

Medicamentos tópicos para Otite Externa Aguda

Nº 253
Março/2017



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 Ministério da Saúde.

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

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

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

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

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

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

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

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

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



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

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

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



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	A DOENÇA.....	5
2.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	5
2.2.	Tratamento recomendado	6
3.	AS TECNOLOGIAS.....	7
3.1.	Soluções otológicas	7
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	12
4.1.	Busca por evidências.....	12
4.2.	Evidência clínica	15
4.3.	Avaliação de custo-efetividade	28
4.4.	Avaliação de impacto orçamentário	31
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
6.	CONSULTA PÚBLICA.....	37
6.1.	Contribuições técnico-científicas	37
6.2.	Contribuições sobre experiência ou opinião.....	38
6.3.	Avaliação global das contribuições	38
7.	DELIBERAÇÃO FINAL	39
8.	DECISÃO.....	39
9.	REFERÊNCIAS	40



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Soluções otológicas

Nome comercial: Diversos (Tabela 1)

Fabricante: Diversos (Tabela 1)

Indicação: Otite externa aguda

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – SCTIE/MS

Contexto: Otite externa aguda é uma inflamação que ocorre na orelha externa – pavilhão e canal auditivos. Essa condição clínica é caracterizada pelo acometimento da pele e do tecido subcutâneo, sendo a infecção bacteriana a principal causa. O paciente com essa doença tem inflamação no local, acompanhada de intensa dor e secreção. Além disso, experimenta dificuldades de audição, que deixam de existir com a cura da condição clínica. São alternativas terapêuticas para pacientes com otite externa aguda a assepsia (remoção de cerume e limpeza local), aplicação tópica de antibióticos, anti-inflamatórios esteroides e anestésicos, além da administração por via oral de analgésicos e antibióticos. Há no Brasil diversas apresentações farmacêuticas registradas para o tratamento da otite externa aguda. Contudo, nenhuma delas integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME.

Pergunta: Qual alternativa terapêutica é mais eficaz/efetiva e segura para o tratamento de pacientes com otite externa aguda?

Evidências científicas: *Evidências clínicas:* foi realizada revisão sistemática para sintetizar as evidências disponíveis sobre eficácia/efetividade e segurança de alternativas terapêuticas para o tratamento de pacientes com otite externa aguda. Foram incluídos dois estudos que avaliam alternativas terapêuticas disponíveis no Brasil. Um dos estudos aponta que a utilização de ciprofloxacino 2 mg/mL se mostrou mais eficaz em curar a doença em menos tempo que a associação entre polimixina B 10.000 UI, neomicina 3,5 mg/mL, hidrocortisona 10 mg/mL. O outro estudo concluiu que tanto ciprofloxacino 2 mg/mL associado a hidrocortisona 10 mg/mL quanto polimixina B 10.000 UI, neomicina 3,5 mg/mL, hidrocortisona 10 mg/mL são semelhantes em resolver o quadro de dor entre seis e sete dias. Para ampliar a análise, nova seleção de estudos foi feita incluindo a avaliação de medicamentos com equivalentes classes farmacêuticas no Brasil. Foram incluídos doze estudos. Foi notada maior eficácia da utilização de quinolona em relação à associação entre não quinolonas e anti-inflamatório esteroide em relação à cura em sete a dez dias de acompanhamento. *Avaliação de custo-efetividade:* foi realizada avaliação de custo-efetividade em virtude da diferença na eficácia entre quinolona e



a associação entre não quinolonas e anti-inflamatório esteroide. Os preços considerados para as alternativas foram os Preços Fabrica definidos pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED. Foi construída árvore de decisão para avaliar o desfecho de cura clínica em sete a dez dias. O custo foi representado pelo valor monetário do medicamento e a efetividade pela cura clínica em sete a dez dias. A razão de custo-efetividade incremental de quinolona em relação à associação entre não quinolonas e anti-inflamatório esteroide foi de R\$ 136,25. Esse é o valor necessário para que o tratamento com quinolona proporcione uma cura clínica a mais em relação à associação entre não quinolonas e anti-inflamatório esteroide.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Compreendendo o período entre os anos de 2017 e 2021, foram consideradas as projeções populacionais calculadas pelo IBGE, as taxas de atendimentos de pacientes com otite externa aguda e a cobertura da atenção básica pelo SUS no Brasil. Considerando a perspectiva de financiamento pelo Componente Básico da Assistência Farmacêutica, além do impacto orçamentário total, foram calculados o impacto orçamentário médio por município e por habitante. O impacto orçamentário total em cinco anos para a potencial incorporação de quinolona foi de R\$ 87.362.082,52 e para a da associação entre não quinolonas e anti-inflamatório esteroide foi de R\$ 16.373.657,88. Os respectivos valores médios por município foram de R\$ 15.684,40 e R\$ 2.939,62. O impacto orçamentário médio por habitante foi de R\$ 0,4148 para quinolona e R\$ 0,0778 para a associação entre não quinolonas e anti-inflamatório esteroide.

Discussão: São escassos os estudos sobre alternativas terapêuticas disponíveis no Brasil. A avaliação por classes farmacêuticas deve se dar com cautela, haja vista a pequena quantidade de estudos disponíveis e a heterogeneidade entre eles. Por meio da evidência disponível, pouco se sabe sobre os efeitos atribuídos a cada princípio ativo. Para a seleção de medicamentos antimicrobianos, pode ser importante avaliar, em vez de uma infecção isolada, um conjunto de infecções para verificar os potenciais benefícios e riscos de se optar por um determinado medicamento.

Recomendação da Conitec: A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de medicamentos tópicos para o tratamento de otite externa aguda.

Consulta Pública: Foram recebidas três contribuições técnico-científicas e 2 contribuições de experiência ou opinião. Todas as contribuições técnico-científicas continham argumentação técnico-científica contra a recomendação inicial da Conitec. As contribuições de experiência ou



opinião também foram contra a recomendação inicial da Conitec. No geral, houve evidências com potencial de alteração desta recomendação.

Deliberação final: Por recomendar a incorporação da associação entre sulfato de polimixina B 10.000 UI, sulfato de neomicina 3,5 mg/mL, fluocinolona acetonida 0,25 mg/mL e cloridrato de lidocaína 20 mg/mL, apresentada em frasco com 5 mL, para otite externa aguda.

Decisão: Incorporar a associação de sulfato de polimixina B 10.000 UI, sulfato de neomicina 3,5 mg/mL, fluocinolona acetonida 0,25 mg/mL e cloridrato de lidocaína 20 mg/mL, apresentada em frasco com 5 mL, para otite externa aguda no âmbito do Sistema Único de Saúde –SUS. Decisão dada pela Portaria SCTIE-MS nº 15 publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 58, de 24 de março de 2017, pág. 107.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Epidemiologia

Há escassez de dados epidemiológicos sobre otite externa em população brasileira. Em população norte-americana, estima-se que 10% das pessoas desenvolvem essa doença ao longo da vida. As taxas de atendimento são maiores em pessoas de zero a quatorze anos de idade, com diminuição após essa faixa etária. Na faixa entre zero e quatro anos de idade, a taxa de atendimento é de sete a cada 1000. Nas faixas entre cinco a nove anos e entre dez a quatorze anos, a taxa aumenta para, respectivamente, dezenove por mil e dezesseis por mil. Em indivíduos com mais de vinte anos de idade essa taxa não passa de sete por mil [1].

Fisiopatologia

O sistema auditivo é composto pela orelha, que compreende as partes interna, média e externa. Na orelha interna encontram-se a cóclea e o aparelho vestibular. A cóclea é responsável pela conversão da energia mecânica do som em sinal elétrico a ser transmitido ao cérebro. O aparelho vestibular atua na manutenção do equilíbrio e percepção da força gravitacional. A orelha média é localizada entre o tímpano e a cóclea. Nela, há um espaço oco denominado caixa timpânica e três ossículos – martelo, bigorna e estribo – responsáveis pela conversão mecânica das vibrações do tímpano em ondas de pressão a serem amplificadas na orelha interna. Ainda, há a tuba auditiva, ou trompa de Eustáquio, responsável pelo equilíbrio de pressão entre a faringe e a orelha em relação à atmosférica. A orelha externa é formada pelo pavilhão auditivo e pelo canal auditivo – também chamado de meato acústico externo. Sua função é captar o som e direcioná-lo ao tímpano [2].

Por se tratar de ambiente úmido, quente e escuro, a orelha pode ser acometida por inflamações e infecções bacterianas ou fúngicas. A essas condições dá-se o nome de otite. Denominam-se especialmente como otomicose as infecções fúngicas da orelha. Portanto, otite externa é uma inflamação que ocorre na orelha externa – pavilhão e canal auditivos. Essa condição clínica é caracterizada pelo acometimento da pele e do tecido subcutâneo, sendo a infecção bacteriana a principal causa [3].

Manifestações clínicas

A principal manifestação clínica da otite externa é otalgia – dor localizada na orelha. A intensidade da otalgia pode variar de leve a grave. Também podem ser observadas secreções



mucopurulentas – otorreia, sensação de ouvido cheio – plenitude auditiva, baixa na capacidade auditiva e prurido. A otite externa pode ser causada por fatores localizados, tais como obstrução, trauma, alteração do pH e pouca disponibilidade de cerume – por baixa produção ou por retirada proposital [4].

O principal patógeno causador de otite externa é *Pseudomonas aeruginosa*. Infecções por *Staphylococcus aureus* também são importantes causas. Contudo, também podem ocorrer mediante infecções por *Staphylococcus epidermidis*, *Microbacterium otitidis* e *Microbacterium alconae*. Em menores proporções, também pode ser causada por micro-organismos das famílias Enterobacteriaceae e Vibronaceae [5].

