

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Nº 646

Julho de 2021

Diclofenaco para o tratamento da dor crônica musculoesquelética

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

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

Haliton Alves de Oliveira Junior

Jessica Yumi Matuoka

Isabella de Figueiredo Zuppo – consultora externa

Mariana Michel Barbosa – consultora externa

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO-GERAL DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA NA SAÚDE (CGITS)

Laís Lessa Neiva Pantuzza

Revisão

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (CMATS)

Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida

Coordenação

Priscila Gebrim Louly – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS

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 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- 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

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

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.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	25
Figura 2: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE PARA OS DESFECHOS DE EFICÁCIA CONDUZIDOS POR VAN WALSEM E COLABORADORES ²²	26
Figura 3: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE PARA OS DESFECHOS DE SEGURANÇA CONDUZIDOS POR VAN WALSEM E COLABORADORES ²²	26
Figura 4: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DO DICLOFENACO DE 150 MG/DIA PARA O DESFECHO DE DOR REALIZADAS POR VAN WALSEM E COLABORADORES (2015) ²²	27
Figura 5: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DO DICLOFENACO DE 100 MG/DIA PARA O DESFECHO DE DOR REALIZADAS POR VAN WALSEM E COLABORADORES (2015) ²²	28
Figura 6: RESULTADOS DAS ANÁLISES DE CENÁRIOS SOBRE A EFICÁCIA RELATIVA DO DICLOFENACO PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR PELA META-ANÁLISE EM REDE CONDUZIDA POR VAN WALSEM ET AL., 2015 ²²	28
Figura 7: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR CONDUZIDA POR BANNURU E COLABORADORES (2015) ²³	29
Figura 8: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA RIGIDEZ ARTICULAR CONDUZIDA POR BANNURU E COLABORADORES (2015) ²³	30
Figura 9: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DO DICLOFENACO DE 150 MG/DIA PARA O DESFECHO DE FUNÇÃO FÍSICA REALIZADAS POR VAN WALSEM E COLABORADORES (2015) ²²	30
Figura 10: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DO DICLOFENACO DE 100 MG/DIA PARA O DESFECHO DE FUNÇÃO FÍSICA REALIZADAS POR VAN WALSEM E COLABORADORES (2015) ²²	31
Figura 11: RESULTADOS DAS ANÁLISES DE CENÁRIOS SOBRE A EFICÁCIA RELATIVA DO DICLOFENACO PARA O DESFECHO DE FUNÇÃO FÍSICA PELA META-ANÁLISE EM REDE CONDUZIDA POR VAN WALSEM ET AL., 2015 ²²	31
Figura 12: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE PARA O DESFECHO DE MELHORA DA FUNÇÃO FÍSICA CONDUZIDA POR BANNURU E COLABORADORES (2015) ²³	32
Figura 13: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DO DICLOFENACO DE 150 MG/DIA PARA O DESFECHO DE AVALIAÇÃO GLOBAL DO PACIENTE REALIZADAS POR VAN WALSEM E COLABORADORES (2015) ²²	33
Figura 14: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DO DICLOFENACO DE 100 MG/DIA PARA O DESFECHO DE AVALIAÇÃO GLOBAL DO PACIENTE REALIZADAS POR VAN WALSEM E COLABORADORES (2015) ²²	33
Figura 15: FOREST PLOT DOS RESULTADOS DE EVENTOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES (NO CENÁRIO DE DOSES COMBINADAS) ²²	34
Figura 16: FOREST PLOT DOS RESULTADOS DE EVENTOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES (NO CENÁRIO DE DOSES COMBINADAS) ²²	35
Figura 17: FOREST PLOT DOS RESULTADOS DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS (NO CENÁRIO DE DOSES COMBINADAS) ²²	35

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Escada Analgésica da OMS: degraus do tratamento da dor nociceptiva e mista ¹⁵ (OMS, 2009).....	16
Quadro 2: ANALGÉSICOS E ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS DISPONÍVEIS NO SUS E RECOMENDADOS PARA TRATAMENTO DA DOR NOCICEPTIVA ⁴	16
Quadro 3: VALOR UNITÁRIO DO DICLOFENACO 50 MG DE ACORDO COM AS BASES PAINEL DE PREÇOS DO MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, DESENVOLVIMENTO E GESTÃO E CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS (CMED).	22
Quadro 4: PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO).	23
Quadro 5: ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NO MEDLINE E EMBASE PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	23
Quadro 6: QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS AVALIADAS PELA FERRAMENTA DE AMSTAR-2.	36
Quadro 7: CUSTO DO TRATAMENTO COM DICLOFENACO E IBUPROFENO PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM DOR CRÔNICA OSTEOARTICULAR (BPS, 2021).	37
Quadro 8: CÁLCULOS DOS CUSTOS ANUAIS POR PACIENTE COM AS POSOLOGIAS MÍNIMAS E MÁXIMAS DOS MEDICAMENTOS.	39
Quadro 9: DADOS UTILIZADOS NA ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO COM DOR CRÔNICA OSTEOARTICULAR ELEGÍVEL AO TRATAMENTO COM AINES.....	40
Quadro 10: ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO COM DOR CRÔNICA OSTEOARTICULAR ELEGÍVEL AO TRATAMENTO COM AINES.....	40
Quadro 11: MARKET SHARE CONSIDERADO NO CENÁRIO 3 DA ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	40
Quadro 12: ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DECORRENTE DA INCORPORAÇÃO DE DICLOFENACO NO SUS.....	41
Quadro 13: ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO COM DOR CRÔNICA OSTEOARTICULAR ELEGÍVEL AO TRATAMENTO COM AINES.....	42
Quadro 14: ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DECORRENTE DA INCORPORAÇÃO DE DICLOFENACO NO SUS.....	43
Quadro 15: Medicamentos potenciais para o tratamento da dor crônica osteoarticular.	47

Quadro 16: RELAÇÃO DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS NA FASE 3 E SEUS MOTIVOS DE EXCLUSÃO.58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: TABELA EVIDENCE TO DECISION (ETD) PARA JULGAMENTO SOBRE A INCORPORAÇÃO DO DICLOFENACO PARA PACIENTES COM DOR CRÔNICA OSTEOARTICULAR.....44

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	10
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	10
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	11
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA	15
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	15
4.2	Tratamento recomendado.....	15
5.	A TECNOLOGIA.....	17
5.1	Farmacodinâmica.....	17
5.2	Ficha técnica	17
5.3	Preço das tecnologias.....	22
6.	MÉTODO.....	22
6.1	Objetivo do relatório.....	22
6.2	Pergunta.....	22
6.3	Estratégia de busca	23
6.4	Risco de viés e a avaliação da qualidade do relato.....	23
6.5	Elegibilidade e triagem	24
6.6	Resultados.....	24
6.7	Avaliação da qualidade	36
7	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	37
7.1	Limitações	38
8	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	39
8.1	Limitações	43
9	DA EVIDÊNCIA À DECISÃO	44
10	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	46
11	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	47
12	IMPLEMENTAÇÃO	49
13	CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	49
14	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	51
15	CONSULTA PÚBLICA	51
15.1	Contribuições Técnico-Científicas	52
15.1.1.	Perfil dos Participantes.....	52

15.1.2 Evidências clínicas, avaliação econômica e análise de impacto orçamentário	52
15.1.3 Contribuição além dos aspectos citados	52
15.2 Contribuições de Experiência e Opinião	53
15.2.1 Perfil dos participantes.....	53
15.2.2 Experiência como paciente	53
15.3 Avaliação global das contribuições	54
16 RECOMENDAÇÃO FINAL	54
17 DECISÃO	54
18 REFERÊNCIAS	56
Material Suplementar 1 – Relação dos estudos excluídos na fase 3.	58
Material Suplementar 2 – Sumarização dos resultados dos estudos incluídos (Summary Of Findings [SOF] do software GRADE PRO).	60
REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS	63

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de incorporação do diclofenaco de sódio/potássio para o tratamento de pacientes com dor crônica de origem musculoesquelética pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Dor Crônica. O relatório foi elaborado pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, por meio da parceria com o Ministério da Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS. O objetivo do presente trabalho é de avaliar a eficácia, segurança e impacto orçamentário do diclofenaco de sódio/potássio, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Diclofenaco de sódio - (VOLTAREN®, DICLAC®, DICLOFENACO SÓDICO, DESINFLEX RETARD®, FENAREN®, BELFAREN®, BIOFENAC®, INFLAMEX®, FURP – DICLOFENACO, DESODIN, FLODIN DUO®, SOMAFLEX AP®, SODIX®, NEOTAREN®, INFLADEX®). **Diclofenaco de potássio** - (CATAFLAM®, DICLOFENACO POTÁSSICO, FENAFLAN®, DICLOFENACO, BIOFENAC®, LFM – DICLOFENACO POTÁSSICO, PROBENXIL®, POLTAX®, NEOTAFLAN®, BENEVRAN®).

Indicação: Tratamento de pacientes com dor crônica de origem musculoesquelética.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em saúde (SCTIE/MS).

Introdução: A dor é definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada com dano tecidual real ou potencial. A dor de predomínio nociceptivo, objeto do presente relatório, ocorre por ativação fisiológica de receptores de dor e está relacionada à lesão de tecidos ósseos, musculares ou ligamentares e geralmente responde bem ao tratamento sintomático com analgésicos ou Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINEs). Dada a complexidade do tratamento da dor crônica musculoesquelética, o presente relatório foi elaborado com o objetivo de compreender a viabilidade do uso de diclofenaco de sódio ou potássio no tratamento dessas condições clínicas, visando sua possível incorporação no SUS.

Pergunta: O diclofenaco de sódio/potássio é seguro, eficaz e custo-efetivo para o tratamento de pacientes com osteoartrite ou artrite reumatoide e dor crônica osteoarticular, comparado ao ibuprofeno e naproxeno?

Evidências científicas: A busca pelas evidências retornou um total de 2.650 referências, das quais duas revisões sistemáticas com meta-análise em rede incluídas (Van Walsem et al., 2015 e Bannuru et al., 2015). Os resultados dessas meta-análises em rede não evidenciaram diferenças estatisticamente significantes entre o diclofenaco, naproxeno e ibuprofeno para os desfechos avaliados de eficácia: redução média da dor mensurada pela escala VAS (Escala Visual Analógica, do inglês *Visual Analogue Scale*) – [em seis semanas: Diferença média (DM) entre o diclofenaco 150 mg/dia e o naproxeno 1.000 mg/dia foi de -3,4 (IC95%: -7,0 a 0,1); DM entre o diclofenaco 150 mg/dia e o ibuprofeno 2.400 mg/dia foi de -3,2 (IC95%: -7,9 a 1,5); DM entre o diclofenaco 100 mg/dia e o naproxeno 1.000 mg/dia foi de 0,4 (IC95%: -4,4 a 5,2); DM entre o diclofenaco 150 mg/dia e o ibuprofeno 2.400 mg/dia foi de 0,7 (IC95%: -5,0 a 6,4); em 12 semanas: DM entre o diclofenaco 150 mg/dia e o naproxeno 1.000 mg/dia foi de -3,3 (IC95%: -8,6 a 1,8); DM entre o diclofenaco 150 mg/dia e o ibuprofeno 2.400 mg/dia foi de -4,5 (IC95%: -11,5 a 2,4); DM entre o diclofenaco 100 mg/dia e o naproxeno 1.000 mg/dia foi de 0,7 (IC95%: -3,8 a 4,9); DM entre o diclofenaco 150 mg/dia e o ibuprofeno 2.400 mg/dia foi de -0,6 (IC95%: -7,1 a 5,6)]; e pela escala WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities*) – [em 12 semanas: DM entre diclofenaco e ibuprofeno foi de 0,07 (IC95% -0,17 a 0,32)]; DM entre diclofenaco e naproxeno foi de 0,13 (IC95% -0,07 a 0,33)]; e redução da rigidez pela escala WOMAC – [em 12 semanas: DM entre diclofenaco e ibuprofeno foi de 0,01 (IC95% -0,20 a 0,22)]; DM entre diclofenaco e naproxeno foi de 0,05 (IC95% -0,14 a 0,24)]; DM entre naproxeno e ibuprofeno foi de 0,04 (IC95% -0,14 a 0,21)]. Os resultados de segurança não demonstraram diferenças estatisticamente significantes

entre o diclofenaco, ibuprofeno e naproxeno para os desfechos de risco de eventos adversos cardiovasculares – [RR entre diclofenaco e naproxeno foi de 0,9 (IC95% 0,4 a 1,9); RR entre diclofenaco e ibuprofeno foi de 1,1 (IC95% 0,7 a 1,9)]; e descontinuação de tratamento devido aos efeitos adversos – [RR entre diclofenaco e naproxeno foi de 1,1 (IC95% 0,9 a 1,4); RR entre diclofenaco e ibuprofeno foi de 0,9 (IC95% 0,7 a 1,2)]. Ambas as revisões sistemáticas apresentaram qualidade metodológica criticamente baixa, enquanto a qualidade da evidência variou de muito baixa a moderada.

Avaliação econômica: Como as evidências demonstraram não haver diferenças estatisticamente significantes entre a efetividade e segurança do ibuprofeno, naproxeno e diclofenaco, foi conduzida uma avaliação econômica do tipo custo-minimização, em um horizonte temporal de 12 meses. A perspectiva adotada foi a do sistema de saúde e os custos assumidos nessa análise foram restritos aos de aquisição dos medicamentos, sendo os preços obtidos pelo menor preço registrado no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) via Banco de Preços em Saúde (BPS), e assumindo a dose média relatada nos Ensaio Clínicos Randomizados (ECR) para os dois medicamentos. Ademais, foram consideradas apenas as apresentações de diclofenaco de 50 mg e ibuprofeno de 600 mg, pensando na comodidade posológica dos pacientes e, conseqüentemente, potencial melhor adesão ao tratamento. Para o naproxeno, por outro lado, foram consideradas as orientações do Protocolo Clínic e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Assim, para uma mesma eficácia, em comparação ao ibuprofeno, o diclofenaco ocasionaria um aumento de custo anual por paciente de R\$ 24,12 e R\$ 9,72, respectivamente para os sais de potássio e sódio. Já na comparação entre diclofenaco e naproxeno, estima-se uma redução de custo anual por paciente de R\$ 111,60 a R\$ 97,20 para os sais de sódio e potássio, respectivamente. Por fim, comparando o ibuprofeno e o naproxeno, estima-se que o uso de naproxeno incorreria em um custo anual por paciente de R\$ 121,32 maior do que no cenário de uso do ibuprofeno.

Avaliação de impacto orçamentário: Os custos assumidos nessa análise foram restritos aos de aquisição do medicamento, sendo obtidos pelo menor preço registrado para compras públicas administrativas no Banco de Preços em Saúde, na base do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais. Para o cálculo do custo anual do tratamento, foram utilizadas as posologias mínima e máxima usualmente relatadas nos estudos e bulas: 100 e 150 mg/dia para a diclofenaco; 1.800 e 2.400 mg/dia para o ibuprofeno. Para o naproxeno, foi considerada a posologia preconizada pelo Protocolo Clínic e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide, de 500 a 1.000 mg/dia. Com relação ao cálculo da população elegível, foram considerados dois possíveis contextos de demanda aferida: A) usuários de ibuprofeno para dores osteoarticulares, utilizando dados da Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde; e B) usuários de naproxeno para dores osteoarticulares, segundo dados do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) de 2019. Foram propostos quatro cenários de utilização dos medicamentos: cenário base: é o cenário atual, em que todos os indivíduos com dores osteoarticulares no âmbito do CEAF são tratados com naproxeno; cenário 1: considera 100% dos indivíduos com dores osteoarticulares em uso de diclofenaco; cenário 2: considera 100% dos indivíduos com dores osteoarticulares um uso de ibuprofeno; cenário 3: considera um *market share* progressivo entre ibuprofeno, diclofenaco e naproxeno ao longo de cinco anos. Para o primeiro contexto, no cenário 1, considerando a substituição total de ibuprofeno por diclofenaco, prevê-se um possível aumento de custos na ordem de R\$ 5,04 milhões

acumulados em cinco anos. Já no cenário 2, considerando que todos os pacientes elegíveis usarão naproxeno, estima-se um custo incremental acumulado em cinco anos de R\$ 42,29 milhões. Por último, no cenário 3, considerando um *market share* progressivo entre as tecnologias, foi estimado um impacto orçamentário de R\$ 8,34 milhões acumulados em cinco anos. Já no segundo contexto, em relação ao cenário base (uso de naproxeno), a incorporação de diclofenaco poderá corresponder a um potencial economia de R\$ 436.647,80, se todos os pacientes no âmbito do CEAF substituírem naproxeno por diclofenaco. No cenário 2, por outro lado, assumindo que todos os pacientes em uso de naproxeno passem a usar ibuprofeno, estima-se uma redução de gastos na ordem de R\$ 495.667,23 acumulados em cinco anos. Por fim, no cenário 3, com uma difusão progressiva do uso das três tecnologias, o impacto orçamentário decorrente da incorporação do diclofenaco equivale a uma economia de R\$ 397.885,13 acumulados em cinco anos.

Experiência internacional: O *National Institute for Health and Care Excellence* recomenda o não uso do ibuprofeno para o tratamento da dor crônica. O *Scottish Medicines Consortium* recomenda o uso do naproxeno para o tratamento de pacientes com artrite reumatoide, osteoartrite, espondilite anquilosante, distúrbios musculoesqueléticos agudos em adultos. O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* recomenda o uso do diclofenaco, naproxeno e ibuprofeno para pacientes em cuidado paliativo com dor intensa, desde que tenham sido consultados por especialistas ou serviço em cuidados paliativos. O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* realizou uma *overview* de RS e concluiu que o ibuprofeno foi superior ao paracetamol no alívio de uma variedade de condições dolorosas crônicas em pacientes pediátricos, entretanto não foram identificadas recomendações sobre o uso de diclofenaco e naproxeno orais para tratamento da dor crônica, nem em pacientes pediátricos, nem em pacientes adultos.

Monitoramento do horizonte tecnológico (MHT): Os medicamentos ampion, tanezumabe, fasinumabe, resiniferatoxina, JTA-004 e TLC-599 foram detectados no MHT para pacientes dor crônica osteoarticular, decorrente de osteoartrite ou artrite reumatoide.

Considerações finais: As evidências provenientes das meta-análises em rede recuperadas na literatura não evidenciaram diferenças estatisticamente significantes entre o diclofenaco, naproxeno e ibuprofeno para os desfechos avaliados de eficácia ou segurança. Assim, os resultados sugerem que a tecnologia em avaliação não é superior às alternativas terapêuticas atualmente disponibilizadas pelo SUS. Entretanto, deve-se considerar que os estudos incluídos apresentaram baixa qualidade metodológica e a certeza global da evidência foi muito baixa. Com relação aos aspectos econômicas, estima-se que o tratamento com diclofenaco custará mais que o tratamento com ibuprofeno e menos que o tratamento com naproxeno. Entretanto, ressalta-se que existem incertezas em relação aos dados estimados de prevalência e de demanda aferida, além de incertezas acerca das posologias dos medicamentos a serem utilizadas e os dados da taxa de difusão.

Recomendação Preliminar da Conitec: Na 97ª Reunião Ordinária da Conitec, em 06 de maio de 2021, o Plenário deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do diclofenaco oral para o tratamento da dor crônica musculoesquelética. A deliberação considerou o fato das tecnologias

avaliadas apresentarem eficácia e perfil de segurança semelhantes aos tratamentos já disponibilizados no SUS, além de resultarem em maior impacto orçamentário quando comparado ao ibuprofeno.

Consulta Pública: A Consulta Pública nº 45 foi realizada entre os dias 27/05/2021 e 15/05/2021. Foram recebidas sete contribuições, sendo três pelo formulário de contribuições técnico-científicas e quatro pelo formulário de contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Dentre as contribuições enviadas, houve um equilíbrio entre as opiniões em relação à recomendação e nem todas trouxeram comentários que as sustentassem. Em geral, os comentários foram contraditórios e versaram sobre a ação anti-inflamatória do diclofenaco e seus eventos adversos. Um comentário também solicitou a incorporação de diclofenaco para o tratamento de Pacientes com *Chikungunya* em fase subaguda e crônica. Não foram apresentadas novas evidências ou propostas de preço para a tecnologia avaliada.

Recomendação final da Conitec: Os membros da Conitec presentes na 99ª reunião ordinária, no dia 01 de julho de 2021, deliberaram por unanimidade pela não incorporação do diclofenaco oral para tratamento de pacientes com dor crônica musculoesquelética. O Plenário considerou que não foram enviadas novas informações que pudessem mudar a recomendação, além da representatividade nesta CP ter sido baixa e com poucas contribuições técnicas. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 641/2021.

Decisão: Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o diclofenaco (uso oral) para o tratamento da dor crônica musculoesquelética, conforme a Portaria nº 45, publicada no Diário Oficial da União nº 137, seção 1, página 76, em 22 de julho de 2021 .

