

Ampliação de uso do Naproxeno para o tratamento da Artrite Reativa

2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

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

Elaboração dos estudos

Bárbara Corrêa Krug - Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Candice B. Treter Gonçalves - HAOC

Haliton Alves de Oliveira Junior - HAOC

Paulo Dornelles Picon - HAOC

Revisão técnica

Gustavo Luís Meffe Andreoli

MARCO LEGAL

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

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

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

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

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

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

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

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

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

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

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

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

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 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
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

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

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

Tabelas

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).....	8
Tabela 2. Desfechos definidos <i>a priori</i> e estudos que os avaliaram conforme população	11
Tabela 3. Variáveis da análise de impacto orçamentário.....	17
Tabela 4. Análise do impacto orçamentário da incorporação de naproxeno para artrite reativa–cenário base.	17
Tabela 5. Análise do impacto orçamentário da incorporação de naproxeno para artrite reativa com análise de sensibilidade – custo do tratamento.....	17
Tabela 6. Análise do impacto orçamentário da incorporação de naproxeno para artrite reativa com análise de sensibilidade – tempo de tratamento.	18
Tabela 7. Análise do impacto orçamentário da incorporação de naproxeno para artrite reativa com análise de sensibilidade – população inicial.	18
Tabela 8. Análise do impacto orçamentário da incorporação de naproxeno para artrite reativa com análise de sensibilidade – cenários alternativos conservador e arrojado.....	18
Tabela 9. Custo de tratamento de um paciente com ARE.....	19
Tabela 10. Custo incremental da incorporação de naproxeno para ARE (diferença de custo de tratamento com ibuprofeno) de acordo com a taxa de utilização do naproxeno.....	20
Tabela 11. Contribuições sobre experiência e opinião da consulta pública nº 43/2020 de acordo com a origem.....	23
Tabela 12. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 43/2020.....	23

Quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	6
Quadro 2. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia	8
Quadro 3. Estratégia de buscas por evidências nas bases de dados.....	9

Figuras

Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências	10
--	----

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	1
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	1
3.	RESUMO EXECUTIVO	2
4.	INTRODUÇÃO.....	4
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	6
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	8
6.1	Bases de dados e estratégias de busca.....	8
6.2	Seleção das evidências.....	9
6.3	Resultados da busca	9
6.4	Caracterização dos estudos e seus resultados	11
6.5	Resultados dos estudos por desfechos.....	12
6.6	Avaliação da qualidade metodológica.....	16
7.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	16
7.1	Métodos.....	16
7.2	Resultados.....	17
8.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	20
9.	RECOMENDAÇÕES DE DIRETRIZES CLÍNICAS E OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	20
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
11.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	21
12.	CONSULTA PÚBLICA.....	22
12.1	Apresentação da consulta pública	22
13.	RECOMENDAÇÃO FINAL	25
14.	REFERÊNCIAS	26

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório tem como objetivo principal avaliar as evidências de eficácia e segurança do naproxeno para o tratamento da Artrite Reativa, a fim de embasar a avaliação da Conitec a respeito da sua ampliação de uso para esta patologia. Foi elaborada pelo Grupo Elaborador de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêutica (PCDT) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), em conjunto com o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) como parte da condução de elaboração do PCDT de Artrite Reativa do Ministério da Saúde (MS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: naproxeno

Indicação: artrite reativa

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

Introdução: A artrite reativa (ARe) pertence ao grupo das espondiloartrites e é convencionalmente definida como uma artrite que surge após uma infecção extra-articular, geralmente geniturinária ou gastrointestinal. É uma doença relativamente rara que acomete tipicamente adultos jovens. O tratamento da ARe possui diferentes abordagens, e inclui o tratamento da infecção desencadeante e das manifestações musculoesqueléticas. O uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) constitui a abordagem inicial do tratamento da doença articular sintomática. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Artrite Reativa de 2015, o único AINE disponibilizado para a doença no Sistema Único de Saúde (SUS) é o ibuprofeno. O naproxeno é um AINE não seletivo que possui tradição de uso e histórico de incorporações no SUS para condições musculoesqueléticas (espondilite anquilosante, artrite psoriásica, artrite reumatoide, osteoartrite de joelho e quadril), além de representar uma alternativa mais segura em relação aos eventos cardiovasculares quando comparado a outros AINE.

Pergunta: O naproxeno é uma opção segura e eficaz para o tratamento da ARe?

Evidências científicas: Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via Pubmed) e Embase. Uma revisão sistemática (RS) de avaliação de AINE em espondiloartrites foi elegível. A RS incluiu cinco ensaios clínicos randomizados (ECR) de avaliação do naproxeno, sendo três em comparação a outros AINE (aceclofenaco, butacote, piroxicam) e dois em comparação a outros AINE (celecoxibe, etoricoxibe) e placebo. Os estudos que incluíram a comparação com placebo avaliaram desfechos de eficácia e segurança em pacientes com espondilite anquilosante. Os estudos evidenciaram benefício do naproxeno na melhora da dor, avaliação global do paciente, escore BASDAI e escore BASFI, sem aumento significativo dos eventos adversos, com exceção de um estudo que evidenciou maior taxa de eventos adversos (EA) gastrointestinais.

Avaliação de impacto orçamentário: a estimativa de custo global anual no cenário base foi de aproximadamente 27 mil reais, com impacto cumulativo em 5 anos de cerca de 138 mil reais. Na análise de sensibilidade, foram observados valores de 42 mil reais no cenário mais otimista, e acima de 516 mil reais no cenário mais pessimista, para o período de 5 anos. A variável de maior impacto nos resultados foi o custo unitário do medicamento. Análise comparativa com ibuprofeno evidencia custo incremental entre R\$ 16,38 a R\$ 28,35 por paciente tratado com naproxeno.

Experiência internacional: As diretrizes clínicas ou agências de avaliação de tecnologias em saúde recomendam o uso de AINE em pacientes com espondiloartrites, embora a maioria não defina qual o medicamento de escolha dentro da classe. O Colégio Americano de Reumatologia considera o naproxeno como alternativa terapêutica da ARe.

Considerações: Não foram identificados estudos de avaliação do naproxeno em ARe e nenhum estudo comparou naproxeno com ibuprofeno, AINE já disponibilizado no SUS. A evidência disponível avalia a eficácia e a segurança do naproxeno em comparação a placebo, em pacientes com espondilite anquilosante, espondiloartrite que acomete preferencialmente a coluna vertebral. Os estudos evidenciam benefício do medicamento, sem comprometimento significativo da segurança. Apesar da escassez de evidências do uso de naproxeno em ARe, seu uso baseia-se na experiência clínica e na evidência de benefício em outras condições musculoesqueléticas, particularmente em outras formas de espondiloartrite. O medicamento possui tradição de uso e histórico de incorporações no SUS para condições semelhantes.

Recomendação preliminar: Diante do exposto, a Conitec, em sua 88ª reunião ordinária, realizada no dia 08 de julho de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do naproxeno como opção terapêutica da ARe no Sistema Único de Saúde.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 43/2020 foi realizada entre os dias 20/08/2020 a 08/09/2020. Foram recebidas 89 contribuições no total, das quais 5 (5,6%) foram pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 84 (94,4%) pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Das 5 contribuições de cunho técnico-científico, uma era relacionada a outro tema de consulta pública, sendo consideradas na análise somente quatro contribuições. Em relação à recomendação preliminar da Conitec, que foi favorável à ampliação do uso do naproxeno, dois participantes submeteram a contribuição com opinião favorável a recomendação preliminar da comissão. As outras duas contribuições discordaram da recomendação preliminar da Conitec. Foram recebidas 84 contribuições de experiência e opinião, no entanto 37 contribuições possuíam comentários relacionadas a outro tema de consulta pública, não sendo consideradas

na análise. Em relação à recomendação preliminar da Conitec, 18 participantes (38%) submeteram a contribuição com opinião favorável a recomendação preliminar da comissão, uma contribuição não concordou e não discordou da recomendação e 28 participantes (59%) discordaram da recomendação preliminar da Conitec. Houve onze relatos sobre a recomendação preliminar, no entanto, nove deles relatavam discordância com relação a não incorporação de uma tecnologia, não sendo o caso da tecnologia avaliada neste relatório.

Recomendação final: Os membros do Plenário presentes na 91ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 07 de outubro de 2020, deliberaram, por unanimidade, recomendar a ampliação de uso do naproxeno para o tratamento de pacientes com Artrite Reativa. Na apreciação da CP, os membros do Plenário entenderam que a maioria das contribuições relatavam discordância em relação a não incorporação de uma tecnologia, não sendo o caso da tecnologia avaliada neste relatório, sendo assim mantiveram a recomendação preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 558/2020.

Decisão: Ampliar o uso do naproxeno para o tratamento de pacientes com artrite reativa, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme Portaria nº 48, publicada no Diário Oficial da União nº 217, seção 1, página 144, em 13 de novembro de 2020.