A otite externa tem duas fases – pré-inflamatória e inflamatória. Na primeira, observa-se a presença de edema com leve dor. A fase inflamatória é dividida em leve, moderada e grave. Inicia-se com prurido e dor no estágio leve, progredindo no estágio moderado para aumento da dor e parcial obstrução do canal auditivo por edema e secreção. No estágio grave, observa-se obstrução pronunciada do canal auditivo, com dor intensa e sensível ao movimento da mandíbula, além de edema de nódulos linfáticos regionais. Os sintomas da doença persistem por uma a três semanas, quando ocorre a cura [4].

2.2. Tratamento recomendado

De acordo com a Academia Americana de Otorrinolaringologia, o tratamento de otite externa pode ser feito mediante higienização auricular – sucção da secreção, limpeza do pavilhão auditivo com um pano seco, remoção do cerume causador de obstruções ou de objetos estranhos que estejam na orelha externa. Também podem ser utilizados medicamentos tópicos, conhecidas como gotas otológicas, contendo antibióticos, anti-inflamatórios esteroides ou a associação desses. A aplicação desses pode ser auxiliada com a utilização de tampão de algodão. Além dessas alternativas, outras possíveis são analgésicos e antibióticos por via oral, bem como práticas integrativas e complementares. A realização de biópsias ou cirurgias não é recomendada [4].



3. AS TECNOLOGIAS

São diversas as tecnologias disponíveis para o tratamento de otite externa aguda. Nessa análise, foram consideradas aquelas disponíveis no Brasil (Tabela 1).

3.1. Soluções otológicas

Tipo: Medicamento (Tabela 1)

Princípio Ativo: Diversos (Tabela 1)

Indicação aprovada na Anvisa: Para todas as classes farmacêuticas ou associação entre classes avaliadas há pelo menos uma apresentação farmacêutica registrada pela Anvisa com indicação terapêutica para otite externa.

Indicação proposta pelo demandante: Otite externa.

Apresentação: Soluções ou pomadas otológicas.

Posologia e Forma de Administração: De duas a quatro aplicações tópicas diárias, por sete a dez dias.

Contraindicações: Hipersensibilidade aos princípios ativos ou a qualquer componente das fórmulas.

Precauções: A afecção deve ser avaliada por um profissional médico e, de acordo com a necessidade, deve ser realizada assepsia local antes de iniciar o tratamento e de realizar as aplicações.

Eventos adversos: A maioria dos eventos adversos é leve e resolvida naturalmente.

TABELA 1. MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS NO BRASIL PARA O TRATAMENTO DE OTITE EXTERNA E RESPECTIVOS PREÇOS

PRINCÍPIO ATIVO	LABORATÓRIO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	PF 0%	SIASG	BPS
CIPROFLOXACINO;HIDROCORTISONA	FARMOQUÍMICA S/A	OTOCIRIAX	2,0 MG + 10 MG/ML SUS OTO CT FR PLAS TRANS + GOT X 5 ML	20,75	**	**
CIPROFLOXACINO;HIDROCORTISONA	FARMOQUÍMICA S/A	OTOCIRIAX	2,0 MG + 10 MG/ML SUS OTO CT FR PLAS TRANS + GOT X 10 ML	41,50	11,88	27,24
CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO	LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA	OTOGAN	3,0 MG/ML SOL OTO CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML	32,41	*	*
CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO	ZAMBON LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS LTDA.	OTOFOXIN	5,8 MG/ML SOL OTO CT FR VD AMB GOT X 10 ML	21,27	4,5400	4,0133
CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO MONOIDRATADO	NOVARTIS BIOCIECIAS S.A	CILOXAN	3,0 MG/ML SOL OTO CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML	16,22	*	*
SULFATO DE POLIMIXINA B;SULFATO DE NEOMICINA;FLUOCINOLONA ACETONIDA;CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA	LABORATÓRIO FARMACÊUTICO ELOFAR LTDA	ELOTIN	0,275 MG/ML+3,850 MG/ML+11.000 UI/ML+20 MG/ML SOL OTO CX 50 FR PLAS TRANS GOT X 5 ML (EMB HOSP)	201,61	4,6487	1,7519
CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA;CLORANFENICOL	LABORATÓRIO NEO QUÍMICA COMÉRCIO E INDÚSTRIA LTDA	OUIDONAL	25 MG/ML + 30 MG/ML SOL OTO CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML	5,84	7,2900	7,6759
CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA;CLORANFENICOL	MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA	OTOMICINA	25 MG/ML + 30 MG/ML SOL OTO CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML	8,46	7,2900	7,6759
FENOL;CLORIDRATO DE PROCAÍNA	CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA	OTOLOIDE	50 MG/ML + 4,0 MG/ML SOL OTOL CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML	9,41	**	**
HIDROCORTISONA;CIPROFLOXACINO	FARMOQUÍMICA S/A	OTOCIRIAX	2,0 MG + 10 MG/ML SUS OTO CT FR OPC GOT X 5 ML	20,75	**	**
HIDROCORTISONA;CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO MONOIDRATADO	NOVARTIS BIOCIECIAS S.A	CIPRO HC	2,0 MG/ML + 10,0 MG/ML SUS OTO CT FR VD TRANS CGT X 10 ML	38,33	11,88	27,24
SULFATO DE POLIMIXINA B;SULFATO DE NEOMICINA;FLUOCINOLONA ACETONIDA;CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA	LABORATÓRIO FARMACÊUTICO ELOFAR LTDA	ELOTIN	0,275 MG/ML+3,850 MG/ML+11.000 UI/ML+20 MG/ML SOL OTO CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML	5,37	4,6487	1,7519
SULFATO DE POLIMIXINA B;LIDOCAÍNA	FARMOQUÍMICA S/A	LIDOSPORIN	12000 UI + 45,4 MG/ML SOL OTOL CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML	6,93	*	*

/continua

Tabela 1. (Continuação)

PRINCÍPIO ATIVO	LABORATÓRIO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	PF 0%	SIASG	BPS
NEOMICINA;LIDOCAÍNA;HIALURONIDASE	APSEN FARMACEUTICA S/A	OTO-XILODASE	SOL OTO CT 1 FR PLAS OPC X 8 ML + AMP LIOF 800 UTR	11,32	**	**
SULFATO DE POLIMIXINA B;SULFATO DE NEOMICINA;HIDROCORTISONA	FARMOQUÍMICA S/A	OTOSPORIN	SUSP OTO CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML	7,22	9,0143	7,5934
VALERATO DE BETAMETASONA;CLORIDRATO DE TETRACAÍNA;CLORFENESINA	FARMOQUÍMICA S/A	OTO BETNOVATE	1MG/ML+ 10MG/ML + 5MG/ML SOL OTO CT FR PLAS GOT X 10 ML	14,94	*	*
SULFATO DE POLIMIXINA B;SULFATO DE NEOMICINA;CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA;ACETATO DE FLUDROCORTISONA	ZAMBON LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS LTDA.	PANOTIL	10.000 UI/ML + 10 MG/ML + 1 MG/ML + 40 MG/ML SOL OTO CT FR VD AMB CGT X 8 ML	8,46	7,5631	6,5000
SULFATO DE POLIMIXINA B;SULFATO DE NEOMICINA;FLUOCINOLONA ACETONIDA;CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A	OTOSYLASE	0,250MG/ML + 10.000 UI/ML + 3,5 MG/ML + 20 MG/ML SOL OTO CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML	4,72	5,8915	3,1226
SULFATO DE POLIMIXINA B;SULFATO DE NEOMICINA;FLUOCINOLONA ACETONIDA;CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A	OTOSYLASE	0,250MG/ML + 10.000 UI/ML + 3,5 MG/ML + 20 MG/ML SOL OTO CX 100 FR PLAS OPC GOT X 5 ML (EMB HOSP)	472,66	5,8915	3,1226
SULFATO DE POLIMIXINA B;SULFATO DE NEOMICINA;FLUOCINOLONA ACETONIDA;CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A	OTOSYLASE	0,250MG/ML + 10.000 UI/ML + 3,5 MG/ML + 20 MG/ML SOL OTO CX 50 FR PLAS OPC GOT X 5 ML (EMB HOSP)	236,32	5,8915	3,1226
SULFATO DE POLIMIXINA B;SULFATO DE NEOMICINA;FLUOCINOLONA ACETONIDA;CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A	FLUOCINOLONA ACETONIDA + SULFATO DE POLIMIXINA B + SULFATO DE NEOMICINA + CLORIDRATO DE LIDOCAINA	0,250 MG/ML + 10.000 UI/ML + 3,5 MG/ML + 20 MG/ML SOL OTO CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML	3,04	5,8915	3,1226
SULFATO DE POLIMIXINA B;SULFATO DE NEOMICINA;FLUOCINOLONA ACETONIDA;CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A	FLUOCINOLONA ACETONIDA + SULFATO DE POLIMIXINA B + SULFATO DE NEOMICINA + CLORIDRATO DE LIDOCAINA	0,250 MG/ML + 10.000 UI/ML + 3,5 MG/ML + 20 MG/ML SOL OTO CX 100 FR PLAS OPC GOT X 5 ML (EMB HOSP)	304,73	5,8915	3,1226
SULFATO DE POLIMIXINA B;SULFATO DE NEOMICINA;FLUOCINOLONA ACETONIDA;CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A	FLUOCINOLONA ACETONIDA + SULFATO DE POLIMIXINA B + SULFATO DE NEOMICINA + CLORIDRATO DE LIDOCAINA	0,250 MG/ML + 10.000 UI/ML + 3,5 MG/ML + 20 MG/ML SOL OTO CX 50 FR PLAS OPC GOT X 5 ML (EMB HOSP)	152,14	5,8915	3,1226