4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A dor é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP, do inglês *International Association for the Study of Pain*) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada com dano tecidual real ou potencial. A dor pode ser aguda ou crônica, e o que as diferencia é a persistência da dor por período igual ou maior a três meses em indivíduos com dor crônica^{1,2}. Atualmente, a dor crônica não é mais considerada apenas um sintoma, e foi classificada na 11ª edição da Classificação Internacional das Doenças como uma condição clínica por si própria².

A dor crônica pode ter diferentes origens, sendo as principais a origem nociceptiva e a neuropática. A dor de origem nociceptiva se refere a condições dolorosas decorrentes de danos ao tecido não-neural que incorrem na ativação de nociceptores; enquanto a dor neuropática é causada por lesões ou doenças que afetam o sistema somatossensorial propriamente dito¹. A dor de predomínio nociceptivo, objeto do presente relatório, ocorre por ativação fisiológica de receptores de dor e está relacionada à lesão de tecidos ósseos, musculares ou ligamentares³ e geralmente responde bem ao tratamento sintomático com analgésicos ou Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINES)⁴.

Dentre as dores nociceptivas, as dores musculoesqueléticas são as mais prevalentes⁵, com estimativas que variam de 26% da população adulta em geral a 39% na população idosa⁶. Diferentes condições dolorosas compõem o grupo de doenças musculoesqueléticas, das quais a artrite reumatoide (AR) e osteoartrite (OA) estão entre as mais frequentes, com ampla contribuição para a carga global das doenças musculoesqueléticas, principalmente por seu caráter incapacitante^{7,8}.

A osteoartrite (OA) é uma doença crônica, caracterizada pela deterioração da cartilagem nas articulações, que resulta na fricção dos ossos e, conseqüentemente, em rigidez, dor e movimento prejudicado. A dor associada à osteoartrite se deve à uma complexa interação de fatores, como dano tecidual localizado, inflamação e o sistema nervoso central e periférico. Como nas outras condições nociceptivas, a dor surge pelo estímulo de nociceptores periféricos, que transmitem os sinais de dor através de diferentes neurotransmissores (glutamato, aspartato, etc.) até o cérebro⁹.

Já a Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória das articulações, de caráter crônico, doloroso e potencialmente incapacitante. A dor na AR é consequência de processos inflamatórios e estruturais nas articulações. Sabe-se que a inflamação sinovial estimula a liberação de prostaglandinas, bradicinina e citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1, IL-6 e TGF- β , causando dor e perda de função⁹.

4.2 Tratamento recomendado

No Brasil, no âmbito do SUS, o tratamento da dor crônica é direcionado, atualmente, pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Dor Crônica⁴. Para o tratamento farmacológico da dor nociceptiva, o PCDT recomenda seguir a proposta da Organização Mundial da Saúde (OMS) de escalonamento dos tratamentos, que inclui analgésicos,

anti-inflamatórios, fármacos adjuvantes e opioides (fracos e fortes) (Quadros 01 e 02). A proposta da OMS, entretanto, é voltada para o tratamento da dor no câncer, e há discussões de que não seriam adequadas para dores articulares¹⁰. Especificamente para a AR, o PCDT da artrite reumatoide recomenda na classe dos AINE, além do ibuprofeno, o naproxeno¹¹. De uma forma geral, as recomendações internacionais para tratamento medicamentoso da AR e a OA abrangem majoritariamente o uso de analgésicos e AINE¹²⁻¹⁴.

QUADRO 1: ESCADA ANALGÉSICA DA OMS: DEGRAUS DO TRATAMENTO DA DOR NOCICEPTIVA E MISTA¹⁵ (OMS, 2009).

Degrau	Apresentação
1	Analgésicos e anti-inflamatórios + fármacos adjuvantes
2	Analgésicos e anti-inflamatórios + fármacos adjuvantes* + opioides fracos
3	Analgésicos e anti-inflamatórios + fármacos adjuvantes* + opioides fortes

*Fármacos destinados ao tratamento das comorbidades (antidepressivos ou relaxantes musculares).

QUADRO 2: ANALGÉSICOS E ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS DISPONÍVEIS NO SUS E RECOMENDADOS PARA TRATAMENTO DA DOR NOCICEPTIVA⁴.

Medicamento	Apresentação	Posologia
Dipirona	comprimido de 500 mg; solução oral de 500 mg/mL	Adultos: 500 mg a cada 6 horas até 1.000 mg a cada 8 horas
Paracetamol	comprimido de 500 mg; solução oral de 200 mg/mL	Adultos: 500 - 1.000 mg a cada 6 horas (dose máxima de 4.000 mg/dia)
Ibuprofeno	comprimidos de 200 e 300 mg; solução oral de 50 mg/mL	Adultos: 200 - 400 mg a cada 5-6 horas (dose máxima 2.400 mg/dia)
Codeína	solução oral de 3 mg/mL; ampola de 30 mg/mL; comprimidos de 30 e 60 mg	Adultos: 30 a 60 mg de 4/4 horas (dose máxima de 3.600 mg/dia) Idosos: dose inicial de 15 mg de 4/4 horas (dose máxima de 3.600 mg/dia)
Morfina	ampolas de 10 mg/mL; solução oral 10 mg/mL; comprimidos de 10 e 30 mg; cápsulas de liberação controlada de 60, 60 e 100 mg	Adultos: dose inicial de 10 mg de 4/4 horas Idosos: dose inicial de 5 mg de 4/4 horas
Metadona	comprimidos de 5 e 10 mg; ampola de 10 mg/mL	Adultos: 2,5 a 10 mg de 6/6 ou 12/12 horas (dose máxima diária de 40 mg).

Com relação ao tratamento não medicamentoso, o PCDT da dor crônica sugere que a prática regular de exercícios físicos, massagens, reabilitação, calor local e terapia cognitivo comportamental podem beneficiar pacientes com dor nociceptiva⁴. Além dessas abordagens terapêuticas, instituições internacionais pontuam^{12,13}, ainda, o possível benefício da perda de peso, eletroterapia, fisioterapia e terapia ocupacional no manejo das dores osteoarticulares.

5. A TECNOLOGIA

5.1 Farmacodinâmica

O diclofenaco sódico é um composto não-esteróide, inibidor da cicloxigenase e conseqüentemente da biossíntese das prostaglandinas. Além disso, o diclofenaco parece reduzir as concentrações intracelulares de araquidonato livre dos leucócitos. Dessa forma, possui atividades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias. O diclofenaco é completamente absorvido após administração oral, com picos de concentrações plasmáticas após 2-3 horas¹⁶.

5.2 Ficha técnica

5.2.1 Diclofenaco de sódio

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Diclofenaco de sódio
Nome comercial de referência	VOLTAREN® (há genéricos disponíveis)
Apresentação	Comprimido de 50 mg
Detentor do registro	Novartis Biociências S.A.
Fabricante	Novartis Biociências S.A.
Indicação aprovada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária	Formas degenerativas e inflamatórias de reumatismo: artrite reumatoide; artrite reumatoide juvenil; espondilite anquilosante; osteoartrite e espondilartrite; síndromes dolorosas da coluna vertebral; reumatismo não articular; crises agudas de gota; inflamações pós-traumáticas e pós-operatórias dolorosas e edema, como por exemplo, após cirurgia dentária ou ortopédica; condições inflamatórias e/ou dolorosas em ginecologia, como por exemplo, dismenorria primária ou anexite; como auxiliar no tratamento de processos infecciosos acompanhados de dor e inflamação de ouvido, nariz ou garganta, como por exemplo, faringoamigdalites, otites ¹⁷ .
Indicação proposta	Tratamento da dor crônica musculoesquelética.
Posologia e Forma de Administração	A dose inicial diária recomendada é de 100 mg a 150 mg. Para casos mais leves, assim como para terapia de longo prazo, 75 a 100 mg por dia são, geralmente, suficientes. A dose total diária deve ser dividida em duas a três doses. O tratamento deve iniciar-se aos primeiros sintomas e, dependendo da sintomatologia, continuar por alguns dias ¹⁷ .

Informação sobre proteções patentárias da tecnologia no Brasil registrada no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI): No Brasil, o diclofenaco não está sob proteção patentária.

Contraindicações: - Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer outro componente da formulação; úlcera gástrica ou intestinal ativa, sangramento ou perfuração; no último trimestre de gravidez; insuficiência hepática; insuficiência renal; insuficiência cardíaca grave; como outros agentes anti-inflamatórios não esteróides (AINE); contraindicado para pacientes nos quais o uso de ácido acetilsalicílico ou outros AINEs pode provocar asma, angioedema, urticária ou rinite aguda (isto é, reatividade cruzada induzida por AINE)¹⁷.

Precauções e advertências: Recomenda-se precaução por patologias associadas, especialmente em pacientes idosos debilitados ou naqueles com baixo peso corporal. Devido a sua dosagem, diclofenaco não é indicado para crianças e adolescentes. O diclofenaco não é indicado para crianças abaixo de 14 anos, com exceção de casos de artrite juvenil crônica. No 1º e 2º trimestres este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez C, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. No 3º trimestre este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez D, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Assim como outros AINEs, pequenas quantidades de diclofenaco passam para o leite materno. Desta forma, diclofenaco não deve ser administrado durante a amamentação para evitar efeitos indesejáveis na criança. Assim como outros AINEs, o uso de diclofenaco pode prejudicar a fertilidade feminina e, por isto, deve ser evitado por mulheres que estão tentando engravidar. Para mulheres que tenham dificuldade de engravidar ou cuja fertilidade está sob investigação, a descontinuação de diclofenaco deve ser considerada¹⁷.

Eventos adversos: As reações adversas estão descritas pelo Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA, do inglês *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) de classe de órgão e frequência de ocorrência¹⁷.

- **Sangue e distúrbios do sistema linfático:** Muito rara: trombocitopenia, leucopenia, anemia (incluindo hemolítica e aplástica) e agranulocitose.

- **Distúrbios do sistema imunológico:** Rara: reações de hipersensibilidade, anafiláticas e anafilactoides (incluindo hipotensão e choque). Muito rara: angioedema (incluindo edema facial).

- **Distúrbios psiquiátricos:** Muito rara: desorientação, depressão, insônia, pesadelos, irritabilidade, distúrbios psicóticos.

- **Distúrbios do sistema nervoso:** Comum: cefaleia, tontura. Rara: sonolência. Muito rara: parestesia, distúrbios da memória, convulsões, ansiedade, tremores, meningite asséptica, disgeusia, acidente cerebrovascular.

- **Distúrbios oculares:** Muito rara: deficiência visual, visão borrada, diplopia.

- **Distúrbios do labirinto e do ouvido:** Comum: vertigem. Muito rara: zumbido, deficiência auditiva.

- **Distúrbios cardíacos:** Incomum: infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, palpitação, dores no peito. Frequência desconhecida: Síndrome de Kounis.

- **Distúrbios vasculares:** Muito rara: hipertensão, vasculite.

- **Distúrbios mediastinal, torácico e respiratório:** Rara: asma (incluindo dispneia). Muito rara: pneumonite.

- **Distúrbios do trato gastrointestinal:** Comum: náusea, vômito, diarreia, dispepsia, cólicas abdominais, flatulência, diminuição do apetite. Rara: gastrites, sangramento gastrointestinal, hematêmese, diarreia sanguinolenta, úlcera gastrointestinal (com ou sem sangramento, estenose gastrointestinal ou perfuração, podendo conduzir a peritonite). Muito rara: colites (incluindo colite hemorrágica, colite isquêmica e exacerbação da colite ulcerativa ou doença de Crohn), constipação, estomatite, glossite, distúrbios esofágicos, doença intestinal diafragmática, pancreatite.

- **Distúrbios hepatobiliares:** Comum: elevação das transaminases. Rara: hepatite, icterícia, distúrbios hepáticos. Muito rara: hepatite fulminante, necrose hepática, insuficiência hepática.

- **Pele e distúrbios dos tecidos subcutâneos:** Comum: rash. Rara: urticária. Muito rara: dermatite bolhosa, eczema, eritema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (necrólise epidérmica tóxica), dermatite esfoliativa, alopecia, reação de fotossensibilidade, púrpura, púrpura de Henoch-Schoenlein e prurido.

- **Distúrbios urinários e renais:** Muito rara: lesão renal aguda (insuficiência renal aguda), hematúria, proteinúria, síndrome nefrótica, nefrite tubulointersticial, necrose papilar renal.

- **Distúrbios gerais e no local da administração:** Rara: edema.

Patente: Esse medicamento não se encontra sob patente (genéricos disponíveis).

5.2.2 Diclofenaco de potássio

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Diclofenaco de potássio
Nome comercial	CATAFLAM® (há genéricos disponíveis)
Apresentação	Comprimido de 50 mg
Detentor do registro	Novartis Biociências S.A.
Fabricante	Novartis Biociências S.A.
Indicação aprovada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária	Tratamento de curto prazo das seguintes condições agudas: dor e inflamação no pós-operatório como, por exemplo, após cirurgias ortopédicas ou odontológicas; estados dolorosos inflamatórios pós-traumáticos como, por exemplo, os causados por entorses; agudização do quadro de osteoartrite; crise aguda de gota; reumatismo não articular, na fase aguda; síndromes dolorosas da coluna vertebral; condições dolorosas e, ou inflamatórias em ginecologia como, por exemplo, dismenorreia primária ou inflamação dos anexos uterinos; como adjuvante no tratamento de processos

	infecciosos graves acompanhados de dor e inflamação em ouvido, nariz ou garganta, respeitando os princípios terapêuticos gerais de que a doença básica deve ser adequadamente tratada. Febre isolada não é uma indicação ¹⁸ .
Indicação proposta	Tratamento da dor crônica musculoesquelética.
Posologia e Forma de Administração	A dose inicial diária recomendada para adultos é de dois a três comprimidos de diclofenaco potássico. Em casos mais leves, dois comprimidos são, em geral, suficientes. A dose diária prescrita deve ser fracionada em duas a três doses separadas. No tratamento da dismenorreia primária, a dose diária, que deve ser individualmente adaptada, é geralmente de um a três comprimidos por dia. Inicialmente devem ser um a dois comprimidos por dia e, se necessário, estas doses devem ser elevadas no decorrer de vários ciclos menstruais até o máximo de quatro comprimidos por dia. O tratamento deve iniciar-se aos primeiros sintomas e, dependendo da sintomatologia, continuar por alguns dias. Devido à sua concentração, diclofenaco potássico, não é recomendado para crianças e adolescentes abaixo de 14 anos de idade. Para adolescentes com 14 anos ou mais, a dose diária de dois comprimidos é, geralmente, suficiente. A dose total diária prescrita deve ser fracionada em duas a três doses separadas. A dose diária máxima de 150 mg não deve ser excedida. Em geral, não é necessário ajuste da dose inicial para idosos. Entretanto, precaução é indicada por patologias associadas, especialmente para pacientes idosos debilitados ou aqueles com baixo peso corporal ¹⁸ .

Informação sobre proteções patentárias da tecnologia no Brasil registrada no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI): No Brasil, o diclofenaco não está sob proteção patentária².

Contraindicações: Este medicamento é contraindicado para: hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer outro componente da formulação; úlcera gástrica ou intestinal ativa, sangramento ou perfuração; no último trimestre de gravidez; insuficiência hepática; insuficiência renal; insuficiência cardíaca grave; como outros agentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), também é contraindicado para pacientes nos quais o uso de ácido acetilsalicílico ou outros AINEs pode precipitar asma, angioedema, urticária ou rinite aguda (isto é, reatividade cruzada induzida por AINE)¹⁸.

Precauções e advertências: Recomenda-se precaução por patologias associadas, especialmente em pacientes idosos debilitados ou naqueles com baixo peso corporal. O diclofenaco não é indicado para crianças abaixo de 14 anos, com exceção de casos de artrite juvenil crônica. Para este caso de artrite juvenil crônica, somente estão disponíveis, para crianças a partir de um ano de idade, diclofenaco potássico suspensão oral e gotas. No 1º e 2º trimestres este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez C, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. No 3º trimestre este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez D, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Assim como outros AINEs, pequenas quantidades de diclofenaco passam para o leite materno. Desta forma, diclofenaco potássico não deve ser administrado durante a amamentação para evitar efeitos indesejáveis no recém-nascido. Assim como outros AINEs, o uso de diclofenaco potássico pode prejudicar a fertilidade feminina e, por isto, deve ser evitado por mulheres que estão

² Página Inicial do INPI - Instituto Nacional de Propriedade Intelectual [Internet]. <https://www.gov.br/instituto-nacional-da-propriedade-industrial>. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/pagina-inicial>.

tentando engravidar. Para mulheres que tenham dificuldade de engravidar ou cuja fertilidade está sob investigação, a descontinuação de diclofenaco potássico deve ser considerada¹⁸.

Eventos adversos: As reações adversas estão descritas pelo sistema MedDRA de classe de órgão e frequência de ocorrência¹⁸.

- **Sangue e distúrbios do sistema linfático:** Muito rara: trombocitopenia, leucopenia, anemia (incluindo hemolítica e aplástica) e agranulocitose.

- **Distúrbios do sistema imunológico:** Rara: reações de hipersensibilidade, anafiláticas e anafilactoides (incluindo hipotensão e choque). Muito rara: angioedema o (incluindo edema facial).

- **Distúrbios psiquiátricos:** Muito rara: desorientação, depressão, insônia, pesadelos, irritabilidade, distúrbios psicóticos.

- **Distúrbios do sistema nervoso:** Comum: cefaleia, tontura. Rara: sonolência. Muito rara: parestesia, distúrbios da memória, convulsões, ansiedade, tremores, meningite asséptica, disgeusia, acidente cerebrovascular.

- **Distúrbios oculares:** Muito rara: comprometimento da visão, visão borrada, diplopia.

- **Distúrbios do labirinto e do ouvido:** Comum: vertigem. Muito rara: zumbido, deficiência auditiva.

- **Distúrbios cardíacos: Incomum:** infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, palpitação, dores no peito. Frequência desconhecida: síndrome de Kounis.

- **Distúrbios vasculares:** Muito rara: hipertensão, vasculite.

- **Distúrbios mediastinal, torácico e respiratório:** Rara: asma (incluindo dispneia). Muito rara: pneumonite.

- **Distúrbios do trato gastrointestinal:** Comum: epigastria, náusea, vômito, diarreia, dispepsia, cólicas abdominais, flatulência, diminuição do apetite e irritação local. Rara: gastrites, sangramento gastrointestinal, hematêmese, diarreia sanguinolenta, melena, úlcera gastrointestinal (com ou sem sangramento, estenose gastrointestinal ou perfuração, podendo conduzir a peritonite). Muito rara: colite (incluindo colite hemorrágica, colite isquêmica e exacerbação da colite ulcerativa ou doença de Crohn), constipação, estomatite aftosa, glossite, distúrbios esofágicos, doença intestinal diafragmática, pancreatite.

- **Distúrbios hepatobiliares:** Comum: elevação das transaminases. Rara: hepatite, icterícia, distúrbios hepáticos. Muito rara: hepatite fulminante, necrose hepática, insuficiência hepática.

- **Pele e distúrbios dos tecidos subcutâneos:** Comum: rash. Rara: urticária. Muito rara: dermatite bolhosa, eczema, eritema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (necrólise epidérmica tóxica), dermatite esfoliativa, alopecia, reação de fotossensibilidade, púrpura, púrpura de HenochSchoenlein' e prurido.

- **Distúrbios urinários e renais:** Muito rara: lesão renal aguda (insuficiência renal aguda), hematúria, proteinúria, síndrome nefrótica, nefrite tubulointersticial, necrose papilar renal.

- **Distúrbios gerais e no local da administração:** Rara: edema.

Patente: Esse medicamento não encontrasse sob patente.

5.3 Preço das tecnologias

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados os valores fornecidos na tabela CMED de 2021 dos diferentes fabricantes do diclofenaco.

Quadro 3: VALOR UNITÁRIO DO DICLOFENACO 50 MG DE ACORDO COM AS BASES PAINEL DE PREÇOS DO MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, DESENVOLVIMENTO E GESTÃO E CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS (CMED).

APRESENTAÇÃO	Preço unitário na base SIASG (compras públicas) *	Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) **
Diclofenaco de sódio 50 mg comprimido	R\$ 0,0300	R\$ 0,2065
Diclofenaco de potássio 50 mg comprimido	R\$ 0,0500	R\$ 0,2630

*Preços mínimos registrados para compras públicas administrativas, obtidos Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais via banco de preços em saúde, no período entre 11/09/2019 a 11/03/2021. ** Menores Preços Máximos de Venda ao Governo, aprovados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (ICMS 0%, de acordo com o Convênio ICMS 13, de 23 de fevereiro de 2017), na tabela atualizada em 01/02/2021.

6. MÉTODO

6.1 Objetivo do relatório

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do diclofenaco para tratamento de pacientes com dor crônica, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.2 Pergunta

Foi construída a seguinte **pergunta de pesquisa:** o uso de diclofenaco é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes com dor crônica osteoarticular, em comparação ao ibuprofeno e naproxeno? A pergunta de

pesquisa foi estabelecida de acordo com o acrônimo PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes* [desfecho]), cuja estruturação encontra-se no **Quadro 4**.

QUADRO 4: PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO).