4. INTRODUÇÃO

A artrite reativa (ARe) é convencionalmente definida como uma artrite que surge após uma infecção, embora os patógenos não possam ser cultivados a partir das articulações afetadas. Pertence ao grupo das espondiloartrites, que são doenças reumáticas crônicas que afetam articulações periféricas e axiais, com características clínicas, radiológicas e genéticas semelhantes (1). As espondiloartrites incluem, além da ARe, a espondilite anquilosante, a artrite psoriásica, a artrite enteropática e espondiloartropatia indiferenciada (2).

A ARe refere-se a uma artrite asséptica que ocorre subsequentemente a uma infecção bacteriana extraarticular, geralmente genitourinária ou gastrointestinal (3). Entre os patógenos definidos como causadores estão *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia spp*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Campylobacter spp*, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile* e *Chlamydia pneumoniae*. A ARe desencadeada por uma infecção sexualmente transmissível também é chamada de artrite reativa adquirida sexualmente (4). A presença do antígeno bacteriano desencadeia a reação imunológica responsável pela artrite, que se perpetua mesmo após a cura da infecção. O intervalo entre a infecção sintomática e o início da artrite varia de alguns dias a semanas, sendo que a manifestação clínica mais comum é a presença de mono ou oligoartrite assimétrica, predominantemente de membros inferiores, principalmente em joelhos, tornozelos e articulações metatarso falangeanas (5).

De acordo com a duração da doença, a ARe foi classificada como aguda, quando tem duração inferior a 6 meses, ou crônica, quando tem duração igual ou superior a 6 meses (5). O prognóstico na maioria dos casos é bom, com a maioria recuperando-se gradualmente em poucos meses. Entretanto, 66% dos pacientes permanecem com desconforto articular, dor lombar baixa e sintomas de entesopatia depois da crise inicial, e cerca de 15% a 30% desenvolvem doença inflamatória articular crônica (6-8).

A ARe é uma doença relativamente rara, que ocorre tipicamente em adultos jovens, tanto em homens quanto em mulheres. A sua incidência é provavelmente subestimada, já que casos leves podem não ser diagnosticados (4). Segundo estudo populacional norte-americano, a incidência de ARe após infecção bacteriana entérica comprovada variou de 0,6 a 3,1 casos a cada 100.000 pessoas, de acordo com o patógeno. Globalmente, a incidência anual reportada tem sido entre 0,6 a 27 por 100.000, e a prevalência, estimada em 30 a 40 por 100.000 adultos (4).

Entre as espondiloartropatias, a ARe constitui a minoria dos casos. Segundo dois estudos espanhóis, 1,2% e 1,4% de todos os pacientes com alguma variante de espondiloartrite foram diagnosticadas com ARe (9, 10). Segundo estudo multicêntrico brasileiro realizado entre 2006 e 2007, a taxa de ARe entre 1.036 pacientes com espondiloartrites consecutivamente atendidos em 28 centros universitários foi de 3,6% (11).

O tratamento da ARe pode ter diferentes abordagens, e inclui o tratamento da infecção desencadeante e das manifestações musculoesqueléticas. Abordagens não-farmacológicas como exercícios e fisioterapia podem fazer parte do tratamento (12).

O tratamento da infecção que desencadeia a artrite está indicado principalmente em pacientes com infecção genitourinária em curso ou quando há risco de transporte de organismos potencialmente patogênicos (4).

O tratamento da artrite e condições periarticulares associadas está recomendado em indivíduos com doença articular sintomática, e divide-se em dois estágios: tratamento da ARe aguda e da ARe refratária (crônica), usualmente definida quando a doença persiste por mais de seis meses. Na fase aguda, o uso de AINE constitui a abordagem inicial. Doses máximas de AINE e uso continuado podem ser necessários para controle da dor e inflamação. Glicocorticoide intra-articular ou sistêmico é recomendado em pacientes refratários aos AINE, e em caso de refratariedade aos AINE e aos glicocorticoides, há recomendação de uso de medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD). Em pacientes com ARe refratária que persiste por mais de seis meses é recomendado o uso de MMCD tradicionais (usualmente sulfassalazina, ou alternativamente o metotrexato). Em pacientes refratários a MMCD tradicionais, existe a possibilidade de uso de agentes inibidores do fator de necrose tumoral, embora as evidências para tal recomendação sejam fracas (4).

Segundo o PCDT da ARe (Portaria nº 1.150, de 11 de novembro de 2015) (12), os medicamentos atualmente recomendados e disponibilizados no âmbito do SUS para a doença são:

- ibuprofeno: comprimidos de 600 mg;
- fosfato dissódico de dexametasona: solução injetável 4 mg/mL;
- prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg;
- sulfassalazina: comprimidos de 500 mg.

Em reunião de escopo para revisão do PCDT da ARe realizada em 11/07/2019, na qual estavam presentes metodologistas, especialistas em reumatologia e membros do DGITIS, foi sugerida a avaliação da incorporação do naproxeno como mais uma opção terapêutica da classe dos AINE, além do ibuprofeno já contemplado para essa indicação.

A escolha do medicamento como potencial AINE para incorporação no PCDT de ARe foi feita considerando seu histórico de incorporações para outras espondiloartrites que possuem características clínicas, radiológicas e genéticas semelhantes à ARe, como espondilite anquilosante (Portaria SCTIE/MS Nº 32, de 27 de setembro de 2012) e artrite psoriásica (Portaria SCTIE/MS Nº 44, de 16 de novembro de 2014). Além disso, o medicamento também já foi incorporado para outras condições musculoesqueléticas, como artrite reumatoide (Portaria SCTIE/MS Nº 12, de 15 de maio de 2014), e recentemente, para osteoartrite de joelho e quadril (Portaria Nº 53, de 23 de novembro de 2017).

O naproxeno é um AINE não seletivo, que possui indicação de uso no tratamento de artrites crônicas inflamatórias, artropatias degenerativas, periartrites e dor em dismenorreia primária. Além do histórico de incorporações, que reflete o quanto a intervenção é considerada conhecimento consolidado, o naproxeno tem se revelado mais seguro com relação aos eventos cardiovasculares do que os outros AINE. Em meta-análise que comparou AINE com placebo foi demonstrado que o diclofenaco aumenta significativamente o risco de eventos cardiovasculares (risco relativo [RR] 1,63; IC95% 1,12 a 2,37), o que não foi evidenciado com o uso de naproxeno (RR 0,92; IC95% 0,67 a 1,26) e ibuprofeno (RR 1,51; IC95% 0,96 a 2,37) (13).

A ampliação de uso do medicamento será avaliada por nota técnica, conforme definido em reunião de escopo, considerando tratar-se de um anti-inflamatório que está em comercialização no país desde a década de 1990 e que possui tradição de uso, além de ser uma tecnologia de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS, estando implementada em diversas outras condições musculoesqueléticas.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O naproxeno pertence à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), que exerce atividade analgésica, antipirética e anti-inflamatória através da inibição reversível da síntese de prostaglandinas. Atua de forma não seletiva sobre a enzima cicloxigenase (COX), que catalisa a síntese de prostaglandinas (substâncias liberadas nos processos inflamatórios e da dor). Inibe a formação de COX-1 dependente da síntese de tromboxano, que reduz a agregação plaquetária, e a COX-2 dependente da prostaciclina, que é um importante mediador vasodilatatório. O naproxeno alivia a dor, reduz a febre e a resposta inflamatória.

QUADRO 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Naproxeno
Nome comercial	Naproxeno molecular: naproxeno (genérico), naprox [®] , naxotec [®] Naproxeno sódico: flanax [®] (referência), duoact [®] , napronax [®] , naproxeno sódico (genérico)
Apresentação	Comprimidos revestidos de naproxeno molecular 250 mg e 500 mg – embalagens contendo 10, 15, 20 ou 24 comprimidos; comprimidos revestidos de naproxeno sódico 275 mg (equivalente a 250 mg de naproxeno) e 550 mg (equivalente a 500 mg de naproxeno) – embalagens contendo 2, 4, 8, 10, 15, 20, 60, 100 ou 200 comprimidos. Para uso adulto e via oral.
Detentor do registro	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A (Naprox [®] e Naproxeno genérico), UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A (Naxotec [®]), BAYER S.A. (Flanax [®]), COSMED INDÚSTRIA DE COSMÉTICOS E MEDICAMENTOS S.A. (Duoact [®]), BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A. (Napronax [®] e Naproxeno sódico genérico).
Indicação aprovada na ANVISA	<ul style="list-style-type: none"> – alívio de estados dolorosos agudos nos quais exista um componente inflamatório como, por exemplo, dor de garganta; – uso analgésico e antipirético em adultos, como, por exemplo, para dor de dente, dor abdominal e pélvica, cefaleia, sintomas de gripe e resfriado; – condições periarticulares e musculoesqueléticas, como por exemplo, torcicolo, bursite, tendinite, lombalgia, artralgia, dor nas pernas, cotovelo do tenista, dor reumática; – condições pós-traumáticas: entorses, distensões, contusões, lesões leves decorrentes de prática esportiva.
Indicação proposta	Tratamento da artrite reativa.
Posologia e Forma de Administração	<p>Tomar 1 comprimido revestido de 250 ou 275 mg 1 a 2 vezes por dia ou a critério médico; tomar 1 comprimido revestido de 500 ou 550 mg 1 vez por dia ou a critério médico.</p> <ul style="list-style-type: none"> – A dose diária (24 horas) de 500 mg ou 550 mg não deve ser excedida, salvo se sob prescrição médica. – Não utilizar naproxeno por mais de 10 dias consecutivos, exceto sob orientação médica. Se a dor ou a febre persistirem ou se os sintomas mudarem, o médico deve ser consultado. – Em casos de ARE aguda, a dose recomendada é de 500 mg, duas a três vezes por dia, exceto se contraindicado (história de sangramento gastrointestinal, alergia, doença cardiovascular ou

comprometimento da função renal). Doses máximas e continuadas podem ser necessárias para controlar a dor e inflamação (4).