/continua

Tabela 1. (Continuação)

PRINCÍPIO ATIVO	LABORATÓRIO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	PF 0%	SIASG	BPS
SULFATO DE POLIMIXINA B;SULFATO DE NEOMICINA;FLUOCINOLONA ACETONIDA;CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A	OTOSYLASE	0,250MG/ML + 10.000 UI/ML + 3,5 MG/ML + 20 MG/ML SOL OTO CX 50 FR PLAS OPC GOT X 10 ML (EMB HOSP)	472,66	7,9908	6,3300
SULFATO DE POLIMIXINA B;SULFATO DE NEOMICINA;FLUOCINOLONA ACETONIDA;CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A	OTOSYLASE	0,250MG/ML + 10.000 UI/ML + 3,5 MG/ML + 20 MG/ML SOL OTO CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML	7,77	7,9908	6,3300
SULFATO DE POLIMIXINA B;SULFATO DE NEOMICINA;FLUOCINOLONA ACETONIDA;CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A	OTOSYLASE	0,250MG/ML + 10.000 UI/ML + 3,5 MG/ML + 20 MG/ML SOL OTO CX 100 FR PLAS OPC GOT X 10 ML (EMB HOSP)	945,31	7,9908	6,3300
SULFATO DE POLIMIXINA B;SULFATO DE NEOMICINA;FLUOCINOLONA ACETONIDA;CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A	FLUOCINOLONA ACETONIDA + SULFATO DE POLIMIXINA B + SULFATO DE NEOMICINA + CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA	0,250 MG/ML + 10.000 UI/ML + 3,5 MG/ML + 20 MG/ML SOL OTO CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML	6,08	7,9908	6,3300
SULFATO DE POLIMIXINA B;SULFATO DE NEOMICINA;FLUOCINOLONA ACETONIDA;CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A	FLUOCINOLONA ACETONIDA + SULFATO DE POLIMIXINA B + SULFATO DE NEOMICINA + CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA	0,250 MG/ML + 10.000 UI/ML + 3,5 MG/ML + 20 MG/ML SOL OTO CX 100 FR PLAS OPC GOT X 10 ML (EMB HOSP)	609,46	7,9908	6,3300
SULFATO DE POLIMIXINA B;SULFATO DE NEOMICINA;FLUOCINOLONA ACETONIDA;CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A	FLUOCINOLONA ACETONIDA + SULFATO DE POLIMIXINA B + SULFATO DE NEOMICINA + CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA	0,250 MG/ML + 10.000 UI/ML + 3,5 MG/ML + 20 MG/ML SOL OTO CX 50 FR PLAS OPC GOT X 10 ML (EMB HOSP)	304,73	7,9908	6,3300
SULFATO DE POLIMIXINA B;SULFATO DE NEOMICINA;FLUOCINOLONA ACETONIDA;CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA	EMS S/A	OTOMIXYN	0,250 MG/ML + 10.000 UI/ML + 3,500 MG/ML + 20 MG/ML SOL OTO CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML	4,69	5,8915	3,1226
SULFATO DE POLIMIXINA B;SULFATO DE NEOMICINA;FLUOCINOLONA ACETONIDA;CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA	LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA	FLUOCINOLONA ACETONIDA + SULFATO DE NEOMICINA + SULFATO DE POLIMIXINA B + CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA	0,275 MG/ ML + 3,85 MG/ ML + 11.000 UI/ ML + 20 MG/ ML SOL OTO CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML	5,94	5,4038	1,8211
SULFATO DE POLIMIXINA B;SULFATO DE NEOMICINA;FLUOCINOLONA ACETONIDA;CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA	LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA	FLUOCINOLONA ACETONIDA + SULFATO DE POLIMIXINA B + SULFATO DE NEOMICINA + CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA	0,250 MG/ ML + 10.000 UI/ ML + 3,500 MG/ ML + 20 MG/ ML SOL OTO CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML	6,31	7,9908	6,3300

/continua

Tabela 1. (Continuação)

PRINCÍPIO ATIVO	LABORATÓRIO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	PF 0%	SIASG	BPS
SULFATO DE POLIMIXINA B;SULFATO DE NEOMICINA;LIDOCAÍNA;FLUOCINOLONA ACETONIDA	PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.	OTOSYNALAR	0,250 MG/ML + 10.000 UI/ML + 3,5 MG/ML + 20 MG/ML SOL OTO CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML	4,85	5,8915	3,1226

Fonte: CMED/ANVISA e Banco de Preços em Saúde

* Não consta; ** Sem registro de preços.

AMB: âmbar; BPS: Banco de Preços em Saúde; CGT: conta-gotas; CT: cartucho; CX: caixa; EMB HOSP: embalagem hospitalar; FR: frasco; GOT: gotas; LIOF: liofilizado; MG: miligramas; ML: mililitros; OPC: opaco; PLAS: plástico; PF 0%: Preço Fábrica (definido pela CMED/ANVISA) sem incidência do Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços – ICMS; SIASG: Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; SOL: solução; SUS: suspensão; SUSP: suspensão; TRANS: translúcido; UI: unidades internacionais; UTR: unidade redutora da turbidez; VD: vidro.



4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Demandante: Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos – SCTIE/MS

O presente relatório se refere à demanda encaminhada ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS/SCTIE/MS por meio do Memorando nº 1636/2016/DAF/SCTIE/MS, contendo Parecer Técnico Científico sobre intervenções farmacológicas no tratamento de otite externa. Por meio deste documento, em que se manifesta a necessidade de avaliação adicional de outros tipos de otite e de ampliação das possibilidades terapêuticas, foi solicitado ao DGITS/SCTIE/MS a produção dos subsídios complementares. Esta demanda é originada do trabalho realizado pela Subcomissão Técnica de Atualização da RENAME e do FTN, que identificou a necessidade de se avaliar o tratamento pelo SUS de pacientes acometidos por otites. Foi pactuada nesta Subcomissão a escolha da otite externa como o primeiro agravo a ser avaliado, restando as demais otites para demandas a serem futuramente fundamentadas e submetidas à apreciação da CONITEC.

4.1. Busca por evidências

Por se tratar de uma questão científica no campo da terapêutica, foi realizada uma revisão sistemática para sintetizar os dados clínicos referentes ao tratamento de pessoas com otite externa aguda. Dessa forma, os estudos primários requeridos foram dos tipos observacionais (retrospectivo ou prospectivo) e experimentais (ensaios clínicos). Foi elaborada uma estratégia de busca com poucas restrições, incluindo uma população ampla de indivíduos acometidos pelo evento em tela, sem restrição de alternativas terapêuticas – desde que estas sejam disponíveis no Brasil. Como desfecho, privilegiou-se a cura clínica por melhor traduzir o que se espera do tratamento, desconsiderando desfechos intermediários. Além disso, foram considerados os dados referentes às reações adversas aos medicamentos (Quadro 1).

QUADRO 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Indivíduos com otite externa aguda
Intervenção	Qualquer alternativa farmacológica disponível no Brasil
Comparação	Higienização da orelha externa ou qualquer alternativa terapêutica disponível no Brasil
Desfechos (Outcomes)	<ul style="list-style-type: none">• Cura clínica• Incidência de efeitos adversos
Tipo de estudo	Observacionais (coortes retrospectivas ou prospectivas) e experimentais (ensaios clínicos)



Pergunta: Qual alternativa terapêutica é mais eficaz/efetiva e segura para o tratamento de pacientes com otite externa aguda?

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

QUADRO 2. ESTRATÉGIAS DE BUSCA POR ESTUDOS OBSERVACIONAIS E EXPERIMENTAIS

Base	Estratégia
Medline (via PubMed)	<p>#1: (((("Otitis Externa"[Mesh]) OR "otitis externa"[Title/Abstract]) OR "External Otitis"[Title/Abstract]) OR "External Otitides"[Title/Abstract])) AND (((("Cohort Studies"[Mesh]) OR ((cohort\$[Text Word]) OR controlled clinical trial[Publication Type]) OR epidemiologic methods)))) OR (((((((((((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]))))))))</p> <p><i>*Limites: Sem limites</i></p>
CRD	<p>#1 MeSH DESCRIPTOR Otitis Externa EXPLODE ALL TREES #2 "otitis externa" #3 "External Otitis" #4 "External Otitides" #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4</p> <p><i>*Limites: Sem limites</i></p>
Cochrane Library (via Willey)	<p>#1 MeSH descriptor: [Otitis Externa] explode all trees #2 "otitis externa" #3 "External Otitis" #4 "External Otitides" #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4</p> <p><i>*Limites: Sem limites</i></p>
Lilacs	<p>#1: mh:"otite externa" OR ti:"otite externa" OR ab:"otite externa" OR ti:"otitis externa" OR ab:"otitis externa" OR ti:"external otitis" OR ab:"external otitis" OR ti:"Otitis del Conducto Auditivo Externo" OR ab:"Otitis del Conducto Auditivo Externo"</p> <p><i>*Limites: Sem limites</i></p>



Com o uso das estratégias de buscas, até a data de 21/06/2016, foram identificadas 1496 referências. Ao final, dois estudos foram incluídos (Figura 1).