População	Pacientes com dor crônica (persistente ou recorrente com duração superior a três meses) osteoarticular
Intervenção (tecnologia)	Diclofenaco comprimido (oral) de liberação imediata
Comparação	Ibuprofeno e naproxeno comprimido (oral) de liberação imediata
Desfechos (Outcomes)	Desfechos primários: Redução da dor, descontinuação devido a eventos adversos. Desfechos secundários: rigidez, função física, avaliação global, frequência de eventos adversos.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com meta-análise em rede que comparem pelo menos diclofenaco, ibuprofeno e naproxeno.

6.3 Estratégia de busca

Uma estratégia de busca foi construída para avaliar a eficácia e a segurança do diclofenaco para o tratamento de pacientes com dor crônica relacionada a osteoartrite e artrite reumatoide. Devido ao grande número de evidências, os critérios de elegibilidade foram restritos a revisões sistemáticas com meta-análise em rede, devido à vasta evidência advinda de revisões sistemáticas (RS) e, também, para garantir que o diclofenaco fosse comparado, pelos mesmos métodos, ao ibuprofeno e ao naproxeno, AINEs esses já incorporados ao SUS.

QUADRO 5: ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NO MEDLINE E EMBASE PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Base	Estratégia	Artigos recuperados
Pubmed via Medline	((("Chronic Pain"[Mesh] OR Chronic Pain OR "Osteoarthritis"[Mesh] OR Osteoarthritis))) AND ((("Diclofenac"[Mesh] OR diclofenac OR Diclophenac))) 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]))) OR (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]))	857
Embase	((('diclofenac'/exp OR 'diclofenac') AND [embase]/lim) AND (('chronic pain'/exp OR 'chronic pain' OR 'chronic pain syndrome'/exp OR 'chronic pain syndrome' OR (('chronic pain'/exp OR 'chronic pain') AND ('musculoskeletal system'/exp OR 'musculoskeletal system')) OR 'osteoarthritis' OR 'osteoarthritis'/exp OR Osteoarthritis) AND [embase]/lim) AND (('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) OR ('systematic review* (topic)':de,ti,ab,kw OR 'systematic review*':de,ti,ab,kw OR 'network meta-analys*':de,ti,ab,kw OR 'meta analys*':de,ti,ab,kw OR 'meta analys* (topic)':de,ti,ab,kw))	1.793

6.4 Risco de viés e a avaliação da qualidade do relato

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam

comprometidos eram explicitados. Caso estivessem presentes, ECR seriam avaliados pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool* – ROB¹⁹ e RS por meio da ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* - AMSTAR 2²⁰. Sabe-se que o AMSTAR-2 não é adequado para avaliar a qualidade metodológica de RS com *Network meta-analysis* (META-ANÁLISE EM REDE), mas mantivemos, pois consideramos importante avaliar a parte de revisão sistemática seguindo seus critérios.

A qualidade da evidência para os desfechos meta-analisados (meta-análise indireta) foi avaliada por meio do método GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Não aplicamos o método de avaliação de risco de viés de meta-análise em rede *Confidence in Network Meta Analysis* (CINeMA), pois os dados necessários à aplicação desse critério não estavam disponíveis nas revisões avaliadas.

6.5 Elegibilidade e triagem

Como critério de inclusão, foram restritos estudos do tipo revisões sistemáticas (RS) de Ensaio Clínico Randomizado (ECR) com meta-análises de comparações indiretas que avaliassem o diclofenaco em monoterapia. Foram considerados como desfechos primários de eficácia a redução da dor e qualidade de vida. Já para os desfechos de segurança foram extraídos os principais eventos adversos relatados nos estudos e a descontinuação de tratamento devido aos mesmos. Todas as fases da revisão sistemática foram conduzidas por dois revisores independentes. O processo de seleção foi realizado utilizando o *Rayyan*, um aplicativo da *Web* desenvolvido para estas etapas da revisão sistemática (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão).

6.6 Resultados

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio da estratégia de busca nas bases Medline via Pubmed e Embase (Quadro 5), foi recuperado um total de 2.650 referências (857 no Medline, 1.793 no Embase), das quais 522 foram excluídas por estarem duplicadas. Foram excluídos estudos que avaliassem o diclofenaco comprimido de liberação modificada ou que o comparador fosse de liberação modificada, uma vez que está disponível no SUS apenas as formas farmacêuticas de liberação convencional²¹. Um total de 2.128 referências foram triadas por meio da leitura de títulos e resumos, das quais 61 referências tiveram seus textos avaliados para confirmação da elegibilidade, por meio de uma análise mais minuciosa. Desses, 59 estudos foram excluídos por não atenderem a pelo menos um dos critérios de inclusão. As justificativas detalhadas para exclusão dos estudos após leitura completa podem ser vistas no **Material Suplementar 1**. Duas RS com meta-análise em rede foram incluídas (Figura 1).

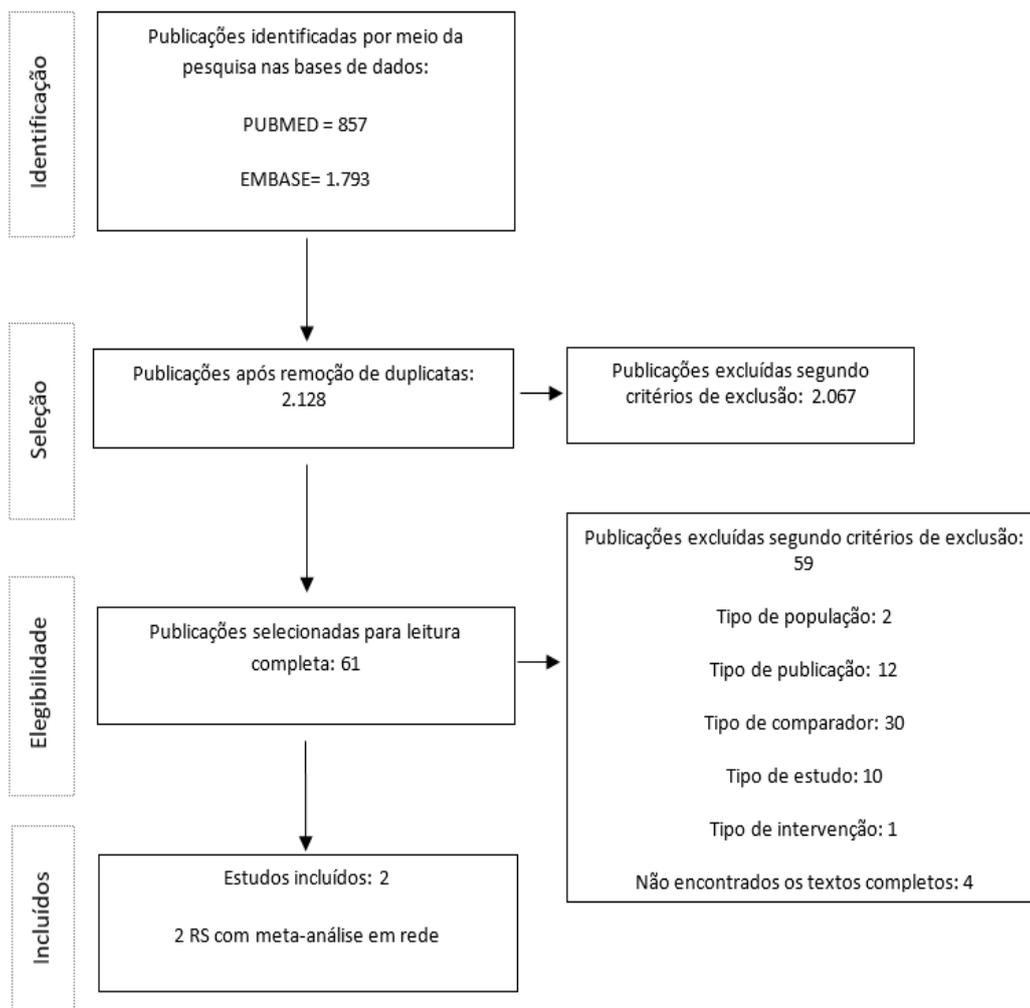


Figura 1: FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS.

Legenda: RS: Revisão Sistemática

7.2.1 Descrição dos Estudos

Van Walsem et al., 2015²² conduziram uma RS com meta-análise em rede para comparar a eficácia e segurança do diclofenaco 75 a 200 mg/dia, ibuprofeno 1.200 a 2.400 mg/dia, naproxeno 500 a 1.500 mg/dia, celecoxibe 100 a 800 mg/dia e etoricoxibe 30 a 90 mg/dia para o tratamento da dor em pacientes adultos com OA e AR. Um total de 180 artigos (146.524 pacientes) comparando uma das intervenções com placebo ou acetaminofeno foi incluído, sendo que 26 apresentavam resultados apenas de segurança. A maioria dos estudos incluídos eram ECR, com predomínio de participantes do sexo feminino e com tempo de duração da doença de um a 21 anos. Os desfechos avaliados foram: alívio da dor, função física, avaliação global do paciente, frequência de eventos adversos e descontinuação devido a eventos adversos. Foram conduzidas meta-análises em rede bayesianas para os desfechos de eficácia e segurança (Figura 2 e 3). Para as meta-análises em rede dos desfechos de eficácia, criou-se diferentes cenários com o objetivo de testar a validade dos resultados, dessa forma, em um dos cenários realizou-se a combinação de todas as doses de cada intervenção, e em um outro cenário considerou-se a combinação de diferentes ferramentas de avaliação de resultados (escalas VAS – Escala

Analógica Visual, do inglês *Visual Analogue Scale*, e Likert) para um mesmo desfecho. Os autores incluíram duas comparações diretas entre diclofenaco e naproxeno, duas entre diclofenaco e ibuprofeno e duas entre ibuprofeno e naproxeno. Contudo, esses estudos não estão disponíveis em versão digital por serem antigos, assim, adotou-se as estimativas da meta-análise em rede.

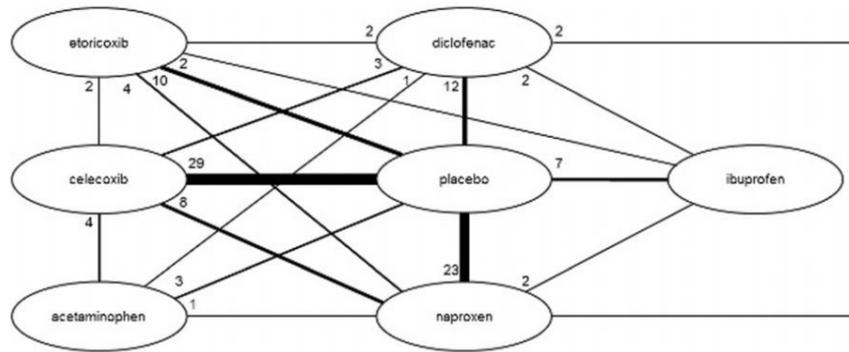


FIGURA 2: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE PARA OS DESFECHOS DE EFICÁCIA CONDUZIDOS POR VAN WALSEM E COLABORADORES²²

Legenda: etoricoxib: etorocoxibe; diclofenac: diclofenaco; celecoxib: celocoxibe; ibuprofen: ibuprofeno; acetaminophen: acetaminofeno; naproxen: naproxeno.

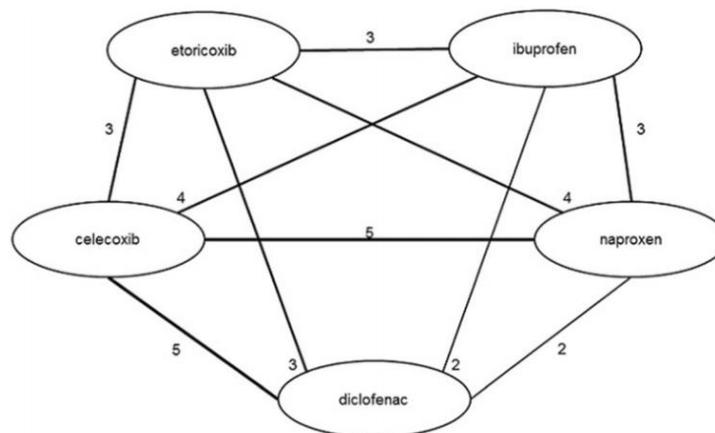


FIGURA 3: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE PARA OS DESFECHOS DE SEGURANÇA CONDUZIDOS POR VAN WALSEM E COLABORADORES²².

Legenda: etoricoxib: etorocoxibe; diclofenac: diclofenaco; celecoxib: celocoxibe; ibuprofen: ibuprofeno; naproxen: naproxeno.

Bannuru et al., 2015²³ conduziram uma RS com meta-análise em rede bayesiana com o objetivo de avaliar a eficácia dos medicamentos utilizados no tratamento de pacientes com osteoartrite primária de joelho. Foram incluídos ECR que avaliassem dor, rigidez e função articular, em indivíduos submetidos a uma das seguintes intervenções: acetaminofeno (1.000 a 4.000 mg/dia), diclofenaco (75 a 150 mg/dia), ibuprofeno (2.400 mg/dia), naproxeno (750 a 1.000 mg/dia), celecoxibe (200 mg/dia), injeções intra articulares de corticoesteroides e placebo. Um total de 137 estudos (33.129 pacientes) foi incluído, e não foi relatado o tempo médio de acompanhamento dos estudos que compuseram as

meta-análises. A idade mediana dos pacientes foi de 62 anos (intervalo: 45 a 76 anos) e foi observada predominância de participantes do sexo feminino.

7.2.2 Desfechos de eficácia

7.2.2.1 Dor

O desfecho de dor foi mensurado pela escala VAS e likert na revisão conduzida por van Walsem e colaboradores (2015)²². Foram incluídos 96 estudos, sendo 60 com tempo de seguimento de 6 semanas e o restante com tempo de acompanhamento de 12 semanas. O diclofenaco de 150 mg/dia foi estatisticamente melhor para a redução da dor na escala VAS que o acetaminofeno 4.000 mg/dia, em seis semanas, e que o placebo, em seis e 12 semanas de acompanhamento. Enquanto na escala likert, o diclofenaco só foi estatisticamente melhor que o placebo em seis semanas de acompanhamento (Figura 4). O diclofenaco de 100 mg/dia só foi estatisticamente melhor para a redução da dor pela escala VAS que o placebo, em seis e 12 semanas de acompanhamento. E na escala likert, o diclofenaco 100 mg/dia foi estatisticamente melhor para a redução da dor que o placebo, o celecoxibe 200 mg/dia e o naproxeno 1.000 mg/dia (Figura 5).

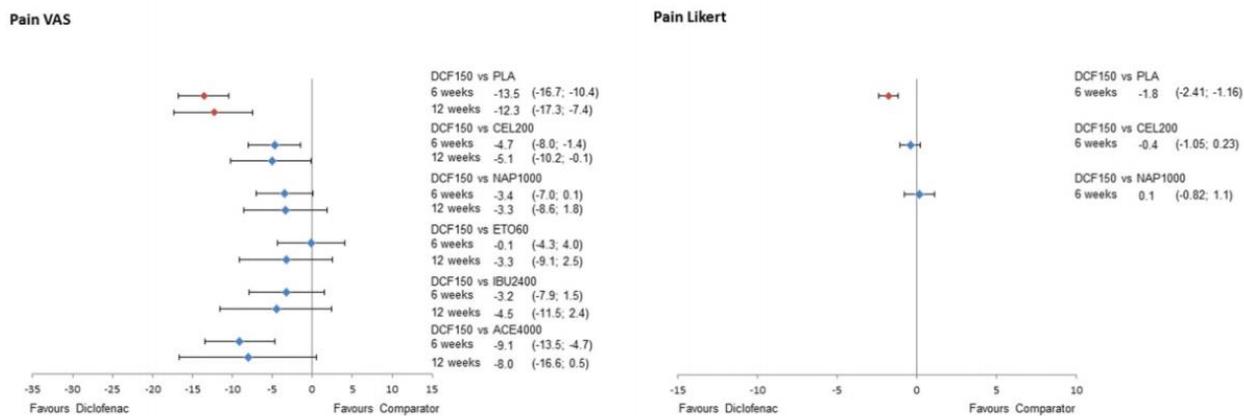
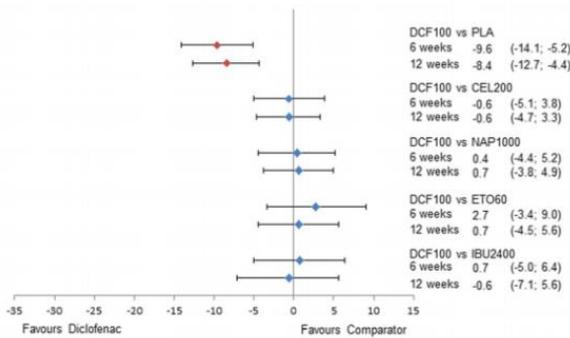


FIGURA 4: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DO DICLOFENACO DE 150 MG/DIA PARA O DESFECHO DE DOR REALIZADAS POR VAN WALSEM E COLABORADORES (2015)²².

Legenda: DCF: diclofenaco, PLA: placebo; CEL: celcoxibe; NAP: naproxeno; Eto: etorocoxibe; IBU: ibuprofeno; ACE: acetaminofeno.

Pain VAS



Pain Likert

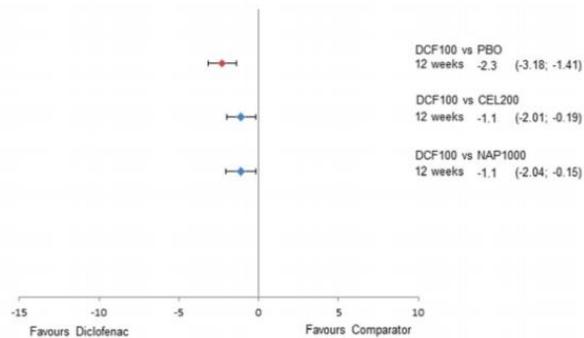


FIGURA 5: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DO DICLOFENACO DE 100 MG/DIA PARA O DESFECHO DE DOR REALIZADAS POR VAN WALSEM E COLABORADORES (2015)²².

Legenda: DCF: diclofenaco, PLA: placebo; CEL: celocoxibe; NAP: naproxeno; Eto: etorocoxibe; IBU: ibuprofeno.

Visando validar os resultados citados acima, van Walsem e colaboradores (2015)²² analisaram outros cenários. Sendo assim, o diclofenaco não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao celecoxibe, naproxeno, etorocoxibe, ibuprofeno e acetaminofeno, em seis e 12 semanas de acompanhamento, para o desfecho de redução da dor tanto nos cenários com a combinação de todas as doses de cada intervenção, quanto no cenário de combinação de diferentes ferramentas de avaliação de resultados (escalas VAS e Likert) para cada desfecho (Figura 6).

Scenario 4 (dose ranges)	Placebo		Celecoxib		Naproxen		Etoricoxib		Ibuprofen		Acetaminophen	
	Diff CFB (95% CrI)	Prob. DCF better	Diff CFB (95% CrI)	Prob. DCF better	Diff CFB (95% CrI)	Prob. DCF better	Diff CFB (95% CrI)	Prob. DCF better	Diff CFB (95% CrI)	Prob. DCF better	Diff CFB (95% CrI)	Prob. DCF better
Pain VAS 6 weeks	-13.7 (-16.9; -10.5)	>99%	-4.9 (-8.3; 1.4)	>99%	-3.1 (-7.1; 0.9)	94%	1.6 (-2.5; 5.6)	23%	-1.3 (-6.7; 4.1)	68%	-9.5 (-14.8; -4.1)	>99%
Pain VAS 12 weeks	-10.1 (-13.2; -7.0)	>99%	-2.6 (-5.8; 0.5)	95%	-0.9 (-4.2; 2.3)	70%	0.4 (-3.4; 4.0)	42%	-1.6 (-5.8; 2.6)	77%	-7.1 (-16.0; 1.7)	94%
Pain Likert 6 weeks	-1.8 (-2.3; -1.2)	>99%	-0.4 (-1.0; 0.2)	90%	-0.3 (-1.1; 0.5)	77%	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Pain Likert 12 weeks	-2.3 (-3.4; -1.2)	>99%	-1.2 (-2.3; 0.0)	98%	-1.1 (-2.2; 0.0)	97%	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Scenario 5 (effect sizes)	Diff CFB (95% CrI)	Prob. DCF better	Diff CFB (95% CrI)	Prob. DCF better	Diff CFB (95% CrI)	Prob. DCF better	Diff CFB (95% CrI)	Prob. DCF better	Diff CFB (95% CrI)	Prob. DCF better	Diff CFB (95% CrI)	Prob. DCF better
Pain 6 weeks	-0.7 (-0.9; -0.4)	>99%	-0.3 (-0.5; 0.0)	98%	-0.2 (-0.5; 0.1)	92%	0.0 (-0.3; 0.3)	54%	-0.1 (-0.4; 0.2)	75%	-0.5 (-0.8; -0.1)	>99%
Pain 12 weeks	-0.5 (-0.7; -0.3)	>99%	-0.2 (-0.4; 0.0)	98%	-0.2 (-0.4; 0.0)	95%	-0.1 (-0.3; 0.1)	70%	-0.2 (-0.4; 0.1)	94%	-0.4 (-0.8; 0.1)	93%

FIGURA 6: RESULTADOS DAS ANÁLISES DE CENÁRIOS SOBRE A EFICÁCIA RELATIVA DO DICLOFENACO PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR PELA META-ANÁLISE EM REDE CONDUZIDA POR VAN WALSEM ET AL., 2015²².