Contraindicações: pacientes com hipersensibilidade ao naproxeno; pacientes com asma, rinite, pólipos nasais ou urticária pelo uso de ácido acetilsalicílico ou outros AINE; pacientes com sangramento ativo ou antecedente de sangramento gastrointestinal ou perfuração relacionada a uso anterior de AINE; doença ativa ou antecedente de úlcera péptica recorrente/hemorragia; pacientes com insuficiência cardíaca grave ou com depuração de creatinina inferior a 30mL/min.

Precauções: O naproxeno não é indicado em caso de dor de origem gastrointestinal. Deve-se evitar o uso concomitante de naproxeno com outros AINE, inclusive com os inibidores seletivos da COX-2.

Naproxeno deve utilizado com cautela nas seguintes situações:

- pacientes com histórico de doenças gastrointestinais (colite ulcerativa, doença de Crohn), hipertensão e/ou insuficiência cardíaca;
- pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática, distúrbios de coagulação ou em uso de medicamentos que influenciam a hemostasia;
- pacientes em uso de qualquer outro analgésico, esteroides ou em tratamento diurético intensivo;
- gestação: utilizar somente se estritamente necessário e sob orientação médica (categoria de risco D);
- lactação: evitar o uso durante a amamentação;
- idosos: considerar doses mais baixas, devido ao elevado risco de eventos adversos.
- crianças: menores de 12 anos não devem tomar o medicamento, salvo sob prescrição médica.

Eventos adversos:

- Reações comuns (1 a 10%): dispepsia, náusea, azia, dor abdominal.
- Reações incomuns (0,1% a <1%): vertigem, diarreia, obstipação, vômito, exantema, prurido, urticária.
- Reações raras (0,01% a <0,1%): úlcera péptica com ou sem sangramento ou perfuração, sangramento gastrointestinal, hematêmese, melena, edema angioneurótico, comprometimento renal, edema periférico, piroxia.
- Reações muito raras (<0,01%) e relatos isolados: anafilaxia / reações anafilactoides, distúrbios hematopoiéticos (leucopenia, trombocitopenia, agranulocitose, anemia aplástica, eosinofilia, anemia hemolítica), distúrbios psiquiátricos, depressão, sonhos anormais, incapacidade de concentração, meningite asséptica, disfunção cognitiva, convulsões, distúrbios visuais, córnea opaca, papilite, neurite óptica retrobulbar, papiledema, deficiência auditiva, zumbidos, distúrbios da audição, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, edema pulmonar, palpitações, vasculite, dispneia, asma, pneumonite eosinofílica, pancreatite, colite, úlcera aftosa, estomatite, esofagite, ulcerações intestinais, hepatite, icterícia, alopecia, fotossensibilidade, porfíria, eritema multiforme exsudativo, reações bolhosas incluindo síndrome de Steven's-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, eritema nodoso, erupção fixa à droga, liquen plano, reação pustulosa, erupções cutâneas, lúpus eritematoso sistêmico, reações de fotossensibilidade inclusive

porfiria cutânea tardia (“pseudoporfiria”) ou epidermólise bolhosa, equimose, púrpura, sudorese, nefrite intersticial, necrose renal papilar, síndrome nefrótica, insuficiência renal, nefropatia, hematúria, proteinúria, indução de trabalho de parto, fechamento de ducto arterioso, infertilidade feminina, edema, sede, mal estar, aumento da creatinina sérica, alteração dos testes de função hepática, hipercalemia.

Preço proposto para incorporação

A seguir encontra-se o preço disponível para o Brasil.

QUADRO 2. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia

APRESENTAÇÃO	Preço médio por comprimido – PMVG* (ICMS 18%)	Menor preço praticado em compras públicas**
Comprimido 250 mg ou 275 mg	R\$ 1,07	R\$ 0,28
Comprimido 500 mg ou 550 mg	R\$ 1,47	R\$ 0,34

*Preço Máximo de Venda ao Governo da Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED), atualizado em 01/02/2020, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.

** conforme SIASG via banco de preços em saúde (BPS) e/ou BPS, acesso em 02/11/2019. Período de compra: 02/11/2018 a 02/11/2019 [acessar em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>]

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas sobre eficácia e segurança do naproxeno como tratamento da ARe visando avaliar a sua ampliação de uso no SUS.

Com o objetivo de nortear a busca da literatura foi formulada a pergunta estruturada, de acordo com o acrônimo PICO (População, intervenção, comparador e *outcomes*- desfechos), conforme **Tabela 1**. Os desfechos foram definidos *a priori* com base na sua importância, de acordo com a opinião dos especialistas participantes na reunião de escopo para a elaboração do PCDT da ARe.

Pergunta de Pesquisa: O naproxeno é uma opção segura e eficaz para o tratamento da ARe?

TABELA 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

População	Pacientes com artrite reativa
Intervenção (tecnologia)	Naproxeno
Comparação	Placebo ou ibuprofeno
Desfechos (Outcomes)	Eficácia (melhora da dor, escore <i>Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index</i> (BASDAI), escore <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i> (BASFI), avaliação global, escore <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i> (ASDAS) e segurança
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com meta-análises e estudos clínicos randomizados (ECR)

6.1 Bases de dados e estratégias de busca

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via PubMed) e Embase, com acesso em 27 de setembro de 2019. As estratégias de busca estão descritas no quadro 1.

6.2 Seleção das evidências

Os critérios de inclusão dos estudos foram ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas com meta-análise, que comparassem o naproxeno com ibuprofeno ou placebo no tratamento de pacientes com diagnóstico de ARe, nos quais os desfechos de interesses definidos *a priori* tivessem sido avaliados. Na condição de existência de revisão sistemática com qualidade adequada e contemple os ECR elegíveis, essa seria priorizada.

Foi selecionada uma revisão sistemática com meta-análise. Foram considerados desfechos: melhora da dor, escores BASDAI, BASFI e ASDAS, avaliação global do paciente e segurança, conforme determinado em reunião de especialistas para esta nota técnica.

Os motivos de exclusão dos estudos foram os seguintes: revisões não sistemáticas, estudos de caso-controle, outras doenças ou medicamentos, desfechos ou comparadores diferentes dos propostos na PICO, comparação entre diferentes apresentações de naproxeno.

Todos os artigos foram revisados e os identificados como sendo de interesse para a elaboração desta nota técnica, foram incluídos no texto. No quadro 1 é apresentado o resultado da busca.

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e apenas a conclusão desta avaliação foi reportada. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés ou alta qualidade, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés ou baixa qualidade, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos foram explicitados. Ensaios clínicos randomizados foram avaliados pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool* – ROB (14), estudos observacionais de coorte pela ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) (15) e revisões sistemáticas por meio da ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* - AMSTAR 2 (16).