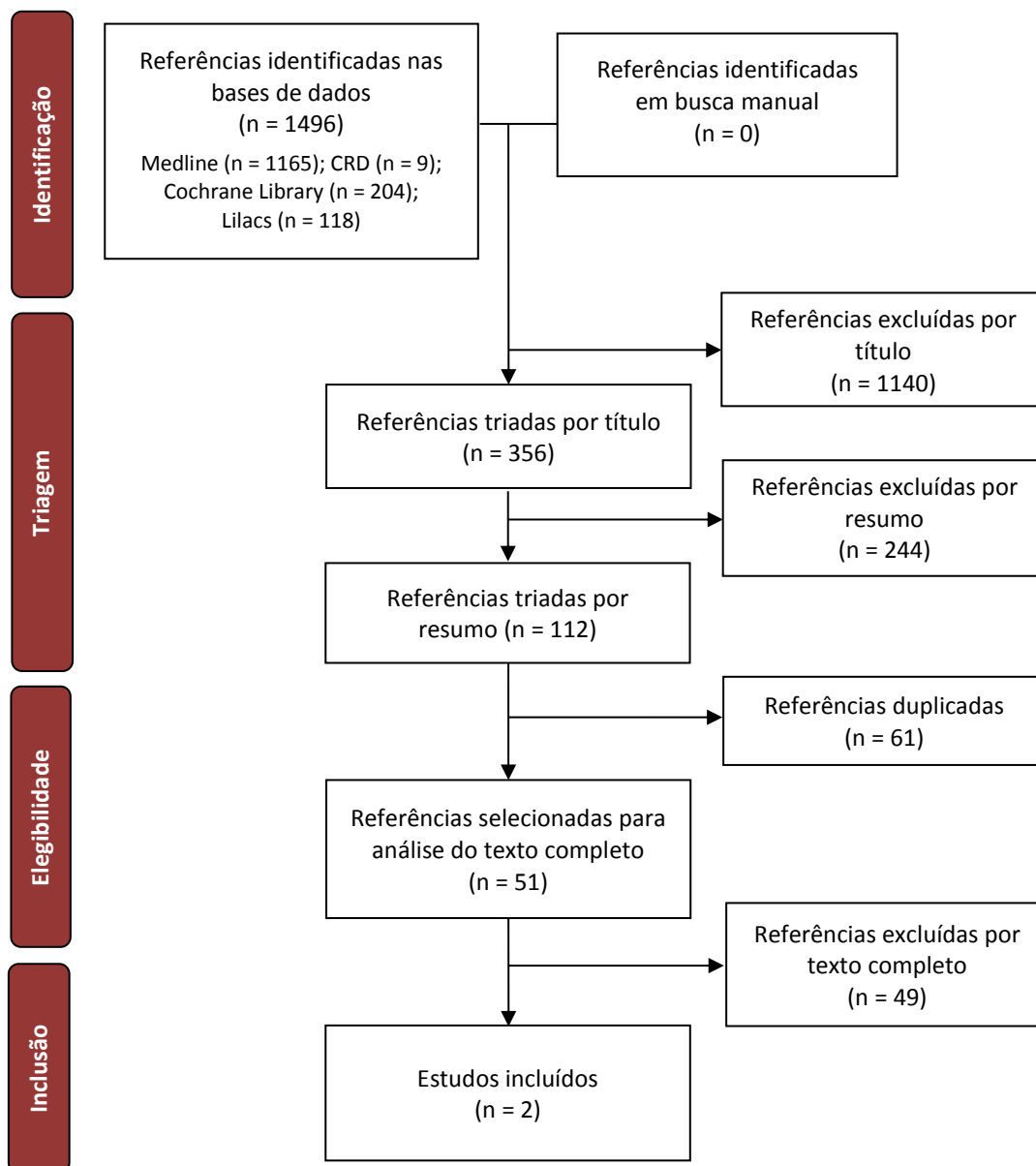


FIGURA 1. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS RETORNADOS PELA ESTRATÉGIA DE BUSCA

Dois estudos avaliaram alternativas terapêuticas disponíveis no Brasil para tratamento de pacientes com otite externa. Dessa forma, como complemento, realizou-se análise aceitando como critério de inclusão estudos que avaliaram alternativas terapêuticas das mesmas classes farmacológicas disponíveis no Brasil. Dessa forma, as evidências foram agrupadas por classe, como feito por Kaushik et al (2010) em revisão sistemática publicada pela *Cochrane Collaboration* [6]. Com isso, possibilita-se análise a partir da premissa de



equivalência terapêutica entre antibióticos, anti-inflamatórios esteroides, antissépticos, anestésicos ou anti-histamínicos. Foram considerados os estudos que relatassem dados referentes à cura clínica, que consiste na resolução dos sintomas de dor, edema e secreção.

Dentre os estudos retornados pelas estratégias de busca, doze deles foram incluídos na revisão sistemática publicada pela *Cochrane Collaboration*, de Kaushik et al (2010) [6]. Dessa forma, a análise desta revisão foi considerada como subsídio neste relatório, com o acréscimo de dois estudos [7,8] identificados pela revisão sistemática realizada pela equipe do DGITS/SCTIE/MS.

Após a avaliação do texto completo dos estudos selecionados como fonte das evidências, foi realizado um processo de extração dos dados de eficácia e segurança que atendessem aos elementos da pergunta estruturada deste relatório. Além disso, foi avaliado o risco de viés nos estudos por meio do instrumento preconizado pela Colaboração Cochrane [9].

4.2. Evidência clínica

Os antibióticos avaliados pelos estudos foram quinolonas (ciprofloxacino e ofloxacino), aminoglicosídeos (gentamicina e neomicina), polipeptídios (bacitracina e polimixina B) e penicilina (amoxicilina). Dentre os anti-inflamatórios esteroides, foram estudados betametasona, dexametasona, fluocinolona acetonida, hidrocortisona e metilprednisolona. Além desses medicamentos, houve experimento com o anti-histamínico loratadina.

Eficácia

Considerando as apresentações farmacêuticas atualmente disponíveis no Brasil, foram incluídos dois estudos cujos medicamentos avaliados estão disponíveis no Brasil. O estudo de Drehobl et al (2008) avaliou pacientes pediátricos ou adultos utilizando ciprofloxacino ou a associação entre polimixina B, neomicina e hidrocortisona [7]. Ambas as apresentações farmacêuticas foram tópicas e o desfecho avaliado foi a quantidade de pacientes que atingiram a cura clínica. O outro estudo, de Roland et al (2008), comparou a apresentação tópica contendo ciprofloxacino associado a hidrocortisona em relação à associação entre amoxicilina oral e a apresentação tópica contendo polimixina B, neomicina e hidrocortisona [8]. O desfecho avaliado foi tempo médio até resolução da dor (Quadro 4).

De acordo com Drehobl et al (2008), a utilização de ciprofloxacino 2 mg/mL solução otológica 0,25 mL duas vezes ao dia não é inferior em relação à associação entre polimixina B



10000UI, neomicina 0,35 mg/mL e hidrocortisona 0,1 mg/mL quatro gotas três vezes ao dia (três gotas em pacientes com menos de treze anos de idade) [7].

Em relação ao estudo de Roland et al (2008), foi constatada equivalência entre a utilização de ciprofloxacino 2 mg/mL associado a hidrocortisona 10 mg/mL e o uso oral de amoxicilina em três doses diárias de 40 mg/kg até o máximo de 500 mg associado à aplicação tópica de polimixina B 10000UI, neomicina 0,35 mg/mL e hidrocortisona 0,1 mg/mL quatro gotas três vezes ao dia (três gotas em pacientes pediátricos).

Considerando a cura clínica de acordo com as classes farmacológicas, é possível identificar a superioridade da associação entre antibiótico e anti-inflamatório esteroide (neomicina e metilprednisolona) em relação a placebo [10]. Em relação à comparação entre antibióticos, não se observa diferença significativa entre quinolona (ciprofloxacino) e aminoglicosídeo (gentamicina) [11]. Também não é possível afirmar que há diferença entre associações diferentes de antibióticos e anti-inflamatórios esteroides, tomando por base a comparação entre ciprofloxacino associado a dexametasona e a associação entre polimixina B, neomicina e hidrocortisona [12]. A associação de um anti-histamínico oral (loratadina) à aplicação tópica de anti-inflamatório esteroide (betametasona) não proporciona diferença significativa entre essas alternativas terapêuticas [13] (Quadro 5).

Quando se compara a utilização de antibiótico em relação à associação entre antibiótico e anti-inflamatório esteroide, não se observam diferenças significativas entre as alternativas terapêuticas (Figura 2). Contudo, quando se comparam quinolonas (ciprofloxacino ou ofloxacino) à associação entre polipeptídeo (polimixina B), aminoglicosídeo (neomicina) e anti-inflamatório esteroide (hidrocortisona), observa-se diferença significativa na cura clínica entre sete a dez dias de tratamento. Respectivamente, a cura clínica é de 70,1% e 60,4% dos pacientes no período. Isso representa superioridade de 16,0% com a utilização de quinolona em relação à associação entre polipeptídeo, aminoglicosídeo e anti-inflamatório esteroide ($p = 0,004$) (Figura 3).