Legenda: etorocoxib: etorocoxibe; diclofenac: diclofenaco; celocoxib: celocoxibe; ibuprofen: ibuprofeno; acetaminophen: acetaminofeno; naproxen: naproxeno.

Na avaliação do desfecho de redução da dor avaliada pela escala WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities*), o estudo de Bannuru e colaboradores (2015)²³ incluiu 129 estudos (32.129 participantes) (Figura 7). Todas as intervenções foram estatisticamente melhores que o placebo após três meses de tratamento. Não foi identificada diferença entre diclofenaco e ibuprofeno (tamanho do efeito: 0,07 [ICr 95% -0,17 a 0,32]), nem para diclofenaco e naproxeno (tamanho do efeito: 0,13 [ICr 95% -0,07 a 0,33]), no desfecho de redução da dor em três meses. Segundo os autores, não foram identificadas inconsistências entre as meta-análises diretas e indiretas.

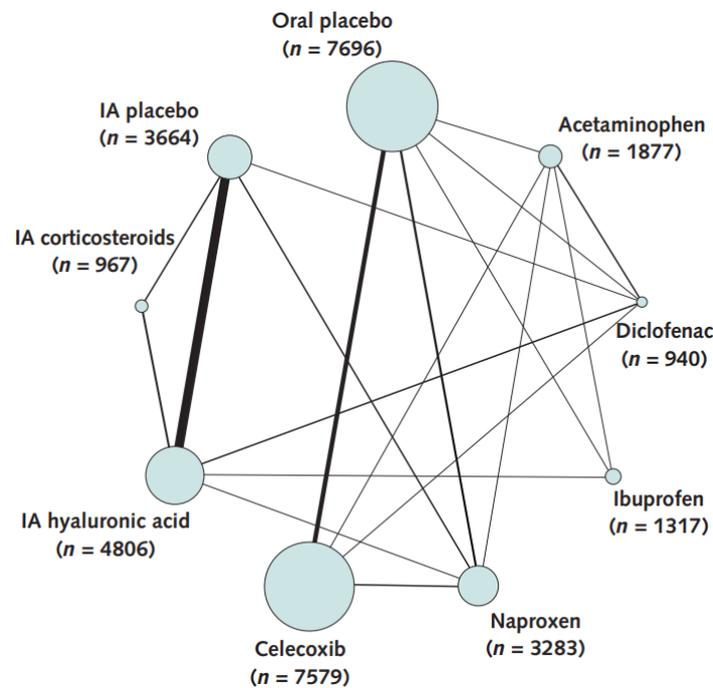


FIGURA 7: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR CONDUZIDA POR BANNURU E COLABORADORES (2015)²³.

Legenda: diclofenac: diclofenaco; celcoxib: celcoxibe; ibuprofen: ibuprofeno; acetaminophen: acetaminofeno; naproxen: naproxeno; hyaluronic acid: ácido hialurônico.

7.2.2.2 Rigidez

Para a avaliação do desfecho de rigidez, Bannuru et al (2015)²³ incluiu 76 estudos (24.059 participantes) (Figura 8). Naproxeno, ibuprofeno e diclofenaco foram estatisticamente superiores ao placebo na redução da rigidez articular. Não foi identificada diferença estatisticamente significantes entre diclofenaco e ibuprofeno (diferença média [DM]: 0,01 [ICr 95% -0,20 a 0,22]), nem entre diclofenaco e naproxeno (DM: 0,05 [ICr 95% -0,14 a 0,24]), nem entre naproxeno e ibuprofeno (DM: 0,04 [ICr 95% -0,14 a 0,21]), na redução da rigidez articular da linha de base até três meses de tratamento. Os autores relatam não haver inconsistências entre as estimativas provenientes das meta-análises diretas e indiretas.

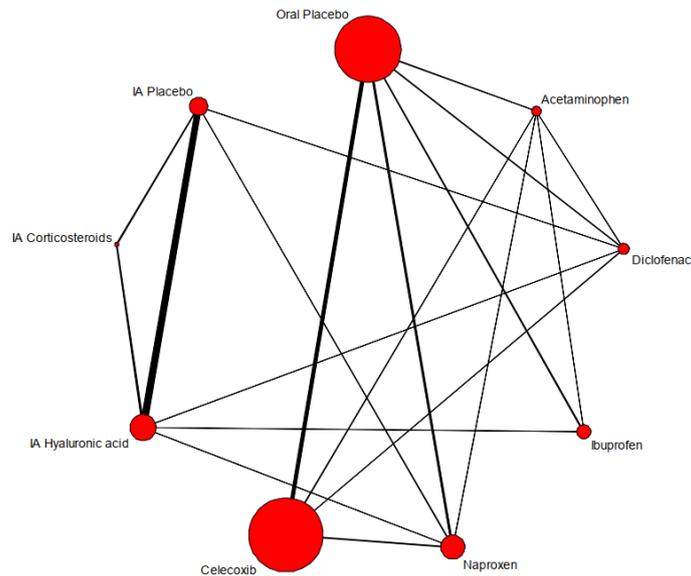


FIGURA 8: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA RIGIDEZ ARTICULAR CONDUZIDA POR BANNURU E COLABORADORES (2015)²³.

Legenda: diclofenac: diclofenaco; celocoxib: celocoxibe; ibuprofen: ibuprofeno; acetaminophen: acetaminofeno; naproxen: naproxeno; hyaluronic acid: ácido hialurônico; corticosteroids: corticoesteroides.

7.2.2.3 Função física

Para o desfecho de função física, mensurada pela escala VAS e *likert*, Van Walsem et al., 2015²² incluiu 39 estudos, sendo 27 e 12 com tempos de seguimento de seis e doze semanas, respectivamente. Para o desfecho de função física, o diclofenaco 150 mg/dia só se mostrou estatisticamente melhor para o que o placebo, pela escala VAS, e que o placebo e o naproxeno 1.000 mg/dia, pela escala *likert*, ambos em seis semanas de tratamento (Figura 9). O diclofenaco 100 mg/dia só se mostrou melhor que o placebo nas comparações para o desfecho de função física mensuradas tanto pela escala VAS quanto *likert* (Figura 10).

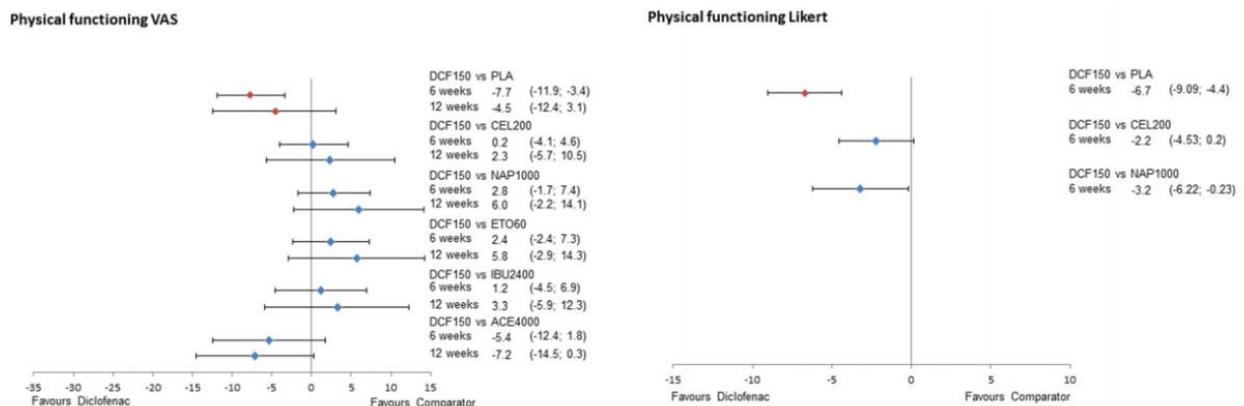


FIGURA 9: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DO DICLOFENACO DE 150 MG/DIA PARA O DESFECHO DE FUNÇÃO FÍSICA REALIZADAS POR VAN WALSEM E COLABORADORES (2015)²².

Legenda: DCF: diclofenaco, PLA: placebo; CEL: celocoxibe; NAP: naproxeno; Eto: etorocoxibe; IBU: ibuprofeno; ACE: acetaminofeno.

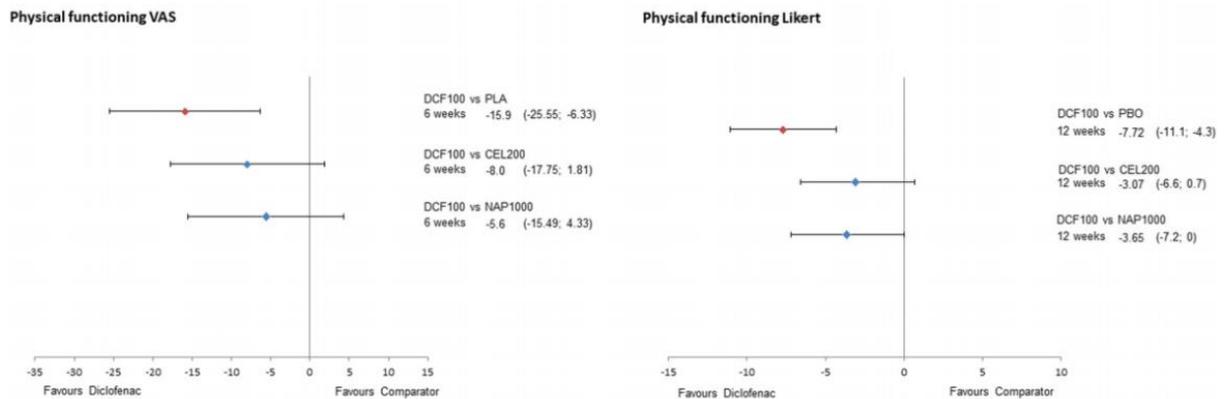


FIGURA 10: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DO DICLOFENACO DE 100 MG/DIA PARA O DESFECHO DE FUNÇÃO FÍSICA REALIZADAS POR VAN WALSEM E COLABORADORES (2015)²².

Legenda: DCF: diclofenaco, PLA: placebo; CEL: celecoxibe; NAP: naproxeno.

Visando validar os resultados citados acima, van Walsem e colaboradores (2015)²² analisaram a meta-análise em rede em outros cenários. No cenário com a combinação de todas as doses de cada intervenção, o diclofenaco só apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao naproxeno para o desfecho de função física mensurada pela escala likert em seis e doze semanas de acompanhamento, e em relação ao celecoxibe pela escala likert em doze semanas de acompanhamento. Contudo, no cenário de combinação de diferentes ferramentas de avaliação de resultados (escalas VAS e Likert) para cada desfecho, essas diferenças não se mantiveram estatisticamente significante (Figura 11).

Scenario 4 (dose ranges)	Placebo		Celecoxib		Naproxen		Etoricoxib		Ibuprofen		Acetaminophen	
	Diff CFB (95% CrI)	Prob. DCF better										
PF VAS 6 weeks	-10.0 (-15.8; -4.4)	>99%	-1.2 (-7.3; 4.6)	66%	0.8 (-5.4; 6.7)	40%	1.2 (-4.4; 6.5)	33%	-1.0 (-7.6; 5.3)	63%	-6.7 (-15.1; 1.2)	95%
PF VAS 12 weeks	-4.5 (-11.9; 2.8)	89%	2.3 (-5.3; 10.0)	27%	5.9 (-1.9; 13.6)	7%	5.3 (-2.4; 13.0)	9%	3.1 (-5.3; 11.4)	23%	-7.1 (-14.2; 0.1)	97%
PF Likert 6 weeks	-6.7 (-9.1; -4.4)	>99%	-2.2 (-4.5; 0.2)	96%	-3.2 (-6.2; -0.2)	98%	NA	NA	NA	NA	NA	NA
PF Likert 12 weeks	-7.7 (-10.7; -4.7)	>99%	-3.8 (-6.9; -0.7)	>99%	-3.6 (-6.7; -0.5)	99%	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Scenario 5 (effect sizes)	Diff CFB (95% CrI)	Prob. DCF better										
PF 6 weeks	-0.5 (-0.6; -0.3)	>99%	-0.1 (-0.3; 0.1)	87%	0.0 (-0.2; 0.2)	51%	0.0 (-0.2; 0.2)	51%	-0.1 (-0.3; 0.1)	83%	-0.3 (-0.5; 0.0)	98%
PF 12 weeks	-0.4 (-0.9; 0.2)	90%	-0.1 (-0.6; 0.5)	60%	0.1 (-0.5; 0.6)	42%	0.0 (-0.5; 0.6)	44%	0.0 (-0.6; 0.5)	55%	-0.6 (-1.1; 0.0)	98%

FIGURA 11: RESULTADOS DAS ANÁLISES DE CENÁRIOS SOBRE A EFICÁCIA RELATIVA DO DICLOFENACO PARA O DESFECHO DE FUNÇÃO FÍSICA PELA META-ANÁLISE EM REDE CONDUZIDA POR VAN WALSEM ET AL., 2015²².

Legenda: etoricoxib: etorocoxibe; diclofenac: diclofenaco; celcoxib: celecoxibe; ibuprofen: ibuprofeno; acetaminophen: acetaminofeno; naproxen: naproxeno.

No estudo de Bannuru et al (2015)²³, 76 estudos (24.059 participantes) foram incluídos na meta-análise do desfecho de melhora da função física. Todas as intervenções avaliadas foram superiores ao placebo. Não foram identificadas diferenças entre o diclofenaco e o ibuprofeno (DM: 0,08 [ICr 95% -0,14 a 0,31]), entre o diclofenaco e o

naproxeno (DM: 0,05 [ICr 95% -0,15 a 0,24]) ou entre o naproxeno e diclofenaco (DM: 0,04 [ICr 95% -0,14 a 0,21]) (Figura 12).

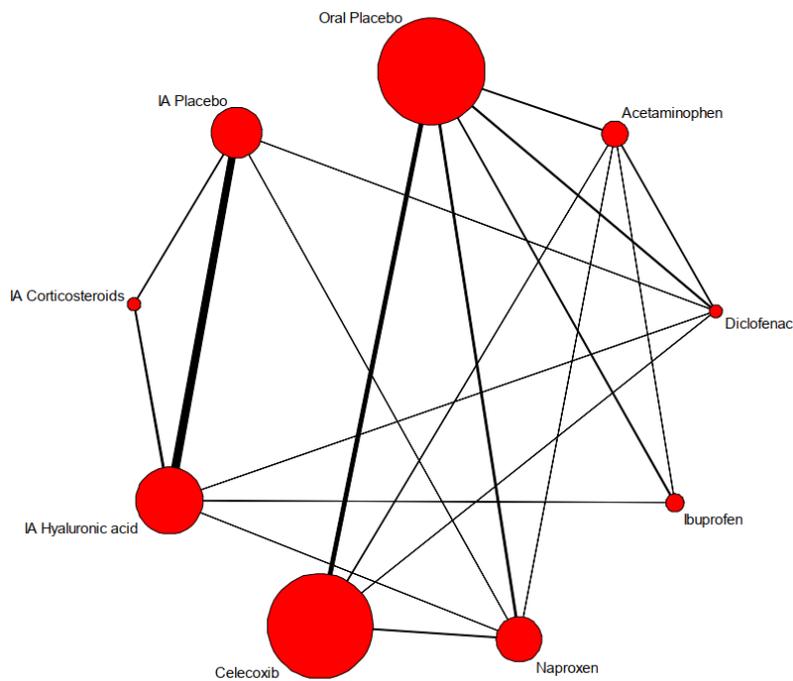


FIGURA 12: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE PARA O DESFECHO DE MELHORA DA FUNÇÃO FÍSICA CONDUZIDA POR BANNURU E COLABORADORES (2015)²³.

Legenda: diclofenac: diclofenaco; celecoxib: celcoxibe; ibuprofen: ibuprofeno; acetaminophen: acetaminofeno; naproxen: naproxeno; hyaluronic acid: ácido hialurônico; corticosteroids: corticoesteroides.

7.2.2.4 Avaliação Global do Paciente

Um total de 44 estudos foram incluídos na RS conduzida por van Walsem e colaboradores²² para o desfecho de avaliação global do paciente pela escala VAS. Desses 24 e 12 apresentavam tempos de seguimento de seis e 12 semanas, respectivamente. Para a avaliação desse mesmo desfecho, mensurado pela escala *likert*, vinte e sete estudos foram incluídos, sendo 14 e 13 com tempos de seguimento de seis e 12 semanas, respectivamente. O diclofenaco de 150 mg/dia só foi estatisticamente melhor que o placebo para o desfecho de avaliação global do paciente pela escala VAS em seis semanas de acompanhamento (Figura 13). Do mesmo modo, o diclofenaco de 100 mg/dia só foi estatisticamente melhor que o placebo, para o desfecho de avaliação global do paciente pela escala VAS em seis e 12 semanas de acompanhamento (Figura 14).

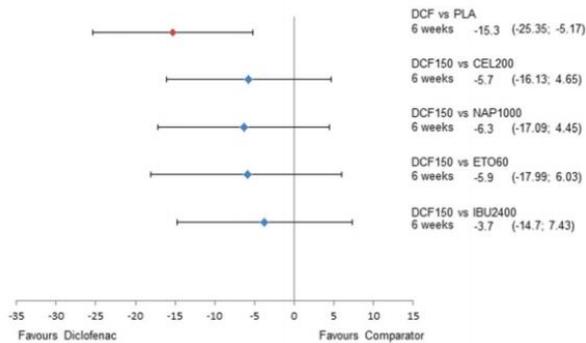
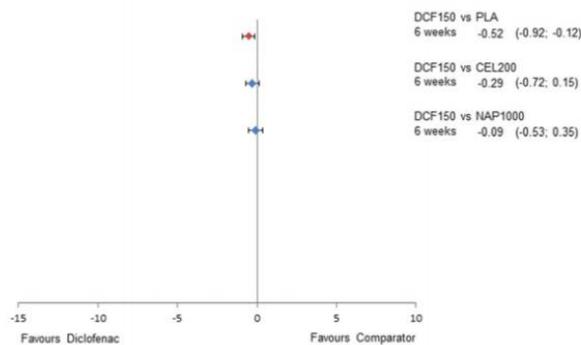
PGA VAS

PGA Likert


FIGURA 13: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DO DICLOFENACO DE 150 MG/DIA PARA O DESFECHO DE AVALIAÇÃO GLOBAL DO PACIENTE REALIZADAS POR VAN WALSEM E COLABORADORES (2015)²².

Legenda: DCF: diclofenaco, PLA: placebo; CEL: celocoxibe; NAP: naproxeno; Eto: etorocoxibe; IBU: ibuprofeno.

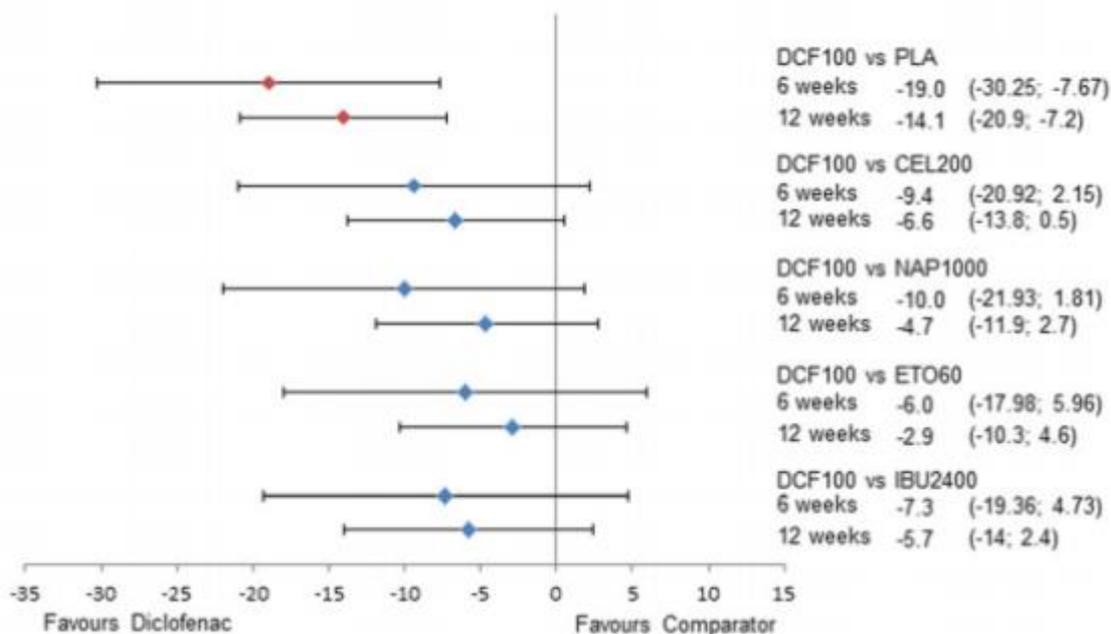
PGA VAS


FIGURA 14: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DO DICLOFENACO DE 100 MG/DIA PARA O DESFECHO DE AVALIAÇÃO GLOBAL DO PACIENTE REALIZADAS POR VAN WALSEM E COLABORADORES (2015)²².