6.3 Resultados da busca

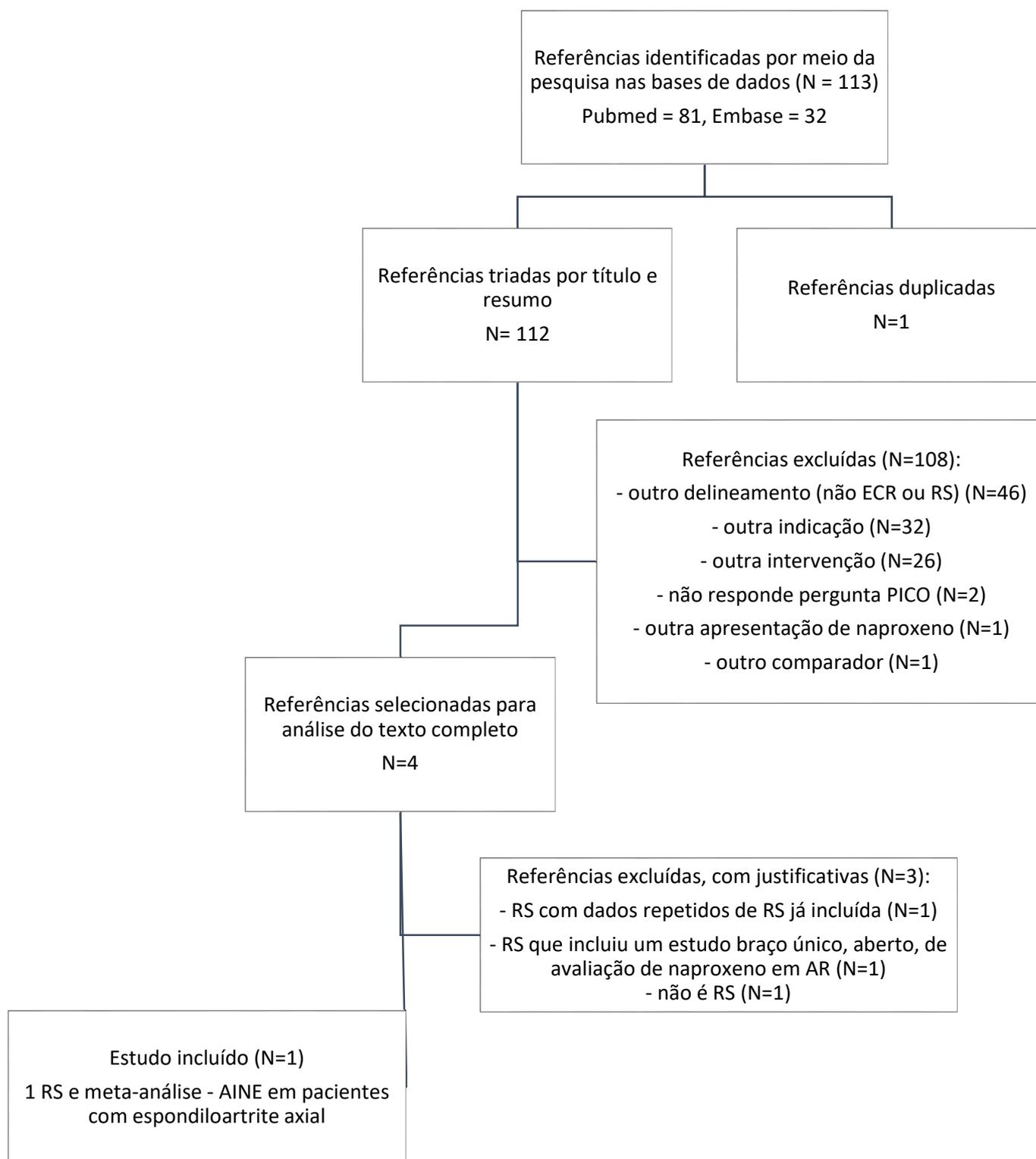
A busca nas bases de dados resultou em 113 referências (81 no PubMed e 32 no Embase), sendo que uma estava duplicada. Foram lidos o título e resumo das 112 referências e selecionadas quatro publicações para avaliação na íntegra. Dessas, três foram excluídas. Os motivos de exclusões, bem como o fluxograma de seleção de evidências, estão descritos na Figura 1.

Ao final, uma revisão sistemática de avaliação de AINE em espondiloartrites foi incluída.

QUADRO 3. Estratégia de buscas por evidências nas bases de dados

Base	Estratégia	Localizados	Duplicados	Incluídos
Medline (via PubMed)	((("Spondylarthritis"[Mesh] OR Spondylarthritis) OR "Arthritis, Reactive"[Mesh]) OR "Arthritis, Reactive") AND ("Naproxen"[Mesh] OR Naproxen)	81	1	1
Embase	('reactive arthritis'/exp OR 'arthritis, reactive' OR 'idiopathic reactive arthritis' OR 'reactive arthritis') AND 'naproxen'/exp AND ('placebo'/exp OR 'ibuprofen'/exp)	32		

Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências



6.4 Caracterização dos estudos e seus resultados

Os desfechos de interesse definidos *a priori* e os estudos que os avaliaram estão descritos na tabela 2.

Foi incluída uma revisão sistemática, que efetuou a avaliação do uso de AINE em comparação a placebo ou a outros AINE.

TABELA 2. Desfechos definidos *a priori* e estudos que os avaliaram conforme população

Desfechos	Estudos / População	Referências
Melhora da dor	1 RS (2 ECR) / pacientes com espondiloartrite axial	Kroon FP e cols (17)
Índice BASDAI	1 RS (2 ECR) / pacientes com espondiloartrite axial	Kroon FP e cols (17)
Índice BASFI	1 RS (2 ECR) / pacientes com espondiloartrite axial	Kroon FP e cols (17)
Índice ASDAS	Nenhum estudo	--
Avaliação global do paciente	1 RS (2 ECR) / pacientes com espondiloartrite axial	Kroon FP e cols (17)
Segurança	1 RS (2 ECR) / pacientes com espondiloartrite axial	Kroon FP e cols (17)

A revisão sistemática e meta-análise de **Kroon FP e cols (2015)** (17) avaliou a eficácia e segurança de AINE em pacientes com espondiloartrite axial em comparação a placebo ou a outros comparadores, tendo como principais desfechos, dor, índice BASDAI, índice BASFI, índice BASMI, progressão radiográfica, suspensão de tratamento por eventos adversos (EA) e EA graves. Foram incluídos 39 estudos (35 ensaios clínicos randomizados (ECR), dois *quasi*-ECR e dois estudos de coorte), sendo que destes, 29 ECR e dois *quasi*-ECR foram incluídos nas análises quantitativas (N=4.356). Cinco estudos avaliaram naproxeno como intervenção: três em comparação a outros AINE (aceclofenaco, butacote, piroxicam) e dois em comparação a outros AINE (celecoxibe, etoricoxibe) e a placebo. As análises comparativas entre naproxeno e placebo dos dois ECR serão descritas individualmente, de acordo com os desfechos. Os ECR individuais foram consultados para complementação dos dados descritos na RS.

6.5 Resultados dos estudos por desfechos

Dor de acordo com escala visual analógica (escala 0-100; maior é pior)

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Resultados	Limitações do estudo
Kroon FP e cols (2015)	Revisão sistemática (39 estudos; 2 ECR incluídos nesta análise)	Pacientes com espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) Estudo 1 (van Heijde, 2005) n=387 Estudo 2 (Barkhuizen, 2006) n=611	<u>Estudo 1:</u> Etoricoxibe 90 mg (n=103) x Etoricoxibe 120 mg (n=92) x Naproxeno 500 mg 2 x/ dia (n=99) x placebo (n=93). Tempo de tratamento: 6 semanas (parte I, de interesse). <u>Estudo 2:</u> Celecoxibe 200 mg (n=137) x Celecoxibe 400 mg (n=161) x Naproxeno 500 mg 2 x/ dia (157) x Placebo (156). Tempo de tratamento: 12 semanas.	<u>Estudo 1:</u> naproxeno vs placebo Escala da dor (média ± dp): 43,29±24,62 vs 64,37 ± 23,72; Diferença média [IC95%]: -21.08 [-27,95, -14,21]; p<0,05 (valor não informado). <u>Estudo 2:</u> naproxeno vs placebo Mudança média na intensidade da dor em comparação ao <i>baseline</i> : 36,4 mm vs.10,3 mm	Somente dois estudos avaliaram naproxeno com comparador previsto na pergunta PICO e, portanto, foram descritos individualmente, não sendo possível utilizar dados da meta-análise. Estudos avaliados incluíram pacientes com espondilite anquilosante axial (critério modificado de Nova Iorque). *Estudo 2: não efetuada comparação estatística entre os grupos.

Legenda: dp: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança

Escore BASDAI (escala 0-100; maior é pior)

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Resultados	Limitações do estudo
Kroon FP e cols (2015)	Revisão sistemática (39 estudos; 2 ECR incluídos nesta análise)	Pacientes com espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) Estudo 1 (van Heijde, 2005) n=387 Estudo 2 (Barkhuizen, 2006) n=611	<u>Estudo 1:</u> Etoricoxibe 90 mg (n=103) x Etoricoxibe 120 mg (n=92) x Naproxeno 500 mg 2 x/ dia (n=99) x placebo (n=93). Tempo de tratamento: 6 semanas (parte I, de interesse). <u>Estudo 2:</u> Celecoxibe 200 mg (n=137) x Celecoxibe 400 mg (n=161) x Naproxeno 500 mg 2 x/ dia (157) x Placebo (156). Tempo de tratamento: 12 semanas.	<u>Estudo 1:</u> naproxeno vs placebo Escore médio (± dp): 37,25 (20,26) vs 54,7 (19,46); Diferença média (IC95%): -17,45 (-23,10, -11,80); p<0,05 (valor não informado). <u>Estudo 2:</u> naproxeno x placebo Mudança média no escore após 12 semanas: -22,9 vs. -1,74 (não descrita medida de variância).	Somente dois estudos avaliaram naproxeno com comparador previsto na pergunta PICO e, portanto, foram descritos individualmente, não sendo possível utilizar dados da meta-análise. Estudos avaliados incluíram pacientes com espondilite anquilosante axial (critério modificado de Nova Iorque). Estudo 2 não descreveu medida de variância, impossibilitando comparação estatística entre os grupos.