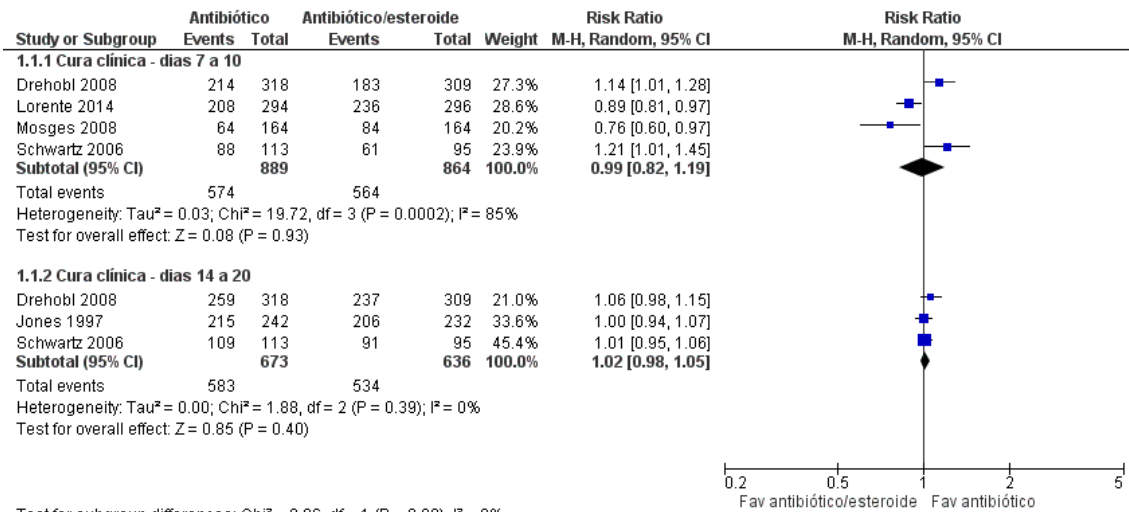


FIGURA 2. COMPARAÇÃO DE CURA CLÍNICA ENTRE ANTIBIÓTICOS E ANTIBIÓTICOS ASSOCIADOS A ANTI-INFLAMATÓRIOS ESTEROIDES

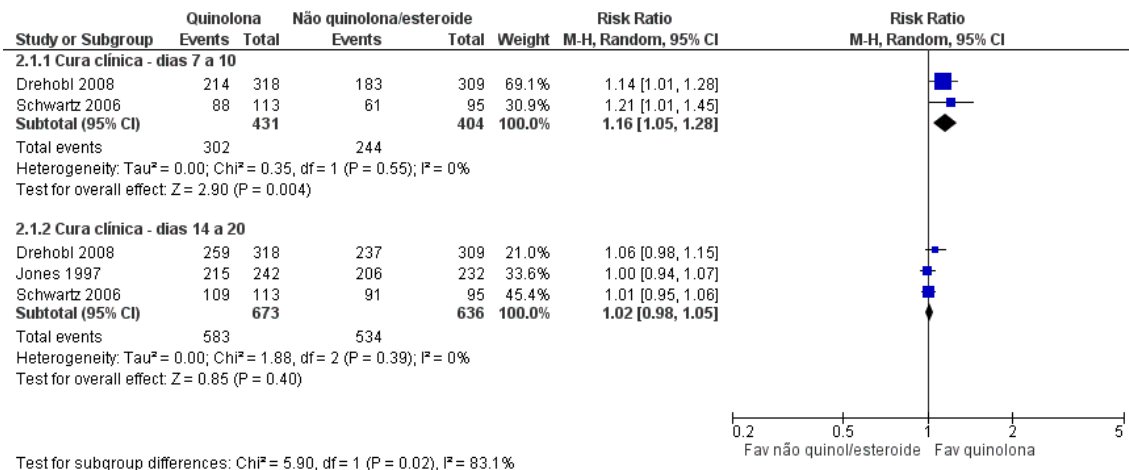


FIGURA 3. COMPARAÇÃO DE CURA CLÍNICA ENTRE QUINOLONA E NÃO QUINOLONAS ASSOCIADAS A ANTI-INFLAMATÓRIOS ESTEROIDES

Segurança

Drehobl et al (2008) descreveram que a utilização tópica de ciprofloxacino ou da associação entre polimixina B, neomicina e hidrocortisona é segura, com baixa ocorrência e eventos adversos – majoritariamente leves. Aqueles mais prevalentes em ambos os grupos não alcançaram 1% de ocorrência, tais como prurido ou desconforto no ouvido, dor ou calor no local de aplicação e dor de cabeça. Três pacientes em cada grupo abandonaram o estudo devido a eventos adversos, o que representa cerca de 1% em ambos os grupos [7].



Roland et al (2008) não observaram a ocorrência de eventos adversos graves. Os autores relatam que, comparado à utilização tópica de ciprofloxacino associado a hidrocortisona, ocorreram mais eventos gastrintestinais no grupo que utilizou amoxicilina por via oral associada a aplicação tópica de polimixina B, neomicina e hidrocortisona. Dentre os onze pacientes que deixaram o estudo devido a eventos adversos, seis pertenciam ao primeiro grupo e cinco ao segundo.

Em análise na perspectiva das classes farmacológicas, não se constata a ocorrência de eventos adversos graves. A grande parte dos relatos é de eventos adversos leves. O evento adverso mais relatado é prurido no ouvido. Nenhuma diferença entre os grupos foi considerada significativa. A descontinuação por eventos adversos é pequena.

QUADRO 4. ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO DA LITERATURA – MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS NO BRASIL

Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados															
<p>Artigo principal: Drehobl et al 2008 [7]</p> <p>Delineamento: Ensaio clínico randomizado, cego</p> <p>Seguimento: 17 dias</p> <p>Financiamento: Laboratório Salvat.</p>	<p>País: Estados Unidos da América</p> <p>Situação clínica: Pacientes com otite externa</p> <p>Tamanho da amostra: 630 pacientes</p> <p>Idade: Qualquer idade</p>	<p>Intervenção: - ciprofloxacino 2 mg/mL – 0,25 mL duas vezes ao dia</p> <p>Comparador: - polimixina B 10.000 UI, neomicina 3,5 mg/mL, hidrocortisona 10 mg/mL – quatro gotas três vezes ao dia (para pacientes com 13 ou mais anos de idade) ou três gotas três vezes ao dia (para pacientes com menos de 13 anos de idade) *ambos os tratamentos administrados por sete dias</p>	<p>Eficácia: - Cura clínica</p> <p>Segurança: - Eventos adversos</p>	<p>Eficácia: Cura clínica (n/N (%)) Em 8 a 10 dias Intervenção: 214/318 (67,3) Comparador: 183/309 (59,2) p=0,0385</p> <p>Em 15 a 17 dias Intervenção: 259/318 (81,4) Comparador: 237/309 (76,7) p=0,01689</p> <p>Segurança (n/N (%)):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervenção</th> <th>Comparador</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eventos adversos relacionados aos medicamentos</td> <td>11/319 (3,4)</td> <td>11/309 (3,6)</td> </tr> <tr> <td>Prurido no ouvido</td> <td>3/319 (0,9)</td> <td>1/309 (0,3)</td> </tr> <tr> <td>Dor de cabeça</td> <td>2/319 (0,6)</td> <td>1/309 (0,3)</td> </tr> <tr> <td>Dor no local da aplicação</td> <td>1/319 (0,3)</td> <td>1/309 (0,3)</td> </tr> </tbody> </table>		Intervenção	Comparador	Eventos adversos relacionados aos medicamentos	11/319 (3,4)	11/309 (3,6)	Prurido no ouvido	3/319 (0,9)	1/309 (0,3)	Dor de cabeça	2/319 (0,6)	1/309 (0,3)	Dor no local da aplicação	1/319 (0,3)	1/309 (0,3)
	Intervenção	Comparador																	
Eventos adversos relacionados aos medicamentos	11/319 (3,4)	11/309 (3,6)																	
Prurido no ouvido	3/319 (0,9)	1/309 (0,3)																	
Dor de cabeça	2/319 (0,6)	1/309 (0,3)																	
Dor no local da aplicação	1/319 (0,3)	1/309 (0,3)																	

/continua

Quadro 4. (CONTINUAÇÃO)

Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados									
<p>Artigo principal: Roland et al 2008 [8]</p> <p>Delineamento: Ensaio clínico randomizado, cego</p> <p>Seguimento: 20 dias</p> <p>Financiamento: Laboratório Alcon</p>	<p>País: Estados Unidos da América</p> <p>Situação clínica: Pacientes com otite externa</p> <p>Tamanho da amostra: 206 pacientes</p> <p>Idade: Pacientes com mais de um ano de idade</p>	<p>Intervenção: - ciprofloxacino 2 mg/mL, hidrocortisona 10 mg/mL – três gotas duas vezes por dia durante sete dias</p> <p>Comparador: - polimixina B 10.000 UI, neomicina 3,5 mg/mL, hidrocortisona 10 mg/mL – quatro gotas três vezes ao dia durante dez dias (três gotas para pacientes pediátricos) + amoxicilina 500 mg três vezes ao dia durante dez dias (40 mg/kg por dia divididos em três doses diárias para pacientes pediátricos)</p>	<p>Eficácia: - Tempo médio até a resolução da dor</p> <p>Segurança: - Eventos adversos</p>	<p>Eficácia: Tempo médio até a resolução da dor (dias) Intervenção: 6,45 Comparador: 6,68 p=0,9644</p> <p>Segurança (n/N (%)):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervenção</th> <th>Comparador</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eventos adversos relacionados aos medicamentos</td> <td>0/106 (0,0)</td> <td>1/100 (1,0)</td> </tr> <tr> <td>Descontinuação por eventos adversos</td> <td>6/106 (5,7)</td> <td>5/100 (5,0)</td> </tr> </tbody> </table>		Intervenção	Comparador	Eventos adversos relacionados aos medicamentos	0/106 (0,0)	1/100 (1,0)	Descontinuação por eventos adversos	6/106 (5,7)	5/100 (5,0)
	Intervenção	Comparador											
Eventos adversos relacionados aos medicamentos	0/106 (0,0)	1/100 (1,0)											
Descontinuação por eventos adversos	6/106 (5,7)	5/100 (5,0)											

mg: miligramas; mL: mililitros; n: número de pacientes com o desfecho; N: número de pacientes no grupo – com ou sem o desfecho; UI: unidades internacionais.