Legenda: DCF: diclofenaco, PLA: placebo; CEL: celocoxibe; NAP: naproxeno; Eto: etorocoxibe; IBU: ibuprofeno.

7.2.3 Desfechos de segurança

7.2.3.1 Frequência de eventos adversos

Na RS conduzida por van Walsem et al., 2015²², 26 estudos forneceram dados sobre eventos adversos cardiovasculares, dos quais 15 foram incluídos na meta-análise em rede. O diclofenaco não apresentou diferença de risco de eventos cardiovasculares estatisticamente significativa em relação ao celecoxibe [RR de 1,2 (ICr 95%: 0,8, 1,8)], naproxeno (RR 0,9 [ICr 95%:0,4, 1,9]), etoricoxibe [RR 1,1 (ICr95%: 0,9, 1,3)] e ibuprofeno (RR 1,1 [ICr 95%: 0,7, 1,9]) (Figura 15).

Major CV event (rate ratio)

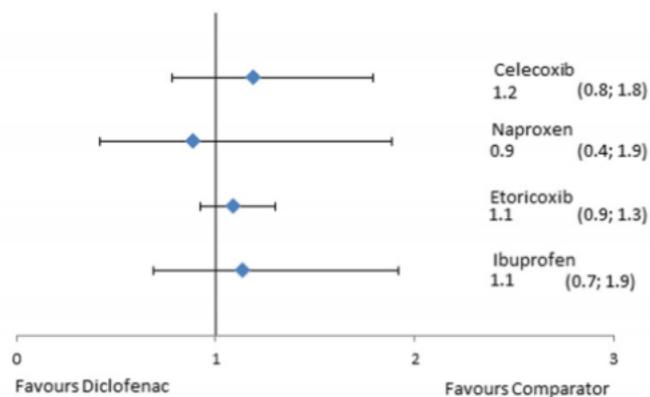


FIGURA 15: FOREST PLOT DOS RESULTADOS DE EVENTOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES (NO CENÁRIO DE DOSES COMBINADAS)²².

Legenda: etoricoxib: etorocoxibe; celocoxib: celocoxibe; ibuprofen: ibuprofeno; naproxen: naproxeno.

Na revisão sistemática conduzida por van Walsem et al., 2015²², 29 estudos forneceram dados sobre eventos adversos gastrointestinais superiores, dos quais 20 foram incluídos na meta-análise em rede. O diclofenaco foi associado a um menor risco de eventos gastrointestinais superiores se comparado ao naproxeno (RR 0,3 [ICr 95%: 0,2; 0,6]) e ao ibuprofeno (RR 0,5 [ICr 95%: 0,3; 0,9]). Não houve diferença estatisticamente significativa entre o diclofenaco e o celecoxibe [RR 1,4 (ICr 95%: 0,8; 2,3)]. E o diclofenaco foi associado a um maior risco de eventos gastrointestinais superiores em relação ao etoricoxibe [RR 1,5 (ICr 95%: 1,3; 1,9)] (Figura 16).

Major GI event (rate ratio)

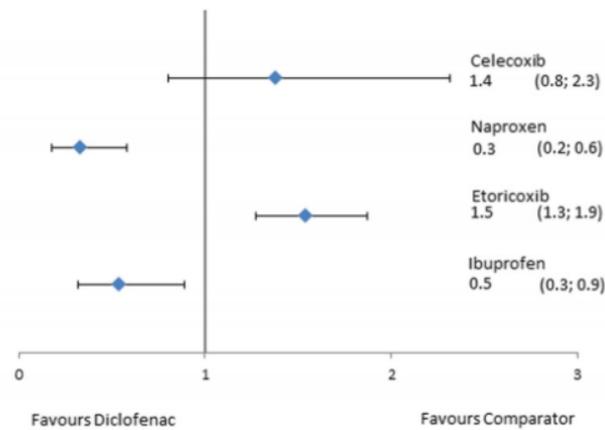


FIGURA 16: FOREST PLOT DOS RESULTADOS DE EVENTOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES (NO CENÁRIO DE DOSES COMBINADAS)²².

Legenda: etoricoxib: etorocoxibe; celocoxib: celocoxibe; ibuprofen: ibuprofeno; naproxen: naproxeno.

7.2.3.2 Descontinuação devido a eventos adversos

Van Walsem et al., 2015²² incluíram 105 estudos na meta-análise em rede para avaliar o desfecho de descontinuação devido a eventos adversos. O diclofenaco não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao naproxeno (RR 1,1 [ICr 95%: 0,9-1,4]) e ibuprofeno (RR 0,9 [ICr 95%: 0,7-1,2]). O risco de descontinuação por eventos adversos foi estatisticamente maior para o diclofenaco quando comparado com o placebo (RR 1,6 [ICr 95%: 1,3-1,9]), celecoxibe [RR 1,4 (ICr 95%: 1,2-1,8)] e etoricoxibe [RR 1,7 (ICr 95%: 1,4-2,2)] (Figura 17).

Withdrawal due to adverse events (rate ratio)

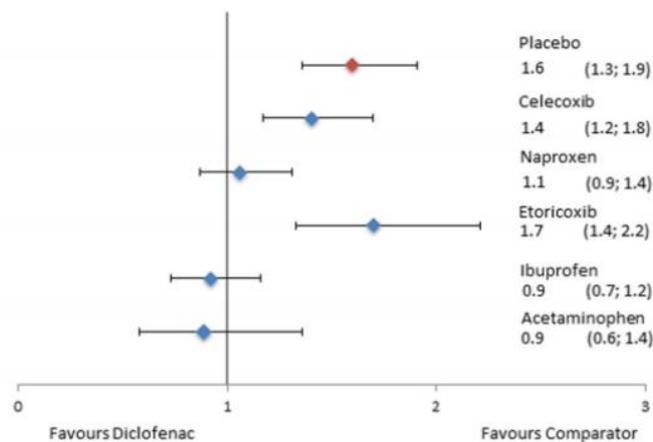


FIGURA 17: FOREST PLOT DOS RESULTADOS DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS (NO CENÁRIO DE DOSES COMBINADAS)²².

Legenda: etoricoxib: etorocoxibe; celocoxib: celocoxibe; ibuprofen: ibuprofeno; naproxen: naproxeno; acetaminophen: acetaminofeno.

6.7 Avaliação da qualidade

6.7.1 Qualidade metodológica dos estudos incluídos

As duas revisões sistemáticas foram avaliadas pela ferramenta de AMSTAR-2²⁰, sendo ambas consideradas com qualidade criticamente baixa por apresentarem mais de uma falha em domínios críticos (Quadro 6).

QUADRO 6: QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS AVALIADAS PELA FERRAMENTA DE AMSTAR-2.

Critérios críticos do AMSTAR 2		
Estudo	van Walsem et al, 2015	Bannuru et al, 2015
Item 1	OK	OK
Item 2*	FALHA	FALHA
Item 3	OK	OK
Item 4*	OK	OK
Item 5	OK	OK
Item 6	OK	OK
Item 7*	FALHA	FALHA
Item 8	OK	OK
Item 9*	OK	OK
Item 10	FALHA	OK
Item 11*	OK	OK
Item 12	OK	OK
Item 13*	OK	OK
Item 14	FALHA	OK
Item 15*	OK	OK
Item 16	OK	OK

6.8.1 Avaliação da Qualidade da Evidência

A qualidade da evidência para os desfechos meta-analisados (meta-análise indireta) foi avaliada por meio do método GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)²⁴ e apresentou qualidade global muito baixa (Apêndice 2). Os principais desfechos de eficácia e segurança foram avaliados e estão descritos no Apêndice 2, com as justificativas para rebaixar a qualidade, quando aplicável. Não aplicamos o método de avaliação de risco de viés de meta-análise em rede *Confidence in Network Meta Analysis* (CINeMA), pois os dados necessários à aplicação desse critério não estavam disponíveis nas revisões avaliadas.

6.9.1 Limitações

As principais limitações da presente revisão sistemática consistem na inclusão de estudos com qualidade metodológica criticamente baixa. Nesse ponto, ressalta-se que o AMSTAR-2 não é adequado para avaliar a qualidade metodológica em RS com meta-análise em rede (NMA), entretanto, na ausência de ferramenta mais adequada para esta

avaliação; e sabendo da importância da avaliação da qualidade metodológica, optou-se por avaliar a qualidade do relato com a ferramenta AMSTAR-2, resguardadas as limitações decorrentes dessa escolha. Os estudos incluídos nas revisões sistemáticas eram ECR, com tempo de acompanhamento de até 12 semanas. Assim, os resultados apresentados são referentes à avaliação do diclofenaco neste período curto, não sendo possível determinar seu efeito em longo prazo.

7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Conforme destacado anteriormente, as revisões sistemáticas com meta-análises indiretas incluídas demonstraram não haver diferenças estatisticamente significantes entre a eficácia e segurança do diclofenaco em relação ao ibuprofeno e ao naproxeno para o tratamento de pacientes com dor crônica osteoarticular. Dessa forma, foi conduzida uma avaliação econômica do tipo custo-minimização. A perspectiva adotada foi a do sistema de saúde, considerando que, no cenário de incorporação, o medicamento seria custeado pelo Ministério da Saúde.

Os custos assumidos nessa análise foram restritos aos de aquisição dos medicamentos. Os preços de aquisição foram obtidos pelo menor preço registrado no SIASG via BPS ou BPS, no período entre 11/09/2019 a 11/03/2021. Para estimar os custos dos tratamentos diclofenaco e ibuprofeno foram consideradas as apresentações farmacêuticas registradas na ANVISA, e a dose assumida foi a média relatada nos ECR para os dois medicamentos (100 mg/dia para o diclofenaco e 1.800 mg/dia para o ibuprofeno); ao passo que para o naproxeno foram consideradas as orientações PCDT da AR¹¹. No caso do ibuprofeno considerou-se apenas a apresentação comprimido de 600 mg, pensando no conforto posológico e consequentemente melhor adesão ao tratamento (Quadro 7).

QUADRO 7: CUSTO DO TRATAMENTO COM DICLOFENACO E IBUPROFENO PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM DOR CRÔNICA OSTEOARTICULAR (BPS, 2021).

Apresentações	Posologias	Preço unitário *	Custo mensal/paciente	Custo anual/paciente	Diferença de Custo/paciente/ano
Diclofenaco de sódio 50 mg comprimido	50 mg; 2 x ao dia (100 mg/dia)	R\$ 0,03	R\$ 1,80	R\$ 21,60	Ibuprofeno: R\$ 24,12, R\$ 9,72 e R\$ 121,32 em relação ao diclofenaco potássico, sódico e ao naproxeno, respectivamente. Naproxeno: R\$ 111,60; R\$ 97,20 e R\$ 121,32 em relação ao diclofenaco potássico, sódico e ao
Diclofenaco de potássio 50 mg comprimido	50 mg; 2 x ao dia (100 mg/dia)	R\$ 0,05	R\$ 3,00	R\$ 36,00	
Ibuprofeno 600 mg comprimido	600 mg; 3 x ao dia (1.800 mg/dia)	R\$ 0,011	R\$ 0,99	R\$ 11,88	

Naproxeno 500 mg comprimido	500 mg; 1 x ao dia (500 mg/dia)	R\$ 0,37	R\$ 11,10	R\$ 133,20	ibuprofeno, respectivamente.
-----------------------------	---------------------------------	----------	-----------	------------	------------------------------

* Preços mínimos registrados para compras públicas administrativas, obtidos Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais via banco de preços em saúde, no período entre 11/09/2019 a 11/03/2021.

Assim, para uma mesma eficácia, em comparação ao ibuprofeno, o diclofenaco ocasionaria um aumento de custo anual por paciente de R\$ 24,12 e R\$ 9,72, respectivamente para os sais de potássio e sódio. Já na comparação entre diclofenaco e naproxeno, estima-se uma redução de custo anual por paciente de R\$ 111,60 a R\$ 97,20 para os sais de sódio e potássio, respectivamente. Por fim, comparando o ibuprofeno e o naproxeno, estima-se que o uso de naproxeno incorreria em um custo anual por paciente de R\$ 121,32 maior do que no cenário de uso do ibuprofeno.

7.1 Limitações

Destaca-se que há limitações na análise de custo-minimização apresentada, principalmente em decorrência da baixa qualidade metodológica dos estudos incluídos, e da qualidade muito baixa das evidências disponíveis. Na ausência de um estudo de inferioridade terapêutica, assume-se o risco de confiar nas evidências provenientes das meta-análises indiretas. Além disso, existem incertezas acerca das posologias dos medicamentos utilizadas na vida real. Em todo caso, espera-se que essas incertezas sejam igualmente aplicáveis a todos os medicamentos, não existindo evidências que demonstrem que eventuais variações na posologia possam favorecer ou prejudicar alguma das alternativas terapêuticas em especial.

8 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Com o objetivo de compreender o impacto financeiro para o Ministério da Saúde referente à incorporação do diclofenaco para o tratamento de pacientes com dor neuropática, foi realizada a Análise de Impacto Orçamentário (AIO). Os custos assumidos nessa análise foram restritos aos de aquisição dos medicamentos, sendo obtidos pelo menor preço registrado no Banco de Preços em Saúde, na base do SIASG, para compras públicas administrativas, no período entre 11/09/2019 a 11/03/2021. Assim como na avaliação de custo efetividade, para estimar o custo do tratamento medicamentoso foram consideradas as apresentações farmacêuticas registradas na ANVISA que se adequam exatamente às posologias para tratamento da dor crônica osteoarticular. Para o cálculo do custo anual dos tratamentos com diclofenaco e ibuprofeno, foram utilizadas as posologias mínima e máxima usualmente relatadas nos estudos e bulas, a saber: 100 e 150 mg/dia para o diclofenaco; 1.800 e 2.400 mg/dia para o ibuprofeno. Para o naproxeno, foi considerada a posologia preconizada pelo Ministério da Saúde no PCDT de AR ¹¹, de 500 a 1.000 mg/dia. 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 8).

QUADRO 8: CÁLCULOS DOS CUSTOS ANUAIS POR PACIENTE COM AS POSOLOGIAS MÍNIMAS E MÁXIMAS DOS MEDICAMENTOS.

Apresentações	Qtde de comprimidos na posologia usual	Qtde de comprimidos na posologia máxima	Preço unitário	Custo anual médio/paciente
Diclofenaco de sódio 50 mg comprimido	2	3	R\$ 0,03	R\$ 27,00
Diclofenaco de potássio 50 mg comprimido	2	3	R\$ 0,05	R\$ 45,00
Diclofenaco (preço médio sódico e potássico)	2	3	R\$ 0,01	R\$ 13,86
Ibuprofeno 600 mg comprimido	3	4	R\$ 0,04	R\$ 36,00
Naproxeno 500 mg comprimido	1	2	R\$ 0,37	R\$ 199,80

Com relação ao cálculo da população elegível, foram considerados dois possíveis contextos de demanda aferida: A) usuários de ibuprofeno para dores osteoarticulares, utilizando dados da Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no SUS (BNAFAR, 2019); e B) usuários de naproxeno para dores osteoarticulares, segundo dados do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) de 2019. Cada um dos contextos será descrito detalhadamente a seguir.

ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO NO CONTEXTO DE USUÁRIOS DE IBUPROFENO COM DORES OSTEOARTICULARES, DE ACORDO COM DADOS DA BNAFAR

O primeiro contexto explorado considerou como cenário base os usuários de ibuprofeno no SUS. De acordo com os dados extraídos da BNAFAR para o ano de 2019, foi identificada a dispensação de 432.297.430 comprimidos de ibuprofeno 600 mg no Brasil. Considerando a posologia média mensal de 105 comprimidos por paciente, estima-se que essa quantidade de dispensações seja equivalente a um total de 343.093 usuários de ibuprofeno no SUS em 2019. Sabe-

se, entretanto, que o ibuprofeno não é utilizado exclusivamente para o tratamento da dor crônica e, portanto, foi aplicada sobre essa população a prevalência de dor crônica osteoarticular (Quadro 9). A partir desse cálculo, estimou-se a população elegível no ano base e, nos anos subsequentes, foi considerado o crescimento da população de acordo com o crescimento populacional do IBGE para a população brasileira (Quadro 9).

QUADRO 9: DADOS UTILIZADOS NA ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO COM DOR CRÔNICA OSTEOARTICULAR ELEGÍVEL AO TRATAMENTO COM AINES

Número de dispensações de ibuprofeno em 2019	432.297.430	Fonte: Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no SUS (BNAFAR, 2019)
População estimada em tratamento com Ibuprofeno em 2019	343.093	Fonte: estimada a partir das dispensações do BNAFAR, 2019
Crescimento populacional anual no Brasil	0,77%	Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2020)
Prevalência de dores crônicas osteoarticulares	13,06%	Fonte: Jackson et al, 2015; Carvalho et al, 2018

Por fim, aplicando todas as premissas previamente descritas, estima-se um total de pacientes elegíveis em 2021 de 44.797, podendo chegar a 46.193 indivíduos em 2025, com um total acumulado de 227.460 pacientes com dor osteoarticular crônica elegíveis ao tratamento com AINES em cinco anos (Quadro 10).

QUADRO 10: ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO COM DOR CRÔNICA OSTEOARTICULAR ELEGÍVEL AO TRATAMENTO COM AINES

População brasileira com dor crônica osteoarticular						
Populações	População elegível 2021	População elegível 2022	População elegível 2023	População elegível 2024	População elegível 2025	Total em 5 anos
População brasileira com dor crônica osteoarticular	44.797	45.142	45.489	45.840	46.193	227.460

Em seguida, foram propostos os seguintes cenários de difusão das tecnologias:

- 1) Cenário base: é o cenário atual, em que todos os indivíduos com dores osteoarticulares no âmbito do SUS são tratados com ibuprofeno;
- 2) Cenário 1: considera 100% dos indivíduos com dores osteoarticulares um uso de diclofenaco;
- 3) Cenário 2: considera 100% dos indivíduos com dores osteoarticulares um uso de naproxeno;
- 4) Cenário 3: considera um *market share* progressivo entre ibuprofeno, diclofenaco e naproxeno ao longo de cinco anos (Quadro 11).

QUADRO 11: MARKET SHARE CONSIDERADO NO CENÁRIO 3 DA ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Ano	2021	2022	2023	2024	2025
Market share diclofenaco	0,15	0,2	0,25	0,3	0,333
Market share ibuprofeno	0,8	0,7	0,6	0,5	0,333
Market share naproxeno	0,05	0,1	0,15	0,2	0,334

Dessa forma, a estimativa de impacto orçamentário dos diferentes cenários propostos está apresentada no quadro 12. No cenário 1, que assume que 100% dos usuários de ibuprofeno passem a usar diclofenaco, prevê-se um aumento de custos na ordem de R\$ 5,04 milhões acumulados em cinco anos. Já no cenário 2, considerando que todos os pacientes elegíveis usarão naproxeno, estima-se um custo incremental acumulado em cinco anos de R\$ 42,29 milhões. Por último, no cenário 3, considerando um *market share* progressivo entre as tecnologias, foi estimado um impacto orçamentário de R\$ 8,34 milhões acumulados em cinco anos.