Legenda: dp: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança

Escore BASFI (escala 0-100; maior é pior)

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Resultados	Limitações do estudo
Kroon FP e cols (2015)	Revisão sistemática (39 estudos; 2 ECR incluídos nesta análise)	Pacientes com espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) Estudo 1 (van Heijde, 2005) n=387 Estudo 2 (Barkhuizen, 2006) n=611	<u>Estudo 1:</u> Etoricoxibe 90 mg (n=103) x Etoricoxibe 120 mg (n=92) x Naproxeno 500 mg 2 x/ dia (n=99) x placebo (n=93). Tempo de tratamento: 6 semanas (parte I, de interesse). <u>Estudo 2:</u> Celecoxibe 200 mg (n=137) x Celecoxibe 400 mg (n=161) x Naproxeno 500 mg 2 x/ dia (157) x Placebo (156). Tempo de tratamento: 12 semanas.	<u>Estudo 1:</u> naproxeno vs placebo Escore médio (± dp): 39,44 (20,37) vs. 50,02 (17,6); Diferença média (IC95%): -10,58 (-15,99, -5,17); p<0,05 (valor não informado). <u>Estudo 2:</u> naproxeno vs placebo: Melhora no escore em comparação ao <i>baseline</i> : 15,5 mm vs 3,1 mm	Somente dois estudos avaliaram naproxeno com comparador previsto na pergunta PICO e, portanto, foram descritos individualmente, não sendo possível utilizar os dados da meta-análise. Estudos avaliados incluíram pacientes com espondilite anquilosante axial (critério modificado de Nova Iorque). *Estudo 2: não efetuada comparação estatística entre os grupos.

Legenda: dp: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança.

Avaliação global do paciente (escala 0-100; maior é pior)

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Resultados	Limitações do estudo
Kroon FP e cols (2015)	Revisão sistemática (39 estudos; 2 ECR incluídos nesta análise)	Pacientes com espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) Estudo 1 (van Heijde, 2005) n=387 Estudo 2 (Barkhuizen, 2006) n=611	<u>Estudo 1:</u> Etoricoxibe 90 mg (n=103) x Etoricoxibe 120 mg (n=92) x Naproxeno 500 mg 2 x/ dia (n=99) x placebo (n=93). Tempo de tratamento: 6 semanas (parte I, de interesse). <u>Estudo 2:</u> Celecoxibe 200 mg (n=137) x Celecoxibe 400 mg (n=161) x Naproxeno 500 mg 2 x/ dia (157) x Placebo (156). Tempo de tratamento: 12 semanas.	<u>Estudo 1:</u> naproxeno vs placebo Escore médio (± dp): 43 (24,76) vs 60,37 (24,62); Diferença média (IC95%): -17,37 (-24,39, -10,35); p<0,05 (valor não informado). <u>Estudo 2:</u> naproxeno vs placebo: Melhora no escore em comparação ao <i>baseline</i> : 27,8 mm vs 4,4 mm	Somente dois estudos avaliaram naproxeno com comparador previsto na pergunta PICO e, portanto, foram descritos individualmente, não sendo possível utilizar os dados da meta-análise. Estudos avaliados incluíram pacientes com espondilite anquilosante axial (critério modificado de Nova Iorque). *Estudo 2: não efetuada comparação estatística entre os grupos.

Legenda: dp: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança.

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Resultados	Limitações do estudo
Kroon FP e cols (2015)	Revisão sistemática (39 estudos; 2 ECR incluídos nesta análise)	Pacientes com espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) Estudo 1 (van Heijde, 2005) n=387 Estudo 2 (Barkhuizen, 2006) n=611	<u>Estudo 1:</u> Etoricoxibe 90 mg (n=103) x Etoricoxibe 120 mg (n=92) x Naproxeno 500 mg 2 x/ dia (n=99) x placebo (n=93). Tempo de tratamento: 6 semanas (parte I, de interesse). <u>Estudo 2:</u> Celecoxibe 200 mg (n=137) x Celecoxibe 400 mg (n=161) x Naproxeno 500 mg 2 x/ dia (157) x Placebo (156). Tempo de tratamento: 12 semanas.	<u>Estudo 1:</u> naproxeno vs. placebo 41/99 vs. 37/93; RR (IC95%) 1,04 (0,74, 1,47); p>0,05 (valor não informado) <u>Estudo 2:</u> naproxeno vs. placebo 78/157 vs. 82/156; RR (IC95%) 0,95 (0,76, 1,17); p>0,05 (valor não informado)	Somente dois estudos avaliaram naproxeno com comparador previsto na pergunta PICO e, portanto, foram descritos individualmente, não sendo possível utilizar os dados da meta-análise. Estudos avaliados incluíram pacientes com espondilite anquilosante axial (critério modificado de Nova Iorque).

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

Número de eventos adversos graves

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Resultados	Limitações do estudo
Kroon FP e cols (2015)	Revisão sistemática (39 estudos; 2 ECR incluídos nesta análise)	Pacientes com espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) Estudo 1 (van Heijde, 2005) n=387 Estudo 2 (Barkhuizen, 2006) n=611	<u>Estudo 1:</u> Etoricoxibe 90 mg (n=103) x Etoricoxibe 120 mg (n=92) x Naproxeno 500 mg 2 x/ dia(n=99) x placebo (n=93). Tempo de tratamento: 6 semanas (parte I, de interesse). <u>Estudo 2:</u> Celecoxibe 200 mg (n=137) x Celecoxibe 400 mg (n=161) x Naproxeno 500 mg 2 x/ dia(157) x Placebo (156). Tempo de tratamento: 12 semanas.	<u>Estudo 1:</u> naproxeno vs. placebo 0/99 vs. 0/93; RR não estimado <u>Estudo 2:</u> naproxeno vs. placebo 3/157 vs. 2/156; RR (IC95%) 1,49 (0,25, 8,80); p>0,05 (valor não informado)	Somente dois estudos avaliaram naproxeno com comparador previsto na pergunta PICO e, portanto, foram descritos individualmente, não sendo possível utilizar os dados da meta-análise. Estudos avaliados incluíram pacientes com espondilite anquilosante axial (critério modificado de Nova Iorque).

Legenda: ; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Resultados	Limitações do estudo
Kroon FP e cols (2015)	Revisão sistemática (39 estudos; 2 ECR incluídos nesta análise)	Pacientes com espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) Estudo 1 (van Heijde, 2005) n=387 Estudo 2 (Barkhuizen, 2006) n=611	<u>Estudo 1:</u> Etoricoxibe 90 mg (n=103) x Etoricoxibe 120 mg (n=92) x Naproxeno 500 mg 2 x/ dia (n=99) x placebo (n=93). Tempo de tratamento: 6 semanas (parte I, de interesse). <u>Estudo 2:</u> Celecoxibe 200 mg (n=137) x Celecoxibe 400 mg (n=161) x Naproxeno 500 mg 2 x/ dia(157) x Placebo (156).Tempo de tratamento: 12 semanas.	<u>Estudo 1:</u> naproxeno vs. placebo - EA gastrointestinal: 5/99 vs 5/93; RR 0,94 (0,28, 3,14); p>0,05 (valor não informado). - EA respiratório: 2/99 vs 3/93; RR 0,63 (0,11, 3,66); p>0,05 (valor não informado). - EA neurológico: 2/99 vs 3/93; RR 0,63 (0,11, 3,66); p>0,05 (valor não informado). <u>Estudo 2:</u> naproxeno vs. placebo - EA gastrointestinal: 29/157 vs. 13/156; RR 2,22 (1,20, 4,10); p<0,05 (valor não informado).3 pacientes do grupo naproxeno apresentaram EA gastrointestinais (GI) graves (1 úlcera gástrica severa, 1 hemorragia GI moderada e 1 hemorragia GI severa). - EA respiratório: 16/157 vs. 20/156; RR 0,80 (0,43, 1,49); p>0,05 (valor não informado). - EA neurológico: 3/157 vs. 11/156; RR 0,27 (0,08, 0,95); p<0,05 (valor não informado). - EA dermatológico: 0/157 vs. 3/156; RR 0,14 (0,01, 2,73); p>0,05 (valor não informado).	Somente dois estudos avaliaram naproxeno com comparador previsto na pergunta PICO e, portanto, foram descritos individualmente, não sendo possível utilizar os dados da meta-análise. Estudos avaliados incluíram pacientes com espondilite anquilosante axial (critério modificado de Nova Iorque).

Legenda: EA: evento adverso; ; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

Saída do estudo por evento adverso

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Resultados	Limitações do estudo
Kroon FP e cols (2015)	Revisão sistemática (39 estudos; 2 ECR incluídos nesta análise)	Pacientes com espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) Estudo 1 (van de Heijde, 2005) n=387 Estudo 2 (Barkhuizen, 2006) n=611	<u>Estudo 1:</u> Etoricoxibe 90 mg (n=103) x Etoricoxibe 120 mg (n=92) x Naproxeno 500 mg 2 x/ dia (n=99) x placebo (n=93). Tempo de tratamento: 6 semanas (parte I, de interesse). <u>Estudo 2:</u> Celecoxibe 200 mg (n=137) x Celecoxibe 400 mg (n=161) x Naproxeno 500 mg 2 x/ dia(157) x Placebo (156). Tempo de tratamento: 12 semanas.	<u>Estudo 1:</u> naproxeno vs placebo 1/99 vs. 1/93; RR 2,82 (IC95% 0,12 – 68,37); p>0,05 (valor não informado). <u>Estudo 2:</u> naproxeno vs placebo 9/157 vs. 11/156; RR 0,81 (IC95% 0,35- 1,91); p>0,05 (valor não informado).	Somente dois estudos avaliaram naproxeno com comparador previsto na pergunta PICO e, portanto, foram descritos individualmente, não sendo possível utilizar os dados da meta-análise. Estudos avaliados incluíram pacientes com espondilite anquilosante axial (critério modificado de Nova Iorque).

