE-DdCeT, editor. Brasília: Editora MS; 2012. p. 76.
75. Ferreira-Da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d'Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2012;28:1223-38.
76. 86 CNDIdTnSC-Rn. Ampliação de Uso do Naproxeno para Artrite Reumatóide. In: Secretaria de Ciência TeIE-DdGeldTeS, editor. Brasília2014. p. 5.
77. Dellaroza MSG, Pimenta CAdM, Matsuo T. Prevalência e caracterização da dor crônica em idosos não institucionalizados. *Cadernos de Saúde Pública*. 2007;23:1151-60.
78. Sá K, Baptista AF, Matos MA, Lessa I. Prevalência de dor crônica e fatores associados na população de Salvador, Bahia. *Revista de Saúde Pública*. 2009;43:622-30.
79. Vieira ÉBdM, Garcia JBS, Silva AAMd, Araújo RLTM, Jansen RCS, Bertrand ALX. Chronic pain, associated factors, and impact on daily life: are there differences between the sexes? *Cadernos de Saúde Pública*. 2012;28:1459-67.
80. Maia Costa Cabral D, Sawaya Botelho Bracher E, Dylese Prescatan Depintor J, Eluf-Neto J. Chronic pain prevalence and associated factors in a segment of the population of São Paulo City. *J Pain*. 2014;15(11):1081-91.
81. Santos FAAd, Souza JBd, Antes DL, d'Orsi E. Prevalência de dor crônica e sua associação com a situação sociodemográfica e atividade física no lazer em idosos de Florianópolis, Santa Catarina: estudo de base populacional. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2015;18:234-47.
82. Kamaleri Y, Natvig B, Ihlebaek CM, Bruusgaard D. Localized or widespread musculoskeletal pain: does it matter? *Pain*. 2008;138(1):41-6.
83. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TeIEDdCeT. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2. Ed. ed. Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia., editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
84. Silva ENd, Silva MT, Augustovski F, Huserau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2017;26:895-8.
85. Huserau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMJ : British Medical Journal*. 2013;346:f1049.
86. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *British medical bulletin*. 2010;96:5-21.
87. Nita M, Secoli S, Nobre R, Ono-Nita S, Campino C, Santi F, et al. Capítulo 18. Modelos de decisão clínica: da árvore de decisão ao modelo de markov. *Avaliação de tecnologias em saúde: Evidência Clínica, Análise Econômica e Análise de Decisão*: Artmed Editora; 2009.
88. Castelnuovo E, Cross P, Mt-Isa S, Spencer A, Underwood M. Cost-effectiveness of advising the use of topical or oral ibuprofen for knee pain; the TOIB study [ISRCTN: 79353052]. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2008;47(7):1077-81.
89. Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *PharmacoEconomics*. 1998;13(4):397-409.



90. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford: Oxford University Press; 2015.