QUADRO 12: ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DECORRENTE DA INCORPORAÇÃO DE DICLOFENACO NO SUS

Cenário base – Cenário atual, em que todos os indivíduos com dores osteoarticulares no âmbito do SUS são tratados com ibuprofeno						
Populações	Custo do ano de 2021	Custo do ano de 2022	Custo do ano de 2023	Custo do ano de 2024	Custo do ano de 2025	Total em 5 anos
População em uso de ibuprofeno	R\$ 620.883,58	R\$ 625.664,39	R\$ 630.482,00	R\$ 635.336,71	R\$ 640.228,81	R\$ 3.152.595,49
Cenário 1 – 100% dos indivíduos com dores osteoarticulares um uso de diclofenaco						
Populações	Custo do ano de 2021	Custo do ano de 2022	Custo do ano de 2023	Custo do ano de 2024	Custo do ano de 2025	Total em 5 anos
População em uso de diclofenaco	R\$ 1.612.684,63	R\$ 1.625.102,30	R\$ 1.637.615,59	R\$ 1.650.225,23	R\$ 1.662.931,96	R\$ 8.188.559,71
CUSTO INCREMENTAL ACUMULADO EM CINCO ANOS						R\$ 5.035.964,22
Cenário 2 – 100% dos indivíduos com dores osteoarticulares um uso de naproxeno						
Populações	Custo do ano de 2021	Custo do ano de 2022	Custo do ano de 2023	Custo do ano de 2024	Custo do ano de 2025	Total em 5 anos
População em uso de naproxeno	R\$ 8.950.399,69	R\$ 9.019.317,77	R\$ 9.088.766,51	R\$ 9.158.750,01	R\$ 9.229.272,39	R\$ 45.446.506,37
CUSTO INCREMENTAL ACUMULADO EM CINCO ANOS						R\$ 42.293.910,88
Cenário 3 – Cenário com <i>market share</i> progressivo entre ibuprofeno, diclofenaco e naproxeno						
Populações	Custo do ano de 2021	Custo do ano de 2022	Custo do ano de 2023	Custo do ano de 2024	Custo do ano de 2025	Total em 5 anos
População em uso de diclofenaco	R\$ 241.902,69	R\$ 325.020,46	R\$ 409.403,90	R\$ 495.067,57	R\$ 553.756,34	R\$ 2.025.150,96
População em uso de ibuprofeno	R\$ 496.706,87	R\$ 437.965,07	R\$ 378.289,20	R\$ 317.668,36	R\$ 213.196,19	R\$ 1.843.825,68
População em uso de naproxeno	R\$ 447.519,98	R\$ 901.931,78	R\$ 1.363.314,98	R\$ 1.831.750,00	R\$ 3.082.576,98	R\$ 7.627.093,72
Total da população com dor crônica osteoarticular	R\$ 1.186.129,54	R\$ 1.664.917,31	R\$ 2.151.008,07	R\$ 2.644.485,93	R\$ 3.849.529,51	R\$ 11.496.070,37
CUSTO INCREMENTAL ACUMULADO EM CINCO ANOS						R\$ 8.343.474,88

ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO NO CONTEXTO DE USUÁRIOS DE NAPROXENO COM DORES OSTEOARTICULARES, DE ACORDO COM DADOS DO CEAF

O segundo contexto proposto considerou como cenário base os usuários de naproxeno no âmbito do SUS. De acordo com os dados do CEAF, um total de 525 indivíduos fez uso de naproxeno em 2019. A dispensação de naproxeno está autorizada para o manejo de condições osteoarticulares dolorosas, 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. O dado do CEAF foi aplicado ao ano base (2021) e, nos anos subsequentes, foi considerado o crescimento da população elegível de acordo com o crescimento populacional do IBGE para o Brasil (Quadro 13).

QUADRO 13: ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO COM DOR CRÔNICA OSTEOARTICULAR ELEGÍVEL AO TRATAMENTO COM AINES

População brasileira com dor crônica osteoarticular						
Populações	População elegível 2021	População elegível 2022	População elegível 2023	População elegível 2024	População elegível 2025	Total em 5 anos
População brasileira com dor crônica osteoarticular	525	529	533	537	541	2.666

Similarmente ao contexto anterior, a partir da população elegível estimada, foram propostos quatro cenários de utilização dos medicamentos:

- 1) Cenário base: é o cenário atual, em que todos os indivíduos com dores osteoarticulares no âmbito do CEAF são tratados com naproxeno;
- 2) Cenário 1: considera 100% dos indivíduos com dores osteoarticulares um uso de diclofenaco;
- 3) Cenário 2: considera 100% dos indivíduos com dores osteoarticulares um uso de ibuprofeno;
- 4) Cenário 3: considera um *market share* progressivo entre ibuprofeno, diclofenaco e naproxeno ao longo de cinco anos (Quadro 14).

A estimativa de impacto orçamentário nos quatro cenários está apresentada no Quadro 14. Em relação ao cenário base, no qual todos os pacientes com dores osteoarticulares atendidos no CEAF utilizam naproxeno, a incorporação de diclofenaco poderá corresponder a uma potencial economia de R\$ 436.647,80, se todos os pacientes no âmbito do SUS substituíssem o primeiro pelo segundo. No cenário 2, por outro lado, assumindo que todos os pacientes em uso de naproxeno passem a usar ibuprofeno, estima-se uma redução de gastos na ordem de R\$ 495.667,23 acumulados em cinco anos. Por fim, no cenário 3, com uma difusão progressiva do uso das três tecnologias, o impacto orçamentário decorrente da incorporação do diclofenaco equivale a uma economia de R\$ 397.885,13 acumulados em cinco anos (Quadro 14).

QUADRO 14: ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DECORRENTE DA INCORPORAÇÃO DE DICLOFENACO NO SUS

Cenário base – Cenário atual com a totalidade de usuários de naproxeno permanecendo em uso de naproxeno						
Populações	Custo do ano de 2021	Custo do ano de 2022	Custo do ano de 2023	Custo do ano de 2024	Custo do ano de 2025	Total em 5 anos
População em uso de naproxeno	R\$ 104.895,00	R\$ 105.702,69	R\$ 106.516,60	R\$ 107.336,78	R\$ 108.163,27	R\$ 532.614,35
Cenário 1 – Cenário com a totalidade de usuários de naproxeno usando diclofenaco						
Populações	Custo do ano de 2021	Custo do ano de 2022	Custo do ano de 2023	Custo do ano de 2024	Custo do ano de 2025	Total em 5 anos
População em uso de diclofenaco	R\$ 18.900,00	R\$ 19.045,53	R\$ 19.192,18	R\$ 19.339,96	R\$ 19.488,88	R\$ 95.966,55
CUSTO INCREMENTAL ACUMULADO EM CINCO ANOS						- R\$ 436.647,80
Cenário 2 – Cenário com a totalidade de usuários de naproxeno usando ibuprofeno						
Populações	Custo do ano de 2021	Custo do ano de 2022	Custo do ano de 2023	Custo do ano de 2024	Custo do ano de 2025	Total em 5 anos
População em uso de ibuprofeno	R\$ 7.276,50	R\$ 7.332,53	R\$ 7.388,99	R\$ 7.445,88	R\$ 7.503,22	R\$ 36.947,12
CUSTO INCREMENTAL ACUMULADO EM CINCO ANOS						- R\$ 495.667,23
Cenário 3 – Cenário com market share de ibuprofeno, diclofenaco e naproxeno						
Populações	Custo do ano de 2021	Custo do ano de 2022	Custo do ano de 2023	Custo do ano de 2024	Custo do ano de 2025	Total em 5 anos
População em uso de diclofenaco	R\$ 2.835,00	R\$ 3.809,11	R\$ 4.798,05	R\$ 5.801,99	R\$ 6.489,80	R\$ 23.733,94
População em uso de ibuprofeno	R\$ 5.821,20	R\$ 5.132,77	R\$ 4.433,39	R\$ 3.722,94	R\$ 2.498,57	R\$ 21.608,88
População em uso de naproxeno	R\$ 5.244,75	R\$ 10.570,27	R\$ 15.977,49	R\$ 21.467,36	R\$ 36.126,53	R\$ 89.386,40
Total da população com dor crônica osteoarticular	R\$ 13.900,95	R\$ 19.512,15	R\$ 25.208,93	R\$ 30.992,29	R\$ 45.114,90	R\$ 134.729,21
CUSTO INCREMENTAL ACUMULADO EM CINCO ANOS						- R\$ 397.885,13

8.1 Limitações

Destaca-se que há limitações na análise de impacto orçamentário, uma vez que existem incertezas em relação aos dados estimados de prevalência e de demanda aferida, além de incertezas acerca das posologias dos medicamentos a serem utilizadas e os dados da taxa de difusão. Contudo, para observar os possíveis impactos decorrentes dessas incertezas, realizou-se uma análise de sensibilidade variando o *market share* nos dois cenários de estimativa de população elegível.

9 DA EVIDÊNCIA À DECISÃO

Os dados de eficácia e segurança, as análises econômicas e as discussões sobre o uso do medicamento no contexto do SUS foram sumarizados na tabela EtD (do Inglês – *Evidence to Decision*), e podem ser visualizados na Tabela abaixo.

TABELA 1: TABELA EVIDENCE TO DECISION (ETD) PARA JULGAMENTO SOBRE A INCORPORAÇÃO DO DICLOFENACO PARA PACIENTES COM DOR CRÔNICA OSTEOARTICULAR.

RESUMO – PRINCIPAIS DOMÍNIOS PARA DECISÃO	
Qual a eficácia e segurança do uso do diclofenaco para o tratamento de pacientes com dor crônica osteoarticular?	
POPULAÇÃO:	Pacientes com dor crônica osteoarticular
INTERVENÇÃO:	Diclofenaco (sódico ou potássico)
COMPARADOR:	1) AINE disponível no SUS: <ul style="list-style-type: none"> • Ibuprofeno • Naproxeno
DESFECHOS PRINCIPAIS	Eficácia: parâmetros de redução da dor Segurança: Eventos adversos e descontinuação de tratamento devido aos eventos adversos.
CENÁRIO	Todo Brasil (Perspectiva SUS).

PROBLEMA O problema é uma prioridade?
<ul style="list-style-type: none"> · Atualmente, a dor crônica não é mais considerada apenas um sintoma, e foi classificada na 11ª edição da Classificação Internacional das Doenças como uma condição clínica por si própria. · Entre as dores nociceptivas, as dores musculoesqueléticas são as mais prevalentes (PERROT 2019), com estimativas que variam de 26% da população adulta em geral a 39% na população idosa. · A osteoartrite é uma doença crônica, caracterizada pela deterioração da cartilagem nas articulações, que resulta na fricção dos ossos e, conseqüentemente, em rigidez, dor e movimento prejudicado. · Já a artrite reumatoide é uma doença inflamatória das articulações, de caráter crônico, doloroso e potencialmente incapacitante.
EFEITOS DESEJÁVEIS Quão substanciais são os efeitos desejáveis?
<ul style="list-style-type: none"> · Os pacientes que utilizaram o diclofenaco (em qualquer dose) não apresentaram resultados diferentes dos que foram tratados com ibuprofeno e naproxeno (em qualquer dose) para o desfecho de redução da dor medida pelas escalas VAS, Likert e WOMAC.
EFEITOS INDESEJÁVEIS Quão substanciais são os efeitos indesejados?
<ul style="list-style-type: none"> · Os pacientes que utilizaram o diclofenaco (em qualquer dose) não apresentaram resultados diferentes dos que foram tratados com ibuprofeno (em qualquer dose) para o desfecho de eventos adversos cardiovasculares e descontinuação devido a eventos adversos. O diclofenaco apresentou menor risco de eventos adversos do trato gastrointestinal do que o ibuprofeno e o naproxeno.
CERTEZA NA EVIDÊNCIA Qual é a certeza geral na evidência sobre os efeitos?
A qualidade da evidência foi muito baixa para todos os desfechos avaliados nas meta-análises diretas.
BALANÇO ENTRE EFEITOS (RISCOS E BENEFÍCIOS) O balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis favorece a intervenção ou a comparação?
O balanço entre os efeitos desejáveis/indesejáveis não favorece nenhuma das intervenções, haja vista que não existe diferença estatisticamente significativa entre as tecnologias nem para eficácia e a segurança foi considerada semelhante.
NECESSIDADE DE RECURSOS (IMPACTO ORÇAMENTÁRIO) Quão vultosos são os recursos requeridos (custos)?

AVALIAÇÃO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO:

- Horizonte temporal de 5 anos, na perspectiva do sistema de saúde.
- Para cálculo da população elegível, foram considerados dois possíveis contextos de demanda aferida:
A) usuários de ibuprofeno para dores osteoarticulares, utilizando dados da Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no SUS; e
B) usuários de naproxeno para dores osteoarticulares, segundo dados do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica de 2019.
- Os dados de prevalência foram aplicados à projeção populacional do IBGE para os anos de 2021 a 2025.

PRESSUPOSTOS:

Foram propostos quatro cenários de utilização dos medicamentos: cenário base: é o cenário atual, em que todos os indivíduos com dores osteoarticulares no âmbito do CEAF são tratados com naproxeno; cenário 1: considera 100% dos indivíduos com dores osteoarticulares um uso de diclofenaco; cenário 2: considera 100% dos indivíduos com dores osteoarticulares um uso de ibuprofeno; cenário 3: considera um market share progressivo entre ibuprofeno, diclofenaco e naproxeno ao longo de cinco anos.

RESULTADOS:

CONTEXTO A: a análise de impacto orçamentário revelou um potencial aumento de gastos de R\$ 5,04 milhões acumulados em cinco anos, se todos os pacientes atualmente em uso de ibuprofeno no SUS passarem a usar diclofenaco. Se todos os pacientes elegíveis ao tratamento substituírem o ibuprofeno pelo naproxeno, estima-se um custo incremental acumulado em cinco anos de R\$ 42,29 milhões e, por último, considerando um market share progressivo entre as tecnologias, foi estimado um impacto orçamentário de R\$ 8,34 milhões acumulados em cinco anos

CONTEXTO B: em relação ao cenário base, no qual todos os pacientes com dores osteoarticulares atendidos no CEAF utilizam naproxeno, a incorporação de diclofenaco poderá corresponder a uma potencial economia de R\$ 436.647,80, se todos os pacientes no âmbito do SUS substituírem o primeiro pelo segundo. No cenário 2, por outro lado, assumindo que todos os pacientes em uso de naproxeno passem a usar ibuprofeno, estima-se uma redução de gastos na ordem de R\$ 495.667,23 acumulados em cinco anos. Por fim, no cenário 3, com uma difusão progressiva do uso das três tecnologias, o impacto orçamentário decorrente da incorporação do diclofenaco equivale a uma economia de R\$ 397.885,13 acumulados em cinco anos.

CUSTO-EFETIVIDADE

A custo-efetividade da intervenção favorece a intervenção ou a comparação?

Diante das evidências disponíveis, assumiu-se o pressuposto de que o diclofenaco, naproxeno e o ibuprofeno apresentam a mesma eficácia e segurança para o tratamento de pacientes com dor crônica osteoarticular. Dessa forma, foi conduzida uma análise econômica do tipo custo-minimização, na perspectiva do SUS. Os custos assumidos foram restritos aos de aquisição dos medicamentos, obtidos no BPS/SIASG. Dessa forma, para uma mesma efetividade, em comparação ao ibuprofeno, o diclofenaco ocasionaria um aumento de custo anual por paciente de R\$ 24,12 e R\$ 9,72, respectivamente para os sais de potássio e sódio. Já na comparação entre diclofenaco e naproxeno, estima-se um aumento de custo anual por paciente de R\$ 111,60 a R\$ 97,20 para os sais de potássio e sódio, respectivamente. Por fim, comparando o ibuprofeno e o naproxeno, estima-se que o uso de naproxeno incorreria em um custo anual por paciente de R\$ 121,32 maior do que no cenário de uso do ibuprofeno.

EQUIDADE

Qual seria o impacto na equidade em saúde?

- O diclofenaco está aprovado em bula para tratamento de formas degenerativas e inflamatórias de reumatismo, tais como, artrite reumatoide e osteoartrite.
- É possível que a população já tenha acesso ao tratamento com diclofenaco por outras vias;
- Pacientes sem resposta a tratamentos prévios terão uma alternativa medicamentosa tão eficaz quanto a disponível atualmente no SUS.

ACEITABILIDADE

A intervenção é aceitável para os *stakeholders* chave?

Atualmente o SUS disponibiliza o ibuprofeno para tratamento da dor crônica osteoarticular e naproxeno para o tratamento da artrite reumatoide. É provável que a incorporação de um segundo AINE seja bem aceita, uma vez que figuraria uma alternativa para pacientes com falha, eventos adversos ou intolerantes aos medicamentos atualmente disponíveis. Como o custo do diclofenaco (sódico ou potássico) é menor que o ibuprofeno e naproxeno, isso pode se configurar um facilitador na aceitação por parte do pagador.

VIABILIDADE DE IMPLEMENTAÇÃO

A intervenção é viável de ser implementada?

O medicamento é facilmente disponível em farmácias, e por ser de administração oral poderia ser entregue diretamente ao paciente para autoadministração, mediante prescrição médica e orientação. Não existem requisitos especiais de armazenagem e estoque e nem de reestruturação organizacional da rede de assistência farmacêutica do SUS.

10 AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Os sítios eletrônicos das agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais National Institute for Health and Care excellence – NICE, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH*, *Scottish Medicine Consortium – SMC*; *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC* da Austrália foram pesquisados quanto às recomendações acerca do uso do diclofenaco para dor crônica.

O NICE publicou recentemente (3 de agosto de 2020) um projeto de diretriz clínica sobre a avaliação e tratamento da dor crônica em mais de 16 anos de acompanhamento. Este projeto recomenda que paracetamol, anti-inflamatórios não esteroidais (incluem aspirina e ibuprofeno), benzodiazepínicos ou opióides não devem ser oferecidos. Isso ocorre porque, embora houvesse pouca ou nenhuma evidência de que eles fizessem alguma diferença na qualidade de vida, dor ou sofrimento psicológico das pessoas, havia evidências de que eles podem causar danos, incluindo possível dependência (NICE, 2020). Não foram identificadas recomendações sobre o uso de diclofenaco e naproxeno orais para tratamento da dor crônica na agência internacional NICE ²⁷.

O CADTH realizou uma *overview* de RS e concluiu que o ibuprofeno foi superior ao paracetamol no alívio de uma variedade de condições dolorosas crônicas (incluindo osteoartrite, artrite reumatóide, enxaquecas e dores nas costas) em pacientes pediátricos²⁸. Não foram identificadas recomendações sobre o uso de diclofenaco e naproxeno orais para tratamento da dor crônica na agência internacional CADTH.

O SMC recomenda o uso do naproxeno para o tratamento de pacientes com artrite reumatóide, osteoartrite, anquilosante espondilite, distúrbios musculoesqueléticos agudos em adultos ²⁹. Não foram identificadas recomendações sobre o uso de diclofenaco e ibuprofeno orais na agência internacional SMC.

O PBAC fornece de forma contínua o diclofenaco, naproxeno e ibuprofeno para pacientes em cuidados paliativos com dor intensa, desde que tenha ocorrido consulta com um especialista ou serviço em cuidados paliativos.

11 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com dor crônica osteoarticular, decorrente de osteoartrite ou artrite reumatoide. A busca foi realizada no dia 15/01/2021, utilizando-se os termos “Chronic Pain”, “Chronic Pain Syndrome”, “Musculoskeletal Pain”, “Musculoskeletal”, “Rheumatoid Arthritis” e “Osteoarthritis” no CliniCalTrials; no Cortellis, foi utilizado o termo “Osteoarthritis”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando medicamentos resultantes da busca supracitada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com diclofenaco de sódio/potássio (tecnologia analisada neste relatório de recomendação) ou que avaliam terapia adjuvante/combinação para dor crônica osteoarticular.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da ANVISA, *European Medicines Agency (EMA)* e *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se seis tecnologias para compor o esquema terapêutico da dor crônica osteoarticular (Quadro 15).

QUADRO 15: MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA OSTEOARTICULAR.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para dor crônica osteoarticular
Ampion	Agonista do receptor de hidrocarboneto de arilo; Inibidor do antígeno-1 de células-tronco	Intravenosa Intra-articular	Fase 3 ^a	<u>ANVISA/ EMA/ FDA</u> Sem registro
Tanezumabe	Antagonista do receptor NGF	Intravenosa Subcutânea	Fase 3 ^a	<u>ANVISA/ EMA/ FDA</u> Sem registro
Fasinumabe	Antagonista do receptor NGF	Intravenosa Subcutânea	Fase 3 ^a	<u>ANVISA/ EMA/ FDA</u> Sem registro
Resiniferatoxina	Agonista do receptor VR1	Intra-articular	Fase 3 ^b	<u>ANVISA/ EMA/ FDA</u> Sem registro
JTA-004	Modulador do ácido hialurônico	Intra-articular	Fase 3 ^b	<u>ANVISA/ EMA/ FDA</u> Sem registro
TLC-599	Agonista do receptor de glicocorticóide; Inibidor da fosfolipase A2	Intra-articular	Fase 3 ^b	<u>ANVISA/ EMA/ FDA</u> Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em jan/2021. **Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; NGF – fator de crescimento nervoso (Nerve Growth Factor); VR1 – Receptor vanilóide do tipo 1.^a Completo; ^b Ativo, ainda não recrutando.

As tecnologias identificadas não possuem registro nas agências Anvisa, FDA e EMA para qualquer tipo de indicação clínica⁸³⁻⁸⁵ e, por isso, também não há avaliações nas principais agências internacionais de ATS.

Ampion é um anti-inflamatório biológico, peptidiomimético e não esteroidal, que inibe a ativação de células T. Ensaio clínico fase 3 (NCT03182686) foi conduzido para avaliar a eficácia do medicamento, em relação à dexametasona e ao placebo, em adultos com dor crônica causada por osteoartrite severa nos joelhos, e foi finalizado em 2017. Ampion foi administrado por via intra-articular em solução de 4 ml. Resultados do estudo apontaram melhoria tanto da dor quanto da função física, suportada pela avaliação global geral da doença; o efeito adverso mais comum foi artralgia e não ocorreram efeitos adversos graves relacionados ao tratamento ⁸⁶.

Tanezumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, cujo ensaio clínico fase 3 (NCT02528188) foi finalizado em fevereiro de 2019. O estudo avaliou a segurança e a eficácia de longo prazo do medicamento para o alívio da dor crônica, em relação à AINES, em pacientes com osteoartrite dos joelhos ou quadris. Tanezumabe foi administrado por via subcutânea na dose de 2,5 mg ou 5 mg a cada oito semanas. O desfecho primário de eficácia foi a mudança nas subescalas de dor e função física da WOMAC. Segundo resultados preliminares disponibilizados no ClinicalTrials, houve melhoria nas subescala de dor e função física apenas para a dose de 5 mg de Tanezumabe ⁸⁶.

Fasiumabe, anticorpo monoclonal humanizado, teve seu ensaio clínico fase 3 (NCT03285646) finalizado em maio de 2019. O estudo avaliou a segurança e a eficácia do medicamento em pacientes com osteoartrite dos joelhos ou quadris. Fasiumabe foi administrado por via subcutânea a cada quatro semanas. Até a última atualização deste relatório, não havia resultados publicados referente ao estudo ⁸⁶.

Resiniferatoxina é um medicamento analgésico, cujo ensaio clínico fase 3 (NCT04044742) tem previsão de término para março de 2023. O estudo está sendo conduzido para avaliar a eficácia e a segurança do medicamento no tratamento da dor crônica de intensidade moderada a grave em pacientes com osteoartrite dos joelhos. Resiniferatoxina será administrada por via intra-articular em dose única de 12,5 µg em volume de 5 ml. Até a última atualização deste relatório, não havia resultados publicados referente ao estudo ⁸⁶.

JTA-004 é um visco-suplemento não celular, composto por uma solução de proteína plasmática suplementada com ácido hialurônico e clonidina. Ensaio clínico fase 3 (NCT04333160) está sendo conduzido para avaliar a eficácia e a segurança do medicamento no tratamento de dor crônica devido à osteoartrite dos joelhos, e tem previsão de término para dezembro de 2021. JTA-004 será administrado por via intra-articular em dose única com volume de 2 ml. Até a última atualização deste relatório, não havia resultados publicados referente ao estudo ⁸⁶.

TLC-599 é uma formulação lipossomal de dexametasona, com liberação prolongada e controlada, cujo ensaio clínico fase 3 (NCT04123561) tem previsão de término para dezembro de 2021. O estudo objetiva avaliar a eficácia e a segurança do medicamento no tratamento da dor crônica moderada a grave em indivíduos com osteoartrite dos joelhos. TLC599 será administrado por via intra-articular em volume de 1 ml. Até a última atualização deste relatório, não havia resultados publicados referente ao estudo ⁸⁶.

12 IMPLEMENTAÇÃO

A implementação das tecnologias será direcionada à assistência farmacêutica do SUS e o financiamento será debatido pela Comissão Tripartite.

13 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Após a realização da busca sistemática da literatura, duas revisões sistemáticas com meta-análise em rede foram incluídas. Os resultados dessas meta-análises em rede não evidenciaram diferenças estatisticamente significantes entre o diclofenaco, o naproxeno e o ibuprofeno para os desfechos avaliados de eficácia: redução média da dor; função física e avaliação global dos pacientes mensurados pelas escalas VAS e likert; e rigidez e redução da dor mensurados pela escala WOMAC. Ademais, na revisão de Van Walsem et al., 2015²² foram realizadas análises em diferentes cenários (com combinação de doses para cada um dos medicamentos, com combinação das escalas de mensuração e com a inclusão apenas de estudos mais recentes e com amostras maiores) para testar a validade dos resultados, mostrando que todos esses cenários resultaram em conclusões semelhantes, quanto a não diferenciação da eficácia do diclofenaco, ibuprofeno e naproxeno.

Os resultados de segurança não demonstraram diferenças estatisticamente significantes entre o diclofenaco, ibuprofeno e naproxeno para os desfechos de risco de eventos adversos cardiovasculares e descontinuação de tratamento devido aos efeitos adversos. Contudo, para o desfecho de eventos adversos do trato gastrointestinal superior, a meta-análise em rede conduzida por Van Walsem et al., 2015 revelou que o diclofenaco apresentou um risco estatisticamente menor que o ibuprofeno e o naproxeno de ocasionar eventos adversos do trato gastrointestinal superior. No entanto, vale ressaltar que essa análise foi realizada apenas no cenário de doses combinadas para cada um dos medicamentos e que foram incluídos um número pequeno de estudos que avaliaram o ibuprofeno para esse desfecho (7 estudos), em comparação com as outras análises dos demais desfechos. Por esse motivo, os resultados apresentados para esse desfecho são frágeis, o que foi corroborado pela qualidade da evidência muito baixa.

Ambas as revisões sistemáticas apresentaram qualidade metodológica criticamente baixa pela ferramenta AMSTAR-2. A qualidade da evidência dos desfechos de redução da dor pela escala VAS, avaliação global do paciente pela escala VAS, frequência de eventos adversos cardiovasculares/gastrointestinais e descontinuação de tratamento devido a eventos adversos foram classificados como muito baixa; enquanto os desfechos de redução da dor pela escala WOMAC e rigidez foram considerados de qualidade moderada.

Com relação aos aspectos econômicos, diante das evidências disponíveis, foi considerada a equivalência terapêutica entre as três intervenções avaliadas. Dessa forma, por meio de uma análise de custo-minimização, foi identificada que a incorporação do diclofenaco ocasionaria um aumento de custo anual por paciente de R\$ 24,12 e R\$ 9,72, respectivamente para os sais de potássio e sódio, em comparação ao ibuprofeno. Já na comparação entre

diclofenaco e naproxeno, estima-se uma redução de custo anual por paciente de R\$ 111,60 a R\$ 97,20 para os sais de potássio e sódio, respectivamente e, por fim, comparando o ibuprofeno e o naproxeno, estima-se que o uso de naproxeno incorreria em um custo anual por paciente de R\$ 121,32 maior do que no cenário de uso do ibuprofeno. Incertezas acerca das posologias dos medicamentos utilizadas na vida real representam uma limitação do modelo, entretanto não há evidências que demonstrem que variações nas posologias favoreçam ou prejudiquem alguma das alternativas terapêuticas em especial. Ademais, ressalta-se que a premissa adotada de equivalência terapêutica foi baseada em dados provenientes de meta-análises indiretas, e não de estudos de inferioridade terapêutica, o que pode interferir na confiança dos resultados.

Para a análise de impacto orçamentário, foram propostos dois contextos: o primeiro considerava o uso de diclofenaco irrestrito no SUS, ou seja, como alternativa ao ibuprofeno (alternativa atualmente disponível); e o segundo considerou o diclofenaco como alternativa ao naproxeno, de acordo com o PCDT da Artrite Reumatoide ¹¹. A primeira análise revelou um custo incremental de R\$ 5,04 milhões acumulados em cinco anos, se todos os pacientes atualmente em uso de ibuprofeno no SUS passarem a usar diclofenaco. Se todos os pacientes elegíveis ao tratamento substituírem o ibuprofeno pelo naproxeno, estima-se um custo incremental acumulado em cinco anos de R\$ 42,29 milhões e, por último, considerando um *market share* progressivo entre as tecnologias, foi estimado um impacto orçamentário de R\$ 8,34 milhões acumulados em cinco anos. Por outro lado, no contexto do CEAF, estima-se uma redução de gastos na ordem de R\$ 436.647,80, se todos os pacientes no âmbito do CEAF substituírem o naproxeno pelo diclofenaco. Em outro cenário, se os pacientes em uso de naproxeno passarem a usar ibuprofeno, estima-se uma redução de gastos na ordem de R\$ 495.667,23 acumulados em cinco anos e, por fim, se considerarmos uma difusão progressiva do uso das três tecnologias, o impacto orçamentário decorrente da incorporação do diclofenaco equivale a uma economia de R\$ 397.885,13 acumulados em cinco anos. As principais limitações da análise de impacto orçamentário estão relacionadas aos dados de prevalência e de demanda aferida, além de incertezas acerca das posologias dos medicamentos a serem utilizadas e os dados da taxa de difusão. Para reduzir essas incertezas, uma análise de sensibilidade variando o *market share* foi realizada.

Ressalta-se, ainda, que a agência NICE recomenda o não uso do ibuprofeno para o tratamento da dor crônica. O SMC recomenda o uso do naproxeno para o tratamento de pacientes com artrite reumatóide, osteoartrite, anquilosante espondilite, distúrbios musculoesqueléticos agudos em adultos. O PBAC recomenda o uso do diclofenaco, naproxeno e ibuprofeno para pacientes em cuidado paliativo com dor intensa, desde que tenham sido consultados por especialistas ou serviço em cuidados paliativos. O CADTH realizou uma *overview* de RS e concluiu que o ibuprofeno foi superior ao paracetamol no alívio de uma variedade de condições dolorosas crônicas em pacientes pediátricos, entretanto não foram identificadas recomendações sobre o uso de diclofenaco e naproxeno orais para tratamento da dor crônica, nem em pacientes pediátricos, nem em pacientes adultos.

Dessa forma, à luz das evidências, parece haver equivalência terapêutica entre ibuprofeno, naproxeno e diclofenaco para o tratamento da dor crônica osteoarticular. Estima-se que, para um mesmo benefício, o tratamento com diclofenaco (sódico ou potássico) custará menos que os tratamentos com o ibuprofeno e naproxeno.

14 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Em 06 de maio de 2021, na 97ª Reunião Ordinária da Conitec, os membros presentes do Plenário deliberaram, em unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do diclofenaco oral para o tratamento da dor crônica musculoesquelética. A deliberação considerou o fato das evidências sugerirem equivalência terapêutica do diclofenaco em relação aos tratamentos já disponibilizados no SUS, em termos de eficácia e segurança. Ademais, considerou-se que a incorporação do diclofenaco resultaria em um incremento no impacto orçamentário quando comparado ao ibuprofeno.

15 CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 45 foi realizada entre os dias 27/05/2021 e 15/06/2021. Foram recebidas sete contribuições, sendo três pelo formulário para contribuições técnico-científicas e quatro 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>).

15.1 Contribuições Técnico-Científicas

Dentre as três contribuições de cunho técnico-científico enviadas, uma não concordou e nem discordou da recomendação preliminar, uma concordou e uma discordou. Nenhuma contribuição anexou documentos para análise.

15.1.1. Perfil dos Participantes

Dentre as contribuições técnico-científicas, duas foram feitas por pessoa física (67%, profissionais de saúde e sociedade médica e interessado no tema) e uma por pessoa jurídica (33%, secretaria estadual de saúde).

Todas as participantes da consulta pública como pessoa física se autodeclararam do sexo feminino, com idade entre 40 e 59 anos, brancas e residentes na região sudeste do Brasil.

15.1.2 Evidências clínicas, avaliação econômica e análise de impacto orçamentário

Nenhuma das contribuições enviadas apresentou comentários ou enviou anexos referentes às evidências clínicas, à avaliação econômica e à análise de impacto orçamentário.

15.1.3 Contribuição além dos aspectos citados

Uma contribuição que não concordou e nem discordou da recomendação preliminar apresentou o seguinte argumento:

“Sendo o diclofenaco um medicamento análogo ao ibuprofeno, sugerimos a avaliação da incorporação deste medicamento nas fases subaguda e crônica da infecção por Chikungunya compreendidas após 14 dias do início dos sintomas. Indicado para osteoartrite ou artrite reumatoide e dor crônica osteoarticular, o diclofenaco representa uma opção para o tratamento da dor apresentada por pacientes infectados pela Chikungunya. Ressaltamos o custo-efetivo deste item, como bem esclarecido pelo relatório técnico desta consulta., , Referência , https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/chikungunya_manejo_clinico.pdf,”

Ressalta-se que o presente relatório de recomendação avaliou o diclofenaco para o tratamento da dor crônica musculoesquelética de diferentes origens. Pacientes com condições que resultem em dor musculoesquelética em fase aguda ou subaguda fogem ao escopo desse relatório.

15.2 Contribuições de Experiência e Opinião

Dentre as quatro contribuições recebidas pelo formulário de experiência e opinião, duas discordaram da recomendação preliminar da Conitec, uma não concordou e nem discordou e uma concordou. Ambas as contribuições discordantes estavam equivocadas, sendo relativas a outros temas em consulta.

15.2.1 Perfil dos participantes

A totalidade das contribuições foi feita por pessoa física, das quais três foram provenientes de familiar, cuidados ou amigo e paciente, e uma de paciente. A participação foi igualitária entre os sexos, com idade entre 25 e 59 anos. Todos os participantes se autodeclararam brancos e a maioria foi proveniente da região sudeste do País.

15.2.2 Experiência como paciente

Uma contribuição não concordou e nem discordou da recomendação preliminar e apresentou o seguinte argumento:

“Usei diclofenaco e não melhorei. A dor continuou, não diminuiu, aumentando a dor e dando muita dor tb parte gástrica”

Esse mesmo participante não destacou nenhum aspecto positivo da tecnologia e destacou como aspectos negativos:

“Muitos. A dor continuou, não diminuiu, aumentando a dor e dando muita dor tb parte gástrica”

A outra contribuição estava equivocada quanto à concordância com a recomendação preliminar. Pelo conteúdo do documento enviado, identificou-se que, na realidade, o participante estava de acordo com a incorporação do diclofenaco:

Pontos positivos: “Excelente ação antiinflamatória e analgésica sem efeitos colaterais comuns a muitos antiinflamatórios.”

Pontos negativos: “Não vi pontos negativos.”

15.3 Avaliação global das contribuições

A Consulta Pública nº 45 foi realizada entre os dias 27/05/2021 e 15/05/2021. Foram recebidas sete contribuições, sendo três pelo formulário de contribuições técnico-científicas e quatro pelo formulário de contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Dentre as contribuições enviadas, houve um equilíbrio entre as opiniões em relação à recomendação e nem todas trouxeram comentários que as sustentassem. Em geral, os comentários foram contraditórios e versaram sobre a ação anti-inflamatória do diclofenaco e seus eventos adversos. Um comentário também solicitou a incorporação de diclofenaco para o tratamento de Pacientes com *Chikungunya* em fase subaguda e crônica. Não foram apresentadas novas evidências ou propostas de preço para a tecnologia avaliada.

16 RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da Conitec presentes na 99ª reunião ordinária, no dia 01 de julho de 2021, deliberaram por unanimidade pela não incorporação do diclofenaco oral para tratamento de pacientes com dor crônica musculoesquelética. O Plenário considerou que não foram enviadas novas informações que pudessem mudar a recomendação, além da representatividade nesta CP ter sido baixa e com poucas contribuições técnicas. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 641/2021.

17 DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 45, DE 20 DE JULHO DE 2021

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o diclofenaco (uso oral) para o tratamento da dor crônica musculoesquelética.

Ref.: 25000.064590/2021-62, 0021718868.



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, o diclofenaco (uso oral) para o tratamento da dor crônica musculoesquelética.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC, sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico <http://conitec.gov.br/>.

Art. 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

18 REFERÊNCIAS

1. MERSKEY; BOGDUK. *Book Review: Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2nd Edition. Anaesthesia and Intensive Care* vol. 23 (1995).
2. WHO. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (11th ed.; ICD-11). (2019).
3. Bennett, M. I., Smith, B. H., Torrance, N. & Lee, A. J. Can pain can be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians. *Pain* **122**, 289–294 (2006).
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 1083, DE 02. DE OUTUBRO DE 2012. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. *Brasília* **7**, 1–25 (2012).
5. Perrot, S. *et al.* The IASP classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* **160**, 77–82 (2019).
6. Jackson, T. *et al.* Prevalence of chronic pain in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* **385**, S10 (2015).
7. March, L. *et al.* Burden of disability due to musculoskeletal (MSK) disorders. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **28**, 353–366 (2014).
8. BRIGGS *et al.* Reducing the global burden of musculoskeletal conditions. *Bull World Heal. Organ* **96**, 366–368 (2018).
9. Atzeni, F., Masala, I. F. & Sarzi-Puttini, P. A Review of Chronic Musculoskeletal Pain: Central and Peripheral Effects of Diclofenac. *Pain Ther.* **7**, 163–177 (2018).
10. Vergne-salle, P. WHO Analgesic Ladder: Is It Appropriate for Joint Pain? From NSAIDS to Opioids. *Iasp* 2015–2017 (2015).
11. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 16, DE 05 DE NOVEMBRO DE 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Brasília, 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_PCDT_ArtriteReumatoide_460_2020.pdf.
12. Geenen, R. *et al.* EULAR recommendations for the health professional’s approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **77**, 797–807 (2018).
13. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Osteoarthritis: care and management. *NICE Guidel.* 1–30 (2020).
14. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Rheumatoid arthritis in adults: management. *NICE Clin. Guidel.* 1–31 (2018).
15. World Health Organization. WHO’s cancer pain ladder for adults. 1–2 (2009).
16. DrugBank. Diclofenac. (2020).
17. NOVARTIS Biociências LTDA. VOLTAREN® diclofenaco sódico. *Bula do Medicam.* (2020) doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
18. NOVARTIS Biociências LTDA. CATAFLAM® diclofenaco potássico. *Bula do Medicam.* (2019) doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
19. Sterne, J. A. C. *et al.* RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* **366**, 1–8 (2019).
20. SHEA *et al.* AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* **358**, (2017).
21. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e Insumos em saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME 2020 no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)*. (2020).
22. van Walsem, A. *et al.* Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs

- and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Arthritis Res. Ther.* **17**, 1–18 (2015).
23. Bannuru, R. R. *et al.* Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A systematic review and network meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* **162**, 46–54 (2015).
 24. GUYATT *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* **336**, (2008).
 25. Carvalho, R. C. de *et al.* Prevalence and characteristics of chronic pain in Brazil: a national internet-based survey study. *Brazilian J. Pain* **1**, 331–338 (2018).
 26. Brasil. Ministério da Saúde. *Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos* http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf (2012).]
 27. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Guideline 4 Chronic pain in over 16s: assessment and management - Draft for consultation. August 2020. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ng10069/documents/draft-guideline>.
 28. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Chronic Pain in Pediatric Populations: Clinical Effectiveness. Ottawa: CADTH; 2020 May. (CADTH rapid response report: summary of abstracts).
 29. SMC. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic pain. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 136). [December 2013]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>.

Material Suplementar 1 – Relação dos estudos excluídos na fase 3.

QUADRO 16: RELAÇÃO DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS NA FASE 3 E SEUS MOTIVOS DE EXCLUSÃO.

Estudo	Motivo de exclusão
Bannuru et al, 2013 ²⁸	Tipo de publicação: resumo
Bellamy et al, 1993 ²⁹	Tipo de publicação: resumo
Bjordal et al, 2004 ³⁰	Tipo de estudo: não estratifica os resultados por medicamento, e sim por classe terapêutica
Bjordal et al, 2007 ³¹	Tipo de estudo: não estratifica os resultados por medicamento, e sim por classe terapêutica
Car et al, 1978 ³²	Tipo de estudo: compara diferenças nos resultados de diferentes centros.
Ciulli et al, 1993 ³³	Tipo de comparador: tenoxicam
da Costa et al, 2016 ³⁴	Tipo de comparador: placebo
Dahlberg et al, 2009 ³⁵	Tipo de comparador: celecoxibe
Deeks et al, 2002 ³⁶	Tipo de estudo: não estratifica os resultados por medicamento, e sim por classe terapêutica
Diaz et al, 1995 ³⁷	Tipo de comparador: aceclofenaco
Driessens et al, 1994 ³⁸	Tipo de intervenção: diclofenaco e ibuprofeno de liberação modificada
Dunky et al, 1989 ³⁹	Tipo de comparador: tenoxicam
Eisenkolb et al, 1993 ⁴⁰	Tipo de comparador: etodolaco
Esselinckx et al, 1990 ⁴¹	Tipo de comparador: tenoxicam
Essex et al, 2013 ⁴²	Tipo de estudo: revisão narrativa com meta-análise
Fan et al, 2020 ⁴³	Tipo de comparador: não inclui ibuprofeno
Gerecz-Simon et al, 1990 ⁴⁴	Tipo de comparador: piroxicam
Germain BF	Texto completo não disponível
Goei et al, 1997 ⁴⁵	Tipo de comparador: meloxicam
Grisanti et al, 1992 ⁴⁶	Tipo de comparador: etodolaco
Guyot et al, 2017 ⁴⁷	Tipo de estudo: revisão sistemática de dados não publicados
Hawkey et al, 1998 ⁴⁸	Tipo de comparador: meloxicam
Huang et al, 2019 ⁴⁹	Tipo de população: pacientes com dor oncológica
Huskisson et al, 1999 ⁵⁰	Tipo de comparador: nimesulida
Jung et al, 2018 ⁵¹	Tipo de comparador: não inclui ibuprofeno
Kellner et al, 2011 ⁵²	Tipo de publicação: resumo
Khan et al, 1992 ⁵³	Tipo de comparador: etodolaco
Kreutzkamp et al	Texto completo não disponível
Laine et al, 2009 ⁵⁴	Tipo de comparador: etoricoxibe
Lee et al, 2004 ⁵⁵	Tipo de estudo: não estratifica os resultados por medicamento, e sim por classe terapêutica
Loza et al, 2008 ⁵⁶	Tipo de população: inclui pacientes com dor não crônica
March et al, 1994 ⁵⁷	Tipo de comparador: acetaminofeno
Marks et al, 2011 ⁵⁸	Tipo de estudo: nenhum estudo incluído na revisão sistemática
Marks et al, 2012 ⁵⁹	Tipo de comparador: Atualização da revisão Marks et al, 2011, com apenas um ECR incluído que avalia diclofenaco versus celecoxibe
McKenna et al, 2001 ⁶⁰	Tipo de comparador: celecoxibe
Moser et al, 1989 ⁶¹	Tipo de comparador: tenoxicam e piroxicam
Omolulu et al, 2005 ⁶²	Tipo de comparador: nimesulida
Pareek et al, 2013 ⁶³	Tipo de comparador: aceclofenaco
Pavelka, K 2012 ⁶⁴	Tipo de estudo: revisão sistemática sem meta-análise

Porto et al., 1998 ⁶⁵	Tipo de comparador: nimesulida
Riedemann et al., 1993 ⁶⁶	Tipo de publicação: resumo
Sarzi-Puttini et al., 2013 ⁶⁷	Tipo de publicação: resumo
Sarzi-Puttini et al., 2014 ⁶⁸	Tipo de publicação: resumo
Scharf et al., 1982 ⁶⁹	Tipo de comparador: naproxeno
Scott et al., 2007 ⁷⁰	Tipo de estudo: não estratifica os resultados por medicamento, e sim por classe terapêutica
Silverstein et al., 2000 ⁷¹	Tipo de comparador: celecoxibe
Singh et al., 2006 ⁷²	Tipo de comparador: naproxeno e celecoxibe
Siroux et al., 1977 ⁷³	Tipo de comparador: naproxeno
Stewart et al., 1988 ⁷⁴	Tipo de publicação: resumo
Taşcioğlu	Texto completo não disponível
Towheed et al., 1997 ⁷⁵	Tipo de publicação: resumo
Van Walsem et al., 2014 ⁷⁶	Tipo de publicação: resumo
Verkleij et al., 2012 ⁷⁷	Tipo de publicação: resumo
Verkleij et al., 2015 ⁷⁸	Tipo de comparador: paracetamol
Vetter et al., 1985 ⁷⁹	Tipo de publicação: resumo
Via et al.,	Texto completo não disponível
Ward et al., 1995 ⁸⁰	Tipo de comparador: aceclofenaco
Wegman et al., 2004 ⁸¹	Tipo de publicação: resumo
Yocum et al., 2000 ⁸²	Tipo de comparador: meloxicam

Material Suplementar 2 – Sumarização dos resultados dos estudos incluídos (Summary Of Findings [SOF] do software GRADE PRO).