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

6.6 Avaliação da qualidade metodológica

Apesar de não apresentar falhas nos domínios críticos, a revisão sistemática de Kroon *et al.* 2015 (17) apresentou qualidade metodológica moderada pela ferramenta AMSTAR-2 (16) por apresentar fragilidade em mais de um domínio não crítico.

7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

7.1 Métodos

A presente análise de impacto orçamentário (AIO) busca estimar as consequências financeiras da incorporação do naproxeno no tratamento da ARe no SUS. A perspectiva adotada foi a do SUS em abrangência nacional, para tratamento dos pacientes elegíveis a partir de 2020, no período de cinco anos seguintes à disponibilização do medicamento. Os parâmetros utilizados para a análise de impacto orçamentário foram o custo do medicamento, tempo médio de tratamento e o tamanho da população alvo.

Considerando a posologia utilizada nos estudos identificados (500 mg 2x/dia), foi avaliado o custo da apresentação de 500 mg ou 550 mg.

Segundo o BPS, o custo médio unitário do comprimido de 500 mg ou 550 mg nos últimos 12 meses foi de R\$ 0,51 (consulta em 02/11/2019). Na análise de sensibilidade, foi utilizado o menor e maior valor de compra registrado: R\$0,34 e R\$1,04.

Para o tempo de tratamento, foram encontrados dois períodos diferentes nos estudos incluídos na revisão sistemática. Um dos estudos avaliou o tratamento durante 6 semanas e o outro, durante 12 semanas. Para fins de análise, foi considerado o tempo médio entre os dois estudos (9 semanas), utilizando os períodos de 6 e 12 semanas em análises de cenários alternativos.

Para estimar a população elegível ao uso de naproxeno em ARe foi utilizada a abordagem de demanda aferida. Como base de cálculo foram avaliados os registros de utilização de sulfassalazina para o CID-10 M02.3, de acordo com dados da Tabela Unificada do SIGTAP. Foram obtidos os dados do ano de 2018, de todas as unidades da federação. Nesse período, um total de 87 pacientes utilizaram sulfassalazina para CID-10 M02.3, que está indicada quando não há controle satisfatório dos sintomas com AINE e glicocorticoide intrarticular, ou caso se a doença se torne crônica, recorrente ou mais erosiva e agressiva (12). Considerando que entre 15% e 30% dos pacientes desenvolvem doença inflamatória articular crônica (6-8), considerou-se que 87 pacientes representariam 22,5% (estimativa média entre 15% e 30%) da população com ARe. Com base nessas premissas, estima-se que no ano de 2018 um total de 420 pacientes receberiam tratamento com naproxeno para ARe (cenário base). Como cenário conservador, considerou-se que 87 pacientes em uso de sulfassalazina representariam 30% de pacientes que evoluíram para doença crônica, e nesse caso, o total de pacientes com ARe elegíveis para uso de naproxeno em 2018 seria 290. Como cenário arrojado, considerou-se que a taxa de

evolução para doença crônica seria de 15%. Nesse caso, o número de pacientes elegíveis para uso de naproxeno seria de 580 no primeiro ano.

Para estimar a variação no número de pacientes no período de cinco anos, foi considerada a expectativa de crescimento populacional no Brasil no período, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): 1% ao ano.

As variáveis utilizadas na análise de impacto orçamentário estão descritas na Tabela 3.

TABELA 3. Variáveis da análise de impacto orçamentário.

VARIÁVEL	Caso base	Cenário conservador	Cenário arrojado
Custo unitário do medicamento (BPS)	R\$0,51	R\$ 0,34	R\$1,04
Tempo de tratamento	9 semanas	6 semanas	12 semanas
População inicial para tratamento	420 pacientes	290 pacientes	580 pacientes

BPS: banco de preços em saúde.

7.2 Resultados

O resultado principal da análise de impacto orçamentário pode ser visto na Tabela 4. Foram consideradas as variáveis fixas do cenário base, com variação apenas do crescimento populacional a cada ano, e observa-se custo anual próximo a R\$ 27.000,00, com custo cumulativo em 5 anos próximo a R\$ 138.000,00.

TABELA 4. Análise do impacto orçamentário da incorporação de naproxeno para artrite reativa –cenário base.

Ano	Total
2020	R\$ 26.989,20
2021	R\$ 27.259,09
2022	R\$ 27.531,68
2023	R\$ 27.807,00
2024	R\$ 28.085,07
TOTAL	R\$ 137.672,04

As tabelas seguintes (tabelas 5, 6 e 7) relatam o resultado da análise de sensibilidade pormenorizada, variando apenas um elemento da análise, e mantendo os outros parâmetros com os valores do caso base. A variável que mais impacta na variação de custo total foi o custo unitário do medicamento, chegando, no cenário mais pessimista, a superar R\$ 280.000,00 no período de cinco anos.

TABELA 5. Análise do impacto orçamentário da incorporação de naproxeno para artrite reativa com análise de sensibilidade – custo do tratamento.

Ano	Análise de sensibilidade - cenários		
	Caso base	Conservador	Arrojado
2020	R\$ 26.989,20	R\$ 17.992,80	R\$ 55.036,80
2021	R\$ 27.259,09	R\$ 18.172,73	R\$ 55.587,17
2022	R\$ 27.531,68	R\$ 18.354,46	R\$ 56.143,04
2023	R\$ 27.807,00	R\$ 18.538,00	R\$ 56.704,47

2024	R\$ 28.085,07	R\$ 18.723,38	R\$ 57.271,51
TOTAL	R\$ 137.672,04	R\$ 91.781,36	R\$ 280.742,99

TABELA 6. Análise do impacto orçamentário da incorporação de naproxeno para artrite reativa com análise de sensibilidade – tempo de tratamento.

Análise de sensibilidade - cenários			
Ano	Caso base	Conservador	Arrojado
2020	R\$ 26.989,20	R\$ 17.992,80	R\$ 35.985,60
2021	R\$ 27.259,09	R\$ 18.172,73	R\$ 36.345,46
2022	R\$ 27.531,68	R\$ 18.354,46	R\$ 36.708,91
2023	R\$ 27.807,00	R\$ 18.538,00	R\$ 37.076,00
2024	R\$ 28.085,07	R\$ 18.723,38	R\$ 37.446,76
TOTAL	R\$ 137.672,04	R\$ 91.781,36	R\$ 183.562,73

TABELA 7. Análise do impacto orçamentário da incorporação de naproxeno para artrite reativa com análise de sensibilidade – população inicial.

Análise de sensibilidade - cenários			
Ano	Caso base	Conservador	Arrojado
2020	R\$ 26.989,20	R\$ 18.635,40	R\$ 37.270,80
2021	R\$ 27.259,09	R\$ 18.821,75	R\$ 37.643,51
2022	R\$ 27.531,68	R\$ 19.009,97	R\$ 38.019,94
2023	R\$ 27.807,00	R\$ 19.200,07	R\$ 38.400,14
2024	R\$ 28.085,07	R\$ 19.392,07	R\$ 38.784,14
TOTAL	R\$ 137.672,04	R\$ 95.059,27	R\$ 190.118,54

As análises nos cenários alternativos mais pessimistas e otimistas (tabela 8), incluindo os valores extremos de todas as variáveis, evidenciam um custo cumulativo próximo a R\$ 42.000,00 reais no cenário conservador, e de mais R\$ 516.000,00 no cenário mais pessimista, no período de cinco anos.

TABELA 8. Análise do impacto orçamentário da incorporação de naproxeno para artrite reativa com análise de sensibilidade – cenários alternativos conservador e arrojado.

Análise de sensibilidade - cenários			
Ano	Caso base	Conservador	Arrojado
2020	R\$ 26.989,20	R\$ 8.282,40	R\$ 101.337,60
2021	R\$ 27.259,09	R\$ 8.365,22	R\$ 102.350,98
2022	R\$ 27.531,68	R\$ 8.448,88	R\$ 103.374,49
2023	R\$ 27.807,00	R\$ 8.533,37	R\$ 104.408,23
2024	R\$ 28.085,07	R\$ 8.618,70	R\$ 105.452,31
TOTAL	R\$ 137.672,04	R\$ 42.248,56	R\$ 516.923,61

Considerando que incorporação do naproxeno para ARe representaria uma alternativa ao ibuprofeno, AINE com indicação de uso em processos reumáticos já disponível no SUS, foi efetuada comparação de custo de tratamento entre as diferentes tecnologias.

A posologia recomendada de ibuprofeno para a indicação é de 600 mg, via oral, três a quatro vezes ao dia (12). Para fins de comparação, foi considerado o mesmo tempo de tratamento avaliado no cenário base para naproxeno (nove semanas), e o custo médio unitário do comprimido de 600 mg, de acordo com a mesma fonte e período em que foi avaliado o naproxeno (Banco de Preços em Saúde, entre 02/11/2018 e 02/11/2019).

As variáveis e resultados da análise comparativa estão descritos na Tabela 9.

TABELA 9. Custo de tratamento de um paciente com ARe.

Medicamento	Apresentação	Custo unitário (BPS)	Posologia	Custo total do tratamento
Naproxeno	Cp 500 ou 550 mg	R\$ 0,51	2 cp/ dia	R\$ 64,26
Ibuprofeno	Cp 600 mg	R\$ 0,19	3 cp/ dia	R\$ 35,91
			4 cp/ dia	R\$ 47,88

Legenda: BPS: banco de preços em saúde. cp: comprimido

Assim, a incorporação do naproxeno para tratamento da ARe resultaria no custo incremental por paciente de R\$ 16,38 a R\$ 28,35. Considerando que o número inicial estimado de pacientes em tratamento seria de 420, o impacto da incorporação no primeiro ano poderia ser entre R\$ R\$6.879,60 e R\$11.907,00, se todos os pacientes utilizassem o naproxeno em detrimento de ibuprofeno como AINE.

Para fins de cálculo do impacto orçamentário no período de cinco anos, foi considerando o custo incremental médio entre R\$ 16,38 a R\$ 28,35: R\$ 22,37. Diferentes cenários em relação à taxa de pacientes que efetivamente utilizariam o naproxeno (em detrimento do ibuprofeno, já disponível) foram hipoteticamente considerados: 100%, 75%, 50% e 25%. Além disso, a taxa de 2% foi avaliada, considerando a demanda aferida de naproxeno para as indicações já contempladas no SUS. De acordo com dados do DATASUS de 2019 de todas as unidades da federação, um total de 365.843 comprimidos de naproxeno 500 mg (Procedimento 0604720025) foram autorizados para as CID-10 M05.0, M05.3, M05.8, M06.0, M06.8, M07.0, M07.2, M07,3, M08.0, M45, M46.8. Considerando que a dose recomendada nas diferentes indicações é semelhante (500 a 1500 mg/dia, durante 1 a 3 meses), estimou-se que em média, cada paciente utiliza 112 comprimidos em um tratamento (2 comprimidos ao dia, durante 8 semanas). Assim, se 365.843 comprimidos foram autorizados em 2019, aproximadamente 3.266 pacientes com artrite reumatoide (AR), atrite psoriásica (AP) ou espondilite anquilosante (EA) utilizaram o naproxeno fornecido pelo SUS através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) no período. Considerando que estimativas gerais de prevalência de AR, AP e EA são próximas a 0,46%, 0,07% e 0,56%, respectivamente, estima-se que 162.713 indivíduos brasileiros tenham um desses diagnósticos (1,09% da população adulta com idade maior de 20 anos). Assim, somente 2% dos pacientes com AR, AP ou EA (3.266 de 162.713) potencialmente elegíveis ao tratamento, fizeram uso de naproxeno em 2019. A principal hipótese para a demanda reduzida consiste no baixo valor unitário do medicamento e na necessidade de etapas burocráticas para acesso ao medicamento no âmbito do CEAF, hipótese que também se aplicaria no cenário da ARe. Os dados do impacto orçamentário em cinco anos nos diferentes cenários são apresentados na Tabela 10.

TABELA 10. Custo incremental da incorporação de naproxeno para ARe (diferença de custo de tratamento com ibuprofeno) de acordo com a taxa de utilização do naproxeno.

Ano	Taxa de pacientes em uso de naproxeno (população inicial em uso de AINE estimada em 420 pacientes)				
	100%	75%	50%	25%	2%
2020	R\$ 9.395,40	R\$ 7.046,55	R\$ 4.697,70	R\$ 2.348,85	R\$ 187,91
2021	R\$ 9.489,35	R\$ 7.117,02	R\$ 4.744,68	R\$ 2.372,34	R\$ 189,79
2022	R\$ 9.584,25	R\$ 7.188,19	R\$ 4.792,12	R\$ 2.396,06	R\$ 191,68
2023	R\$ 9.680,09	R\$ 7.260,07	R\$ 4.840,05	R\$ 2.420,02	R\$ 193,60
2024	R\$ 9.776,89	R\$ 7.332,67	R\$ 4.888,45	R\$ 2.444,22	R\$ 195,54
TOTAL	R\$ 47.925,98	R\$ 35.944,49	R\$ 23.962,99	R\$ 11.981,50	R\$ 958,52

8. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Tendo em vista que o naproxeno já é ofertado no SUS para outras espondiloartropatias, as questões de implementação já estão consolidadas.

Quanto à viabilidade, as estimativas de impacto orçamentário não apontam grande incremento dos recursos necessários para a ampliação do uso da tecnologia para ARe no SUS.

9. RECOMENDAÇÕES DE DIRETRIZES CLÍNICAS E OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

A Sociedade Americana de Reumatologia (*American College of Rheumatology*) recomenda que a ARe aguda seja tratada com AINE: naproxeno, diclofenaco, indometacina ou celecoxibe. A escolha entre os AINE deve ser feita pelo médico, de acordo com o risco de sangramento gastrointestinal do paciente (18).

O Instituto Nacional de Excelência Clínica do Reino Unido (NICE - *The National Institute for Health and Care Excellence*) recomenda o uso de AINE nas menores doses efetivas em pacientes com dor associada à espondiloartropatia axial. Não há recomendação específica entre os AINE. Em caso de uso de dose máxima de um AINE por 2-4 semanas, recomenda a troca por outro AINE. Em pacientes com espondiloartropatias periféricas, recomenda considerar o uso de AINE em associação a medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) tradicionais ou biológicos. Recomenda utilizar as menores doses efetivas, pelo menor tempo possível, monitorando fatores de risco e associando tratamento gastroprotetor (19).

A Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR – *European League Against Rheumatism*) recomenda o uso de AINE como primeira linha de tratamento em pacientes com espondiloartrite axial que apresentam dor e rigidez. Recomenda-se o uso até doses máximas, considerando riscos e benefícios, sem recomendação específica de um AINE (20).

A Associação Canadense de Reumatologia (*Canadian Rheumatology Association*) recomenda o uso de AINE como primeira linha de tratamento em pacientes sintomáticos com espondiloartrite axial, mas não há recomendação específica

entre os diferentes AINE. A decisão de uso de AINE deve ser feita após avaliação dos fatores de risco cardiovascular do paciente, e AINE com melhor perfil de segurança cardiovascular devem ser preferidos (21).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não foram identificados estudos de avaliação do naproxeno em pacientes com ARe, e nenhum estudo efetuou a comparação direta de naproxeno com ibuprofeno, AINE já disponibilizado no SUS. A evidência incluída avaliou a eficácia e a segurança de AINE em pacientes com espondiloartrites, sendo que os estudos de avaliação do naproxeno foram realizados em pacientes com espondilite anquilosante, condição clínica que apresenta determinadas características clínicas, radiológicas e genéticas semelhantes à ARe, apesar do acometimento predominantemente axial. Os estudos evidenciaram benefício do naproxeno na melhora da dor, avaliação global do paciente, escore BASDAI e escore BASFI, quando comparado ao placebo. De maneira geral, os benefícios foram obtidos sem comprometer a segurança dos pacientes. Não foi evidenciada diferença no número global de eventos adversos (EA) e de EA graves, com exceção dos EA gastrointestinais, que foram superiores em um dos estudos apresentados. Não houve diferença na taxa de descontinuação dos tratamentos por EA.

Nesse sentido, é importante discutir que qualquer outra evidência adicional seria em caráter complementar e, ainda sim, indireta. Mesmo assim, alguns estudos que avaliaram o naproxeno para outras condições não foram claros quanto a sua superioridade frente a outros AINE clássicos, como o diclofenaco e o ibuprofeno (22-25). Uma revisão sistemática para artrite de joelho, a qual realizou uma meta-análise em rede, evidenciou que o diclofenaco seria o fármaco com maior probabilidade de ser eficaz. Em seguida viriam ibuprofeno e naproxeno (24).

As diretrizes clínicas ou agências de ATS consultadas recomendam o uso de AINE em pacientes com espondiloartrites, embora a maioria não defina qual o medicamento de escolha dentro da classe dos AINE. O Colégio Americano de Reumatologia considera o naproxeno como alternativa terapêutica da ARe.

A abordagem terapêutica atual da ARe baseia-se tanto na experiência clínica quanto na evidência de benefício dessas terapias em outras artropatias inflamatórias, particularmente em outras formas de espondiloartrite, dada a escassez de estudos em pacientes com ARe.

A evidência atualmente disponível é indireta, de qualidade moderada e compara naproxeno apenas com placebo, com benefícios. Estudos em outras indicações não evidenciam superioridade do naproxeno em relação a outros AINE. Cabe ressaltar que o medicamento é recomendado em diretrizes clínicas internacionais de ARe, é disponibilizado para outras osteoartrites no SUS e possui tradicionalidade de uso clínico.

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 88ª reunião ordinária, realizada no dia 8 de julho de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do naproxeno como opção terapêutica da ARe no Sistema Único de Saúde. A matéria foi disponibilizada em Consulta Pública.