Avaliação da qualidade							Impacto	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Redução da dor avaliada pela escala VAS em 6 semanas (no cenário com a combinação de todas as doses de cada intervenção)

60	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	muito grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	O diclofenaco de 150 mg/dia foi estatisticamente melhor para a redução da dor na escala VAS que o acetaminofeno 4.000 mg/dia (DM: -9,1 (IC95%: -13,5 a -4,7)) e o placebo (DM: -13,5 (IC95%: -16,7 a -10,4)), em seis semanas de acompanhamento. A DM entre o diclofenaco 150 mg/dia e o naproxeno 1.000 mg/dia foi de -3,4 (IC95%: -7,0 a 0,1). A DM entre o diclofenaco 150 mg/dia e o ibuprofeno 2.400 mg/dia foi de -3,2 (IC95%: -7,9 a 1,5). O diclofenaco de 100 mg/dia só foi estatisticamente melhor para a redução da dor pela escala VAS que o placebo, em seis semanas de acompanhamento. A DM entre o diclofenaco 100 mg/dia e o naproxeno 1.000 mg/dia foi de 0,4 (IC95%: -4,4 a 5,2). A DM entre o diclofenaco 150 mg/dia e o ibuprofeno 2.400 mg/dia foi de 0,7 (IC95%: -5,0 a 6,4).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
----	-------------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------	-----------	--------	---	---------------------	---------

Redução da dor avaliada pela escala VAS em 12 semanas (no cenário com a combinação de todas as doses de cada intervenção)

36	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	muito grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	O diclofenaco de 150 mg/dia foi estatisticamente melhor para a redução da dor na escala VAS que o placebo (DM: -12,3 (IC95%: -17,3 a -7,4)), em 12 semanas de acompanhamento. A DM entre o diclofenaco 150 mg/dia e o naproxeno 1.000 mg/dia foi de -3,3 (IC95%: -8,6 a 1,8). A DM entre o diclofenaco 150 mg/dia e o ibuprofeno 2.400 mg/dia foi de -4,5 (IC95%: -11,5 a 2,4). O diclofenaco de 100 mg/dia só foi estatisticamente melhor para a redução da dor pela escala VAS que o placebo, em seis semanas de acompanhamento. A DM entre o diclofenaco 100 mg/dia e o naproxeno 1.000 mg/dia foi de 0,7 (IC95%: -3,8 a 4,9). A DM entre o diclofenaco 150 mg/dia e o ibuprofeno 2.400 mg/dia foi de -0,6 (IC95%: -7,1 a 5,6).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
----	-------------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------	-----------	--------	---	---------------------	---------

Redução da dor avaliada pela escala WOMAC em 12 semanas

129	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	grave ^c	não grave	nenhum	Todas as intervenções foram estatisticamente melhores que o placebo após três meses de tratamento. Não foi identificada diferença entre diclofenaco e ibuprofeno [tamanho do efeito: 0,07 (IC95% -0,17 a 0,32)], nem para diclofenaco e naproxeno [tamanho do efeito: 0,13 (IC95% -0,07 a 0,33)], no desfecho de redução da dor em três meses.	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
-----	-------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	--	---------------	---------

Rigidez em 12 semanas

76	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	grave ^c	não grave	nenhum	Naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco e celecoxibe foram estatisticamente superiores ao placebo na redução da rigidez articular. Não foi identificada diferença estatisticamente significantes entre diclofenaco e ibuprofeno [diferença média (DM): 0,01 (IC95% -0,20 a 0,22)], nem entre diclofenaco e naproxeno [DM: 0,05 (IC95% -0,14 a 0,24)], nem entre naproxeno e ibuprofeno [DM: 0,04 (IC95% -0,14 a 0,21)], na redução da rigidez articular da linha de base até três meses de tratamento.	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
----	-------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	---	---------------	------------

Avaliação Global do Paciente pela escala VAS em 6 semanas

24	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	muito grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	O diclofenaco de 150 mg/dia só foi estatisticamente melhor que o placebo para o desfecho de avaliação global do paciente pela escala VAS em seis semanas de acompanhamento	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
----	-------------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------	-----------	--------	--	---------------------	------------

Avaliação Global do Paciente pela escala VAS em 12 semanas

12	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	muito grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	O diclofenaco de 100 mg/dia só foi estatisticamente melhor que o placebo, para o desfecho de avaliação global do paciente pela escala VAS em 12 semanas de acompanhamento.	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
----	-------------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------	-----------	--------	--	---------------------	------------

Frequência de eventos adversos cardiovasculares (no cenário com a combinação de todas as doses de cada intervenção)

15	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	muito grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	O diclofenaco não apresentou diferença de risco de eventos cardiovasculares estatisticamente significante em relação ao celecoxibe [RR de 1,2 (IC95%: 0,8, 1,8)], naproxeno [RR 0,9 (IC95%:0,4, 1,9)], etoricoxibe [RR 1,1 (IC95%: 0,9, 1,3)] e ibuprofeno [RR 1,1 (IC95%: 0,7, 1,9)]	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
----	-------------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------	-----------	--------	---	---------------------	------------

Frequência de eventos adversos do trato gastrointestinal superior (no cenário com a combinação de todas as doses de cada intervenção)

20	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	muito grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	O diclofenaco foi associado a um menor risco de eventos gastrointestinais superiores se comparado ao naproxeno [RR 0,3 (IC95%: 0,2; 0,6)] e o ibuprofeno [RR 0,5 (IC95%: 0,3; 0,9)]. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o diclofenaco e o celecoxibe [RR 1,4 (IC95%: 0,8; 2,3)]. E o diclofenaco foi associado a um maior risco de eventos gastrointestinais superiores em relação ao etoricoxibe [RR 1,5 (IC95%: 1,3; 1,9)]	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
----	-------------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------	-----------	--------	--	---------------------	------------

Descontinuação do tratamento por eventos adverso

105	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	muito grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	O diclofenaco não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao naproxeno [RR 1,1 (IC 95%: 0,9-1,4)], ibuprofeno [RR 0,9 (IC 95%: 0,7-1,2)] e acetaminofeno [RR 0,9 (IC 95%: 0,6-1,4)]. O risco de descontinuação por eventos adversos foi estatisticamente maior para o diclofenaco quando comparado com o placebo [RR 1,6 (IC 95%: 1,3-1,9)], celecoxibe [RR 1,4 (IC 95%: 1,2-1,8)] e etoricoxibe [RR 1,7 (IC 95%: 1,4-2,2)]	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
-----	-------------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------	-----------	--------	--	---------------------	------------

CI: Confidence interval

Justificativas:

- A revisão de Van Walsen utilizou JADAD para avaliação do risco de viés dos ECR incluídos e vários ECR apresentaram JADAD 3.
- A revisão de van Walsen não avalia a heterogeneidade das meta-análises, nem discute potenciais impactos de eventuais inconsistências na confiança da estimativa de efeito.
- As estimativas de efeito são provenientes de meta-análises indiretas, o que pode comprometer a confiança nos resultados.
- A maioria dos estudos incluídos na revisão de Bannuru apresenta risco de viés incerto para os domínios de randomização, alocação, cegamento do investigador.

REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS

28. Bannuru et al. Comparative Effectiveness Of Pharmacological Interventions For Knee Osteoarthritis: A Network Meta-Analysis. *Am. Coll. Rheumatol.* **65**, S915–S916 (2013).
29. Bellamy et al. A multicenter study of tenoxicam and diclofenac in patients with osteoarthritis of the knee. *J. Rheumatol.* **20**, 999–1004 (1993).
30. Bjordal, J. M., Ljunggren, A. E., Klovning, A. & Slørdal, L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: Meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Br. Med. J.* **329**, 1317–1320 (2004).
31. Bjordal, J. M., Klovning, A., Ljunggren, A. E. & Slørdal, L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur. J. Pain* **11**, 125–138 (2007).
32. Car, A. et al. A double-blind multicentre comparison of diclofenac sodium and naproxen in osteoarthrosis of the hip. *Scand. J. Rheumatol.* **7**, 63–68 (1978).
33. Ciolli L et al. Therapeutic efficacy of tenoxicam in osteoarthrosis disease. A comparative double-blind study of diclofenac. *Acta Orthop. Belg.* (1993).
34. da Costa, B. R. et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet* **390**, e21–e33 (2017).
35. Dahlberg, L. E., Holme, I., Høye, K. & Ringertz, B. A randomized, multicentre, double-blind, parallel-group study to assess the adverse event-related discontinuation rate with celecoxib and diclofenac in elderly patients with osteoarthritis. *Scand. J. Rheumatol.* **38**, 133–143 (2009).
36. Deeks, J. J., Smith, L. A. & Bradley, M. D. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: Systematic review of randomised controlled trials. *Br. Med. J.* **325**, 619–623 (2002).
37. Diaz C et al. Efficacy and tolerability of aceclofenac versus diclofenac in the treatment of knee arthritis: a multicentre study. *Eur. J. Rheumatol Inflamm* 1996;16(1)17-22. doi:10.19056/ijmdsjssmes/2015/v4i2/79789.
38. Driessens, M. et al. Efficacy and tolerability of sustained-release ibuprofen in the treatment of patients with chronic back pain. *Curr. Ther. Res.* **55**, 1283–1292 (1994).
39. Dunky, A. et al. Tenoxicam Versus Diclofenac Retard in Osteoarthritis of the Knee: A Double-Blind Multicentre Study. *Drug Investig.* **2**, 47–48 (1990).
40. Eisenkolb, T., Cawley, M. I. D., Dean, S. & Wagenhauser, F. Double-blind, parallel-group evaluation of the safety and efficacy of etodolac compared with diclofenac in patients with osteoarthritis of the knee. *Acta Ther.* **19**, 137–150 (1993).
41. Esselinckx, W. & Stenier, P. Double-blind comparative study of tenoxicam in arthrosis of the knee and hip. *Curr. Ther. Res. - Clin. Exp.* **48**, 206–215 (1990).
42. Essex, M. N., Zhang, R. Y., Berger, M. F., Upadhyay, S. & Park, P. W. Erratum: Safety of celecoxib compared with placebo and non-selective NSAIDs: Cumulative meta-analysis of 89 randomized controlled trials (Expert Opin Drug Saf (2013) 12:4 (465-477)). *Expert Opin. Drug Saf.* **12**, 913 (2013).
43. Fan, M. et al. Indirect comparison of NSAIDs for ankylosing spondylitis: Network meta-analysis of randomized, double-blinded, controlled trials. *Exp. Ther. Med.* 3031–3041 (2020) doi:10.3892/etm.2020.8564.
44. Gerecz-Simon, E. et al. A controlled comparison of piroxicam and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Clin. Rheumatol.* **9**, 229–234 (1990).
45. Goei The, H. S., Lund, B., Distel, M. R. & Bluhmki, E. A double-blind, randomized trial to compare meloxicam 15 mg with diclofenac 100 mg in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthr. Cartil.* **5**, 283–288 (1997).
46. Grisanti, A. M., Lopes Vaz, A. A. & Samara, A. M. Comparison of etodolac and diclofenac in osteoarthritis of the knee. *Clin.*

Ther. **14**, 791–800 (1992).

47. Guyot, P. *et al.* Efficacy and safety of diclofenac in osteoarthritis: Results of a network meta-analysis of unpublished legacy studies. *Scand. J. Pain* **16**, 74–88 (2017).
48. Hawkey, C. *et al.* Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *Br. J. Rheumatol.* **37**, 937–945 (1998).
49. Huang, R. *et al.* Comparative efficacy of therapeutics for chronic cancer pain: A Bayesian network meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* **37**, 1742–1752 (2019).
50. Huskisson, E. C. *et al.* Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: An active controlled equivalence study. *Curr. Ther. Res. - Clin. Exp.* **60**, 253–265 (1999).
51. Jung, S. Y. *et al.* Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *Mod. Rheumatol.* **28**, 1021–1028 (2018).
52. Kellner, H., Essex, M. & Li, C. 311 SAFETY AND EFFICACY OF NSAIDs IN ELDERLY ARTHRITIS PATIENTS: A SUBGROUP ANALYSIS. *Osteoarthr. Cartil.* **19**, S144 (2011).
53. Khan, F. M. & Williams, P. I. Double-blind comparison of etodolac SR and diclofenac SR in the treatment of patients with degenerative joint disease of the knee. *Curr. Med. Res. Opin.* **13**, 1–12 (1992).
54. Laine, L. *et al.* How common is diclofenac-associated liver injury? Analysis of 17,289 arthritis patients in a long-term prospective clinical trial. *Am. J. Gastroenterol.* **104**, 356–362 (2009).
55. Lee, C. *et al.* A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res.* **51**, 746–754 (2004).
56. Loza, E. Revisión sistemática: ¿Es eficaz y seguro el uso de AINE para los ancianos? *Reumatol. Clin.* **4**, 172–182 (2008).
57. March, L. *et al.* N of 1 Trials Comparing a Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug With Paracetamol in Osteoarthritis. *Bmj* **309**, 1041 (1994).
58. Marks, J. L., Colebatch, A. N., Buchbinder, R. & Edwards, C. J. Pain management for rheumatoid arthritis and cardiovascular or renal comorbidity. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2011) doi:10.1002/14651858.cd008952.pub2.
59. Marks, J. L., Van Der Heijde, D. M., Colebatch, A. N., Buchbinder, R. & Edwards, C. J. Pain pharmacotherapy in patients with inflammatory arthritis and concurrent cardiovascular or renal disease: A Cochrane systematic review. *J. Rheumatol.* **39**, 81–84 (2012).
60. McKenna, F. *et al.* Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scand. J. Rheumatol.* **30**, 11–8 (2001).
61. Moser, U., Waldburger, H., Schwarz, H. A. & Gobelet, C. A. A double-blind randomised multicentre study with tenoxicam, piroxicam and diclofenac sodium retard in the treatment of ambulant patients with osteoarthritis and extra-articular rheumatism. *Scand. J. Rheumatol.* **18**, 71–80 (1989).
62. Omololu, B., Alonge, T. O., Ogunlade, S. O. & Aduroja, O. O. Double blind clinical trial comparing the safety and efficacy of nimesulide (100mg) and diclofenac in osteoarthrosis of the hip and knee joints. *West African Journal of Medicine* vol. 24 128–133 (2005).
63. Pareek, A. & Chandurkar, N. Comparison of gastrointestinal safety and tolerability of aceclofenac with diclofenac: A multicenter, randomized, double-blind study in patients with knee osteoarthritis. *Curr. Med. Res. Opin.* **29**, 849–859 (2013).
64. Pavelka, K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: A systematic review of randomised controlled trials. *Curr. Med. Res. Opin.* **28**, 163–178 (2012).
65. Porto, A. *et al.* Gastroduodenal tolerability of nimesulide and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Curr. Ther. Res. - Clin. Exp.* **59**, 654–665 (1998).

66. Riedemann, P. J., Bersinic, S., Cuddy, L. J., Torrance, G. W. & Tugwell, P. X. A study to determine the efficacy and safety of tenoxicam versus piroxicam, diclofenac and indomethacin in patients with osteoarthritis: A meta-analysis. *J. Rheumatol.* **20**, 2095–2103 (1993).
67. Sarzi-Puttini, P., Atzeni, F., Lanata, L. & Bagnasco, M. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin. Exp. Rheumatol.* **31**, 731–738 (2013).
68. Sarzi-Puttini P et al. A NEW SAFETY META-ANALYSIS OF KETOPROFEN VS IBUPROFEN AND DICLOFENAC: RISK AND BENEFIT OF NON STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS BEYOND EFFICACY META-ANALYSIS. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 1085.4-1086 (2014).
69. Scharf, Y., Nahir, M., Schapira, D. & Lorber, M. A comparative study of naproxen with diclofenac sodium in osteoarthrosis of the knees. *Rheumatology* **21**, 167–170 (1982).
70. Scott, P. A., Kingsley, G. H., Smith, C. M., Choy, E. H. & Scott, D. L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and myocardial infarctions: Comparative systematic review of evidence from observational studies and randomised controlled trials. *Ann. Rheum. Dis.* **66**, 1296–1304 (2007).
71. Silverstein FE et al. Gastrointestinal Toxicity With Celecoxib vs Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis The CLASS Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* **284**, 1247–1255 (2000).
72. Singh, G. *et al.* Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I study. *Am. J. Med.* **119**, 255–266 (2006).
73. Siraux, P. Diclofenac (Voltaren®) for the Treatment of Osteo-Arthrosis: A Double-Blind Comparison with Naproxen. *J. Int. Med. Res.* **5**, 169–174 (1977).
74. Stewart, I. & Thomas, A. Mefenamic acid compared with diclofenac sodium in elderly patients with osteoarthritis. *Br. J. Clin. Pract.* **42**, 316–320 (1988).
75. Towheed, T. E. & Hochberg, M. C. A systematic review of randomized controlled trials of pharmacological therapy in osteoarthritis of the hip. *J. Rheumatol.* **24**, 349–357 (1997).
76. Van Walsem, A. *et al.* Comparative efficacy and safety of diclofenac versus naproxen in pain relief: Results of a systematic literature review and network meta-analysis. *Clin. Exp. Rheumatol.* **32**, S83 (2014).
77. Verkleij, S. P., Luijsterburg, P. A., Koes, B. W., Bohnen, A. M. & Bierma-Zeinstra, S. M. Diclofenac not more effective than acetaminophen in patients with mild knee osteoarthritis: results of a randomized controlled trial in primary care with a 12-week follow-up. *Osteoarthr. Cartil.* **20**, S171–S172 (2012).
78. Verkleij, S. P. J. *et al.* Effectiveness of diclofenac versus paracetamol in knee osteoarthritis: A randomised controlled trial in primary care. *Br. J. Gen. Pract.* **65**, e530–e537 (2015).
79. Vetter, G. A comparison of naproxen and diclofenac sodium in the treatment of osteoarthritis in elderly patients. *Br. J. Clin. Pract.* **39**, 276–281 (1985).
80. Ward, D. E., Veys, E. M., Bowdler, J. M. & Roma, J. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin. Rheumatol.* **14**, 656–662 (1995).
81. Wegman, A., Van Der Windt, D., Van Tulder, M., Stalman, W. & De Vries, T. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs or Acetaminophen for Osteoarthritis of the Hip or Knee? A Systematic Review of Evidence and Guidelines. *J. Rheumatol.* **31**, 344–354 (2004).
82. Yocum, D. Safety and Efficacy of Meloxicam in the Treatment of Osteoarthritis. *Arch. Intern. Med.* **160**, 2947 (2000)
83. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em janeiro de 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
84. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em janeiro de 2020. Disponível em: www.fda.gov.
85. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em janeiro de 2020. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