12. CONSULTA PÚBLICA

12.1 Apresentação da consulta pública

A Consulta Pública nº 43/2020 foi realizada entre os dias 20/08/2020 a 08/09/2020. Foram recebidas 89 contribuições no total, das quais 5 (5,6%) foram pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 84 (94,4%) 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 relacionadas ao tema da consulta pública, 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 cinco perguntas sobre: (1) a recomendação preliminar da Conitec, (2) as evidências clínicas, (3) a avaliação econômica, (4) o impacto orçamentário, e (5) outras contribuições além das citadas.

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 preliminar 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 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/consultas-publicas>).

12.1.1 Contribuições técnico-científicas

Das 5 contribuições técnicas recebidas, apenas quatro foram consideradas na análise, visto que uma era relacionada a outro tema. Todas foram de pessoas físicas, do sexo feminino, duas residentes na região sul e na região nordeste do país, dois participantes de cor parda e dois de cor branca, um participante com idade entre 18 e 24 anos, um com 25 a 39 anos e dois com idade entre 40 e 59 anos.

Em relação à recomendação preliminar da Conitec, que foi favorável à ampliação do uso do naproxeno, dois participantes submeteram a contribuição com opinião concordando totalmente com a recomendação preliminar da comissão. As outras duas contribuições discordaram da recomendação preliminar da Conitec. Somente uma contribuição

que discordava da recomendação possuía comentário na pergunta sobre a recomendação preliminar da Conitec. No entanto, o comentário relatava discordância com relação a não incorporação de uma tecnologia, não sendo o caso da tecnologia avaliada neste relatório.

Não houve contribuições nas perguntas sobre evidências clínicas, avaliação econômica, impacto orçamentário e outras contribuições além das citadas.

12.1.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Foram recebidas 84 contribuições de experiência e opinião, no entanto 37 contribuições possuíam comentários relacionadas a outro tema de consulta pública, não sendo consideradas na análise. Todas as 47 contribuições restantes foram de pessoas físicas.

As características dos participantes da consulta pública podem ser vistas nas Tabelas 11 E 12 a seguir.

TABELA 11. Contribuições sobre experiência e opinião da consulta pública nº 43/2020 de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	
Paciente	3
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	36
Interessado no tema	8
Total	47

TABELA 12. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 43/2020

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	39 (83%)
Masculino	8 (17%)
Total	47
Cor ou etnia	
Amarelo	1 (2%)
Branco	26 (55%)
Pardo	17 (36%)
Preto	3 (6%)
Total	47
Faixa etária	
18 a 24 anos	7 (15%)
25 a 39 anos	19 (40%)
40 a 59 anos	20 (43%)
60 ou mais	1 (2%)

Total	47
Regiões brasileiras	
Norte	5 (11%)
Nordeste	3 (6%)
Sul	10 (21%)
Sudeste	27 (57%)
Centro-oeste	2 (4%)
Total	47

Em relação à recomendação preliminar da Conitec, que foi favorável à ampliação do uso do naproxeno, 18 participantes (38%) submeteram a contribuição com opinião concordando totalmente com a recomendação preliminar da comissão, uma contribuição não concordou e também não discordou da recomendação e 28 participantes (59%) discordaram da recomendação preliminar da Conitec.

Dos 18 relatos que concordaram com a recomendação preliminar da Conitec, apenas dois tinham alguma informação, sendo um de familiar, amigo ou cuidador de paciente e outro de paciente. Houve apenas um relato de experiência com outra tecnologia, como profissional da saúde. No entanto o relato parece estar equivocado, pois cita tecnologias não relacionadas a tecnologia e doença avaliadas. Segue abaixo os relatos:

1. “Bom para ampliar as possibilidades de quem sofre com a doença.”
2. “Essas pessoas precisam da ajuda do governo ...”

Dos 28 participantes que discordaram da recomendação, houve 8 relatos sobre a recomendação preliminar, sendo 7 de familiares, amigos ou cuidadores de pacientes e um de pessoa interessada no tema. Houve apenas um relato de experiência com a tecnologia avaliada, como cuidador responsável. No entanto, todos os comentários relatavam discordância com relação a não incorporação de uma tecnologia, não sendo o caso da tecnologia avaliada neste relatório. Segue abaixo os relatos:

1. “Todos merecem qualidades de vida, vida não tem preço.”
2. “Se tem melhorado a vida das pessoas tem que liberar o uso e o governo precisa amparar.”
3. “Trata-se de um medicamento que pode melhorar a qualidade expectativa de vida.”
4. “Porque acho que os pacientes tem que ter garantia a qualidade de vida.”
5. “Esse medicamento é de suma importância.”
6. “O remédio dá qualidade de vida aos pacientes.”
7. “É DEVER DO ESTADO GARANTIR O DIREITO À SAUDE DOS CIDADÁOS, CONFORME AT.5° e 6° e conforme o TEXTO 196 da CONSTITUIÇÃO FEDERAL.”
8. “A disponibilização deste medicamento na lista de medicamentos recomendados e disponibilizados no âmbito do SUS, significa para os pacientes de ARe ter concretamente garantido o direito à vida, podendo então ter garantido pelo Estado a não progressão da sua doença e assegurado o seu desenvolvimento

igualitário, com uma vida o mais próximo possível do "normal", sem largos períodos de internação, sem o uso de cilindros de oxigênio, sem todas as limitações impostas pelo evolução da doença, portanto, a aprovação deste medicamento se traduz no exercício pelo paciente de ARe do Direito a Viver.”

9. Relato de experiência com a tecnologia avaliada: “Todos merecem qualidade de vida, vida não tem preço, que nenhum medicamento já em uso faz o que esses fazem, então é de suma importância o uso do mesmo. Qualidade de vida para os que precisam.”

No geral, a maioria das contribuições relatavam discordância com relação a não incorporação de uma tecnologia, não sendo o caso da tecnologia avaliada neste relatório.

13. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros do Plenário presentes na 91ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 07 de outubro de 2020, deliberaram, por unanimidade, recomendar a ampliação de uso do naproxeno para o tratamento de pacientes com Artrite Reativa.

Na apreciação da CP, os membros do Plenário entenderam que a maioria das contribuições relatavam discordância com relação a não incorporação de uma tecnologia, não sendo o caso da tecnologia avaliada neste relatório, sendo assim mantiveram a recomendação preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 558/2020.

14. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 48, DE 11 DE NOVEMBRO DE 2020

Torna pública a decisão de ampliar o uso do naproxeno para o tratamento de pacientes com artrite reativa, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.066138/2020-54, 0017496076.

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 art. 20 e art. 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Ampliar o uso do naproxeno para o tratamento de pacientes com artrite reativa, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>. 26

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

HÉLIO ANGOTTI NETO

15. REFERÊNCIAS

1. Hannu T. Reactivearthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(3):347-57.
2. Sampaio-Barros PD, Azevedo VF, Bonfiglioli R et al. Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: Outras Espondiloartropatias Diagnóstico e Tratamento – Primeira Revisão. *Rev Bras Reumatol*, v. 47 (4); 243-250, 2007.
3. Inman RD. The spondyloarthropathies. In: Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil Textbook of Medicine*. 22nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 1654-60.
4. Yu DT, Tubergen A. Reactivearthritis. UpToDate [uptodate.com], acesso em 24 de setembro de 2019.
5. Braun J, Kingsley G, van der Heijde D, et al. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactivearthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3-6, 1999. *J Rheumatol*. 2000;27(9):2185-92.
6. Laasila K, Laasonen L, Leirisalo-Repo M. Antibiotic treatment and long term prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(7):655-8.
7. Leirisalo-Repo M. Reactivearthritis. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(4):251-9.
8. Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U et al. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(9):880-4.
9. Collantes E, Zarco P, Muñoz E, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:1309.
10. Casals-Sánchez JL, García De Yébenes Prous MJ, Descalzo Gallego MÁ et al. Characteristics of patients with spondyloarthritis followed in rheumatology units in Spain. *EmAR II study*. *Reumatol Clin* 2012; 8:107.
11. Sampaio-Barros PD. Epidemiology of Spondyloarthritis in Brazil. *Am J Med Sci* 2011;341(4):287–288.
12. Portaria nº 1150, de 11 de novembro de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reativa. Secretaria de Atenção à Saúde, Ministério da Saúde, 2015.
13. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006 Jun;332(7553):1302-8.
14. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration 2011.
15. Wells G SB, O'Connell J, Robertson J, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analysis. 2011.
16. Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
17. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 17;(7):CD010952.

18. American College of Rheumatology. Reactive Arthritis, 2019. Internet: <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Reactive-Arthritis>, acesso em 02 de outubro de 2019.
19. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2017 Feb.
20. van der Heijde D, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:978–991.
21. Rohekar S, Chan J, Tse SM et al. 2014 Update of the Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Treatment Recommendations for the Management of Spondyloarthritis. Part II: Specific Management Recommendations. *J Rheumatol*. 2015 Apr;42(4):665-81.
22. Aweid O, Haider Z, Saed A, Kalairajah Y. Treatment modalities for hip and knee osteoarthritis: A systematic review of safety. *J OrthopSurg (Hong Kong)*. 2018 May-Aug;26(3)
23. Van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM 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*. 2015 Mar 19;17:66.
24. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 6;162(1):46-54.
25. Radner H, Ramiro S, Buchbinder R et al. Pain management for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and other spondylarthritis) and gastrointestinal or liver comorbidity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1:CD008951.