QUADRO 5. ESTUDOS ADICIONADOS À REVISÃO DA LITERATURA – CLASSES FARMACOLÓGICAS DISPONÍVEIS NO BRASIL

Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados												
<p>Artigo principal: Cannon et al 1967 [10]</p> <p>Delineamento: Ensaio clínico randomizado, duplo cego</p> <p>Seguimento: 10 dias</p> <p>Financiamento: Não declarado</p>	<p>País: Estados Unidos da América</p> <p>Situação clínica: Pacientes com otite externa</p> <p>Tamanho da amostra: 40 pacientes</p> <p>Idade: Pacientes entre 2 e 68 anos de idade</p>	<p>Intervenção: - sulfato dissódico de metilprednisolona 1,33 mg/mL, sulfato de neomicina 5 mg/mL – quatro gotas três vezes ao dia</p> <p>Comparador: - placebo – quatro a seis gotas três vezes ao dia</p> <p>*ambos os tratamentos administrados por dez dias</p>	<p>Eficácia: - Cura clínica</p>	<p>Eficácia: Cura clínica (n/N (%)) Em 10 dias Intervenção: 11/20 (55,0) Comparador: 2/20 (10,0) p=0,0057</p>												
<p>Artigo principal: Lorente et al 2014 [14]</p> <p>Delineamento: Ensaio clínico randomizado, duplo cego</p> <p>Seguimento: 8 dias</p> <p>Financiamento: Laboratório Salvat</p>	<p>País: Espanha</p> <p>Situação clínica: Pacientes com otite externa</p> <p>Tamanho da amostra: 590 pacientes</p> <p>Idade: Pacientes com mais de sete anos de idade</p>	<p>Intervenção: - ciprofloxacino 3 mg/mL, fluocinolona acetona 0,25 mg/mL – quatro a seis gotas três vezes ao dia</p> <p>Comparador: - ciprofloxacino 3 mg/mL – quatro a seis gotas três vezes ao dia</p> <p>*ambos os tratamentos administrados por oito dias</p>	<p>Eficácia: - Cura clínica</p> <p>Segurança: - Eventos adversos</p>	<p>Eficácia: Cura clínica (n/N (%)) Em 8 dias Intervenção: 236/296 (79,7) Comparador: 208/294 (70,7) p=0,0131</p> <p>Segurança (n/N (%)):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervenção</th> <th>Comparador</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Quaisquer eventos adversos</td> <td>3/296 (1,0)</td> <td>5/294 (1,7)</td> </tr> <tr> <td>Ineficácia</td> <td>18/296 (6,1)</td> <td>20/294 (6,8)</td> </tr> <tr> <td>Descontinuação do tratamento</td> <td>23/296 (7,8)</td> <td>22/294 (7,5)</td> </tr> </tbody> </table>		Intervenção	Comparador	Quaisquer eventos adversos	3/296 (1,0)	5/294 (1,7)	Ineficácia	18/296 (6,1)	20/294 (6,8)	Descontinuação do tratamento	23/296 (7,8)	22/294 (7,5)
	Intervenção	Comparador														
Quaisquer eventos adversos	3/296 (1,0)	5/294 (1,7)														
Ineficácia	18/296 (6,1)	20/294 (6,8)														
Descontinuação do tratamento	23/296 (7,8)	22/294 (7,5)														

/continua

Quadro 5. (CONTINUAÇÃO)

Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
<p>Artigo principal: Emgård et al 1999 [13]</p> <p>Delineamento: Ensaio clínico randomizado, duplo cego</p> <p>Seguimento: 21 dias</p> <p>Financiamento: Não declarado</p>	<p>País: Suécia</p> <p>Situação clínica: Pacientes com otite externa</p> <p>Tamanho da amostra: 30 pacientes</p> <p>Idade: Pacientes com mais de dezoito anos</p>	<p>Intervenção: - dipropionato de betametasona 5 mg/mL, loratadina 10 mg</p> <p>Comparador: - dipropionato de betametasona 5 mg/mL, placebo</p> <p>*dipropionato de betametasona: quatro gotas quatro vezes ao dia na primeira semana e quatro gotas uma vez ao dia do 8º ao 11º dia; loratadina ou placebo: um comprimido duas vezes ao dia</p>	<p>Eficácia: - Cura clínica</p> <p>Segurança: - Eventos adversos</p>	<p>Eficácia: Cura clínica (n/N (%)) Em 21 dias Intervenção: 15/15 (100,0) Comparador: 14/15 (93,3) p=1,0000</p> <p>Segurança: - Nenhum evento adverso ocorreu</p>

/continua

Quadro 5. (CONTINUAÇÃO)

Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados																					
<p>Artigo principal: Jones et al 1997 [15]</p> <p>Delineamento: Ensaio clínico randomizado, cego</p> <p>Seguimento: 20 dias</p> <p>Financiamento: Não declarado</p>	<p>País: Estados Unidos da América</p> <p>Situação clínica: Pacientes com otite externa</p> <p>Tamanho da amostra: 601 pacientes</p> <p>Idade: Pacientes com mais de um ano de idade</p>	<p>Intervenção: - ofloxacino 3 mg/mL – dez gotas duas vezes ao dia (cinco gotas em crianças)</p> <p>Comparador: - polimixina B 10.000 UI, neomicina 3,5 mg/mL, hidrocortisona 10 mg/mL – quatro gotas quatro vezes ao dia (três gotas em crianças)</p> <p>*ambos os tratamentos administrados por dez dias</p>	<p>Eficácia: - Cura clínica - Cura clínica combinada a resposta microbiológica</p> <p>Segurança: - Eventos adversos</p>	<p>Eficácia: Cura clínica (n/N (%)) Em 20 dias Intervenção: 215/242 (88,8) Comparador: 206/232 (88,8) p=1,0000</p> <p>Cura clínica combinada a resposta microbiológica (n/N (%)) Em 20 dias Intervenção: 85/93 (91,4) Comparador: 97/103 (94,2) p=0,5810</p> <p>Segurança (n/N (%)):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervenção</th> <th>Comparador</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eventos adversos relacionados aos medicamentos</td> <td>29/242 (12,0)</td> <td>23/232 (9,9)</td> </tr> <tr> <td>Prurido</td> <td>10/242 (4,1)</td> <td>7/232 (3,0)</td> </tr> <tr> <td>Reação local</td> <td>6/242 (2,5)</td> <td>9/232 (3,9)</td> </tr> <tr> <td>Dor no ouvido</td> <td>3/242 (1,2)</td> <td>4/232 (1,7)</td> </tr> <tr> <td>Tonteira</td> <td>2/242 (0,8)</td> <td>2/232 (0,9)</td> </tr> <tr> <td>Vertigem</td> <td>2/242 (0,8)</td> <td>0/232 (0,0)</td> </tr> </tbody> </table>		Intervenção	Comparador	Eventos adversos relacionados aos medicamentos	29/242 (12,0)	23/232 (9,9)	Prurido	10/242 (4,1)	7/232 (3,0)	Reação local	6/242 (2,5)	9/232 (3,9)	Dor no ouvido	3/242 (1,2)	4/232 (1,7)	Tonteira	2/242 (0,8)	2/232 (0,9)	Vertigem	2/242 (0,8)	0/232 (0,0)
	Intervenção	Comparador																							
Eventos adversos relacionados aos medicamentos	29/242 (12,0)	23/232 (9,9)																							
Prurido	10/242 (4,1)	7/232 (3,0)																							
Reação local	6/242 (2,5)	9/232 (3,9)																							
Dor no ouvido	3/242 (1,2)	4/232 (1,7)																							
Tonteira	2/242 (0,8)	2/232 (0,9)																							
Vertigem	2/242 (0,8)	0/232 (0,0)																							

/continua

Quadro 5. (CONTINUAÇÃO)

Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados															
<p>Artigo principal: Mösges et al 2007 [16]</p> <p>Delineamento: Ensaio clínico randomizado, duplo cego</p> <p>Seguimento: 10 dias</p> <p>Financiamento: Laboratório Alcon</p>	<p>País: Alemanha</p> <p>Situação clínica: Pacientes com otite externa</p> <p>Tamanho da amostra: 152 pacientes</p> <p>Idade: Pacientes com dezoito anos de idade ou mais</p>	<p>Intervenção: - polimixina B 7.500 UI, bacitracina 300 UI, acetato de hidrocortisona 10 mg/mL (pomada) – duas vezes ao dia</p> <p>Comparador: - polimixina B 7.500 UI, bacitracina 300 UI – duas vezes ao dia</p> <p>*ambos os tratamentos administrados por dez dias</p>	<p>Segurança: - Eventos adversos</p>	<p>Segurança (n/N (%)):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervenção</th> <th>Comparador</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Quaisquer eventos adversos relacionados aos medicamentos</td> <td>13/77 (16,9)</td> <td>18/74 (24,3)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0/77 (0,0)</td> <td>1/74 (1,4)</td> </tr> </tbody> </table>		Intervenção	Comparador	Quaisquer eventos adversos relacionados aos medicamentos	13/77 (16,9)	18/74 (24,3)		0/77 (0,0)	1/74 (1,4)						
	Intervenção	Comparador																	
Quaisquer eventos adversos relacionados aos medicamentos	13/77 (16,9)	18/74 (24,3)																	
	0/77 (0,0)	1/74 (1,4)																	
<p>Artigo principal: Mösges et al 2008 [17]</p> <p>Delineamento: Ensaio clínico randomizado, duplo cego</p> <p>Seguimento: 10 dias</p> <p>Financiamento: Laboratório Alcon</p>	<p>País: Alemanha</p> <p>Situação clínica: Pacientes com otite externa</p> <p>Tamanho da amostra: 338 pacientes</p> <p>Idade: Pacientes entre 18 e 76 anos de idade</p>	<p>Intervenção: - polimixina B 7.500 UI, sulfato de neomicina 3500 UI, fosfato de dexametasona 1 mg/mL – duas gotas três vezes ao dia</p> <p>Comparador: - polimixina B 7.500 UI, sulfato de neomicina 3500 UI – quatro a seis gotas três vezes ao dia</p> <p>*ambos os tratamentos administrados por dez dias</p>	<p>Eficácia: - Cura clínica</p> <p>Segurança: - Eventos adversos</p>	<p>Eficácia: Cura clínica (n/N (%)) Em 10 dias Intervenção: 84/164 (51,2) Comparador: 64/164 (39,0) p=0,0348</p> <p>Segurança (n/N (%)):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervenção</th> <th>Comparador</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Quaisquer eventos adversos relacionados aos medicamentos</td> <td>1/164 (0,6)</td> <td>10/164 (6,1)</td> </tr> <tr> <td>Prurido</td> <td>0/164 (0,0)</td> <td>3/164 (1,8)</td> </tr> <tr> <td>Dor no ouvido</td> <td>0/164 (0,0)</td> <td>1/164 (0,6)</td> </tr> <tr> <td>Dor de cabeça</td> <td>1/164 (0,6)</td> <td>2/164 (1,2)</td> </tr> </tbody> </table>		Intervenção	Comparador	Quaisquer eventos adversos relacionados aos medicamentos	1/164 (0,6)	10/164 (6,1)	Prurido	0/164 (0,0)	3/164 (1,8)	Dor no ouvido	0/164 (0,0)	1/164 (0,6)	Dor de cabeça	1/164 (0,6)	2/164 (1,2)
	Intervenção	Comparador																	
Quaisquer eventos adversos relacionados aos medicamentos	1/164 (0,6)	10/164 (6,1)																	
Prurido	0/164 (0,0)	3/164 (1,8)																	
Dor no ouvido	0/164 (0,0)	1/164 (0,6)																	
Dor de cabeça	1/164 (0,6)	2/164 (1,2)																	

/continua

Quadro 5. (CONTINUAÇÃO)

Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados																													
<p>Artigo principal: Roland et al 2004 [12]</p> <p>Delineamento: Ensaio clínico randomizado, cego</p> <p>Seguimento: 18 dias</p> <p>Financiamento: Laboratório Alcon</p>	<p>País: Estados Unidos da América</p> <p>Situação clínica: Pacientes com otite externa</p> <p>Tamanho da amostra: 468 pacientes</p> <p>Idade: Pacientes com mais de um ano de idade</p>	<p>Intervenção: - ciprofloxacino 3 mg/mL, dexametasona 1 mg/mL – quatro gotas duas vezes ao dia (três gotas para pacientes com menos de 12 anos de idade)</p> <p>Comparador: - polimixina B 10.000 UI, neomicina 3,5 mg/mL, hidrocortisona 1 mg/mL – quatro três vezes ao dia (três gotas para pacientes com menos de 12 anos de idade)</p> <p>*ambos os tratamentos administrados por sete dias</p>	<p>Eficácia: - Cura clínica - Cura microbiológica</p> <p>Segurança: - Eventos adversos</p>	<p>Eficácia: Cura clínica (n/N (%))</p> <table> <tr> <td>Em 3 dias</td> <td>Em 8 dias</td> </tr> <tr> <td>Interv.: 25/193 (13,0)</td> <td>Interv.: 143/193 (74,1)</td> </tr> <tr> <td>Comp.: 15/195 (7,7)</td> <td>Comp.: 134/195 (68,7)</td> </tr> <tr> <td>p=0,0969</td> <td>p=0,2622</td> </tr> </table> <p>Em 18 dias</p> <p>Intervenção: 179/193 (92,7) Comparador: 167/195 (85,4) p=0,0328</p> <p>Cura microbiológica (n/N (%))</p> <p>Em 18 dias</p> <p>Intervenção: 162/171 (94,7) Comparador: 153/178 (86,0) p=0,0064</p> <p>Segurança (n/N (%)):</p> <table> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervenção</th> <th>Comparador</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Prurido</td> <td>3/193 (1,6)</td> <td>9/195 (4,6)</td> </tr> <tr> <td>Superinfecção</td> <td>2/193 (1,0)</td> <td>2/195 (1,0)</td> </tr> <tr> <td>Desconforto</td> <td>0/193 (0,0)</td> <td>3/195 (1,5)</td> </tr> <tr> <td>Diminuição da audição</td> <td>0/193 (0,0)</td> <td>2/195 (1,0)</td> </tr> <tr> <td>Parestesia</td> <td>1/193 (0,5)</td> <td>0/195 (0,0)</td> </tr> <tr> <td>Eritema</td> <td>0/193 (0,0)</td> <td>1/195 (0,5)</td> </tr> </tbody> </table>	Em 3 dias	Em 8 dias	Interv.: 25/193 (13,0)	Interv.: 143/193 (74,1)	Comp.: 15/195 (7,7)	Comp.: 134/195 (68,7)	p=0,0969	p=0,2622		Intervenção	Comparador	Prurido	3/193 (1,6)	9/195 (4,6)	Superinfecção	2/193 (1,0)	2/195 (1,0)	Desconforto	0/193 (0,0)	3/195 (1,5)	Diminuição da audição	0/193 (0,0)	2/195 (1,0)	Parestesia	1/193 (0,5)	0/195 (0,0)	Eritema	0/193 (0,0)	1/195 (0,5)
Em 3 dias	Em 8 dias																																
Interv.: 25/193 (13,0)	Interv.: 143/193 (74,1)																																
Comp.: 15/195 (7,7)	Comp.: 134/195 (68,7)																																
p=0,0969	p=0,2622																																
	Intervenção	Comparador																															
Prurido	3/193 (1,6)	9/195 (4,6)																															
Superinfecção	2/193 (1,0)	2/195 (1,0)																															
Desconforto	0/193 (0,0)	3/195 (1,5)																															
Diminuição da audição	0/193 (0,0)	2/195 (1,0)																															
Parestesia	1/193 (0,5)	0/195 (0,0)																															
Eritema	0/193 (0,0)	1/195 (0,5)																															

/continua

Quadro 5. (CONTINUAÇÃO)

Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
<p>Artigo principal: Roland et al 2007 [18]</p> <p>Delineamento: Ensaio clínico randomizado, cego</p> <p>Seguimento: 18 dias</p> <p>Financiamento: Laboratório Alcon</p>	<p>País: Estados Unidos da América</p> <p>Situação clínica: Pacientes com otite externa</p> <p>Tamanho da amostra: 524 pacientes</p> <p>Idade: Pacientes com mais de um ano de idade</p>	<p>Intervenção: - ciprofloxacino 3 mg/mL, dexametasona 1 mg/mL – quatro gotas duas vezes ao dia (três gotas para crianças)</p> <p>Comparador: - polimixina B 10.000 UI, neomicina 3,5 mg/mL, hidrocortisona 1 mg/mL – quatro três vezes ao dia (três gotas para crianças)</p> <p>*ambos os tratamentos administrados por sete dias</p>	<p>Segurança: - Eventos adversos</p>	<p>Segurança: - Nenhum paciente deixou o estudo por eventos adversos</p>
<p>Artigo principal: Sabater et al 1996 [11]</p> <p>Delineamento: Ensaio clínico randomizado, duplo cego</p> <p>Seguimento: 8 dias</p> <p>Financiamento: Não declarado</p>	<p>País: Espanha</p> <p>Situação clínica: Pacientes com otite externa</p> <p>Tamanho da amostra: 54 pacientes</p> <p>Idade: Pacientes com mais de dezoito anos de idade</p>	<p>Intervenção: - ciprofloxacino 5 mg/mL – cinco gotas três vezes ao dia</p> <p>Comparador: - gentamicina 3 mg/mL – cinco gotas três vezes ao dia</p> <p>*ambos os tratamentos administrados por oito dias</p>	<p>Eficácia: - Cura clínica</p> <p>Segurança: - Eventos adversos</p>	<p>Eficácia: Cura clínica (n/N (%)) Em 8 dias Intervenção: 26/30 (86,7) Comparador: 19/24 (79,2) p=0,4893</p> <p>Segurança: Declara não ter notado eventos adversos</p>

/continua

Quadro 5. (CONTINUAÇÃO)

Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados																		
<p>Artigo principal: Schwartz 2006 [19]</p> <p>Delineamento: Ensaio clínico randomizado, cego</p> <p>Seguimento: 19 dias</p> <p>Financiamento: Laboratório Daiichi</p>	<p>País: Estados Unidos da América</p> <p>Situação clínica: Pacientes com otite externa</p> <p>Tamanho da amostra: 278 pacientes</p> <p>Idade: Pacientes entre seis meses e doze anos de idade</p>	<p>Intervenção: - ofloxacino 3 mg/mL – cinco gotas uma vez ao dia</p> <p>Comparador: - polimixina B 10.000 UI, neomicina 3,5 mg/mL, hidrocortisona 10 mg/mL – três gotas quatro vezes ao dia</p> <p>*ambos os tratamentos administrados por sete a dez dias</p>	<p>Eficácia: - Cura clínica - Cura clínica combinada a resposta microbiológica</p> <p>Segurança: - Eventos adversos</p>	<p>Eficácia: Cura clínica (n/N (%)) Em 7 a 9 dias Intervenção: 88/113 (77,9) Comparador: 61/95 (64,2) p=0,0318</p> <p>Em 14 a 19 dias Intervenção: 109/113 (96,5) Comparador: 91/95 (95,8) p=1,0000</p> <p>Cura clínica combinada a resposta microbiológica (n/N) Em 20 dias Intervenção: 54/54 (100,0) Comparador: 33/34 (97,1) p=0,3864</p> <p>Segurança (n/N (%)):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervenção</th> <th>Comparador</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Descontinuação por eventos adversos</td> <td>0/139 (0,0)</td> <td>0/138 (0,0)</td> </tr> <tr> <td>Reação local</td> <td>35/139 (25,2)</td> <td>33/138 (23,9)</td> </tr> <tr> <td>Dor no ouvido</td> <td>10/139 (7,2)</td> <td>6/138 (4,3)</td> </tr> <tr> <td>Otite média</td> <td>7/139 (5,0)</td> <td>9/138 (6,5)</td> </tr> <tr> <td>Rinite</td> <td>3/139 (2,2)</td> <td>8/138 (5,8)</td> </tr> </tbody> </table>		Intervenção	Comparador	Descontinuação por eventos adversos	0/139 (0,0)	0/138 (0,0)	Reação local	35/139 (25,2)	33/138 (23,9)	Dor no ouvido	10/139 (7,2)	6/138 (4,3)	Otite média	7/139 (5,0)	9/138 (6,5)	Rinite	3/139 (2,2)	8/138 (5,8)
	Intervenção	Comparador																				
Descontinuação por eventos adversos	0/139 (0,0)	0/138 (0,0)																				
Reação local	35/139 (25,2)	33/138 (23,9)																				
Dor no ouvido	10/139 (7,2)	6/138 (4,3)																				
Otite média	7/139 (5,0)	9/138 (6,5)																				
Rinite	3/139 (2,2)	8/138 (5,8)																				

Comp: comparador; Interv: intervenção; mg: miligramas; mL: mililitros; n: número de pacientes com o desfecho; N: número de pacientes no grupo – com ou sem o desfecho; UI: unidades internacionais.



Após a avaliação do risco de viés dos estudos (Figura 4), verificou-se que as evidências atualmente disponíveis têm predominantemente baixo risco de viés na comparação entres os grupos pacientes no início dos estudos e na perda de seguimento dos pacientes incluídos. A maior parte dos estudos não relata o método utilizado para a alocação dos pacientes (aleatorização). Sobre a manutenção do sigilo da alocação durante o estudo, metade dos estudos não relata o método para sua garantia. Além disso, em metade dos estudos somente os avaliadores desconheciam a alocação, o que oferece risco de viés pelo conhecimento da alternativa terapêutica em uso.

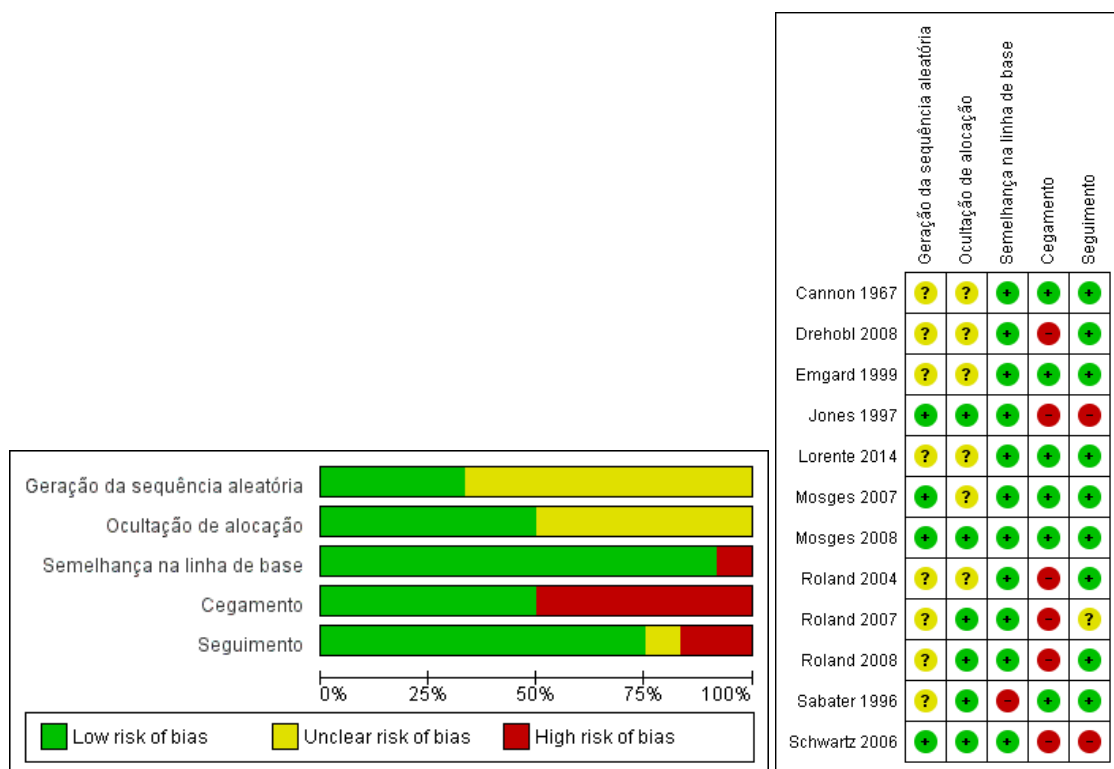


FIGURA 4. RISCO DE VIÉS GLOBAL QUANTIFICADO POR TIPO

4.3. Avaliação de custo-efetividade

Dada a diferença significativa na cura clínica em sete a dez dias de tratamento, foi realizada análise de custo efetividade para comparação entre a utilização de quinolona e a de associação entre não quinolonas e anti-inflamatório esteroide.

Para representar o grupo das quinolonas, foi escolhido o medicamento cloridrato de ciprofloxacino 3 mg/mL frasco com 5 mL. Este princípio ativo foi utilizado no estudo de Drehobl et al (2008), porém na dose de 2 mg/mL [7]. No Brasil, as apresentações de cloridrato de ciprofloxacino registradas para o tratamento de otite têm a concentração de 3 mg/mL



deste fármaco. Na concentração de 2 mg/mL, o cloridrato de ciprofloxacino está disponível somente em associação a hidrocortisona 10 mg/mL. Ofloxacino, utilizado no estudo de Schwartz (2006) [20], não está em nenhuma apresentação farmacêutica registrada no Brasil para tratamento de pessoas com otite externa.

O grupo de não quinolonas associadas a anti-inflamatório esteroide foi representado pela associação entre sulfato de polimixina B 10.000 UI, sulfato de neomicina 3,5 mg/mL, fluocinolona acetonida 0,25 mg/mL e cloridrato de lidocaína 20 mg/mL frasco com 5 mL. Apesar de os estudos de Drehobl et al (2008) e Schwartz (2006) terem comparado quinolonas à associação entre polimixina B, neomicina e hidrocortisona, constatou-se que as apresentações farmacêuticas contendo esses fármacos não têm sido comercializadas no país. Fluocinolona acetonida, ao ser associada a ciprofloxacino, demonstrou eficácia significativa na cura clínica em sete a dez dias [14], bem como a utilização de lidocaína no alívio sintomático [21].

Assim, considerando que a otite externa é uma condição clínica aguda, por meio de uma árvore de decisão construiu-se análise de custo-efetividade considerando como desfecho a cura clínica em sete a dez dias (Figura 5). Conforme apresentado neste relatório, a probabilidade desse desfecho ocorrer utilizando quinolona ou não quinolonas associadas a anti-inflamatório esteroide é de, respectivamente, 0,7007 e 0,6040. Como não foram encontrados registros de cloridrato de ciprofloxacino 3 mg/mL no SIASG e no BPS, utilizou-se o Preço Fábrica estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED para o frasco de 5 mL. Para manter a comparabilidade, este parâmetro também foi considerado para o comparador, sendo escolhido o menor valor dentre os estabelecidos pela CMED para o frasco de 5 mL. Com isso, os respectivos valores considerados foram de R\$ 16,22 e R\$ 3,04.

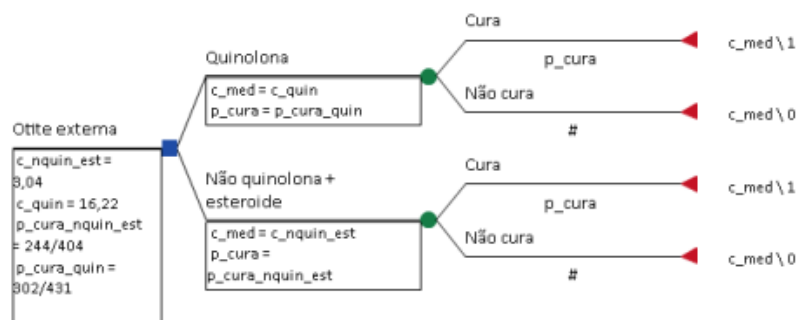


FIGURA 5. ÁRVORE DE DECISÃO PARA O TRATAMENTO DE OTITE EXTERNA



As razões de custo-efetividade, ou seja, o custo por cura para quinolona ou para o comparador foi de, respectivamente, R\$ 23,15 e R\$ 5,03. A razão de custo-efetividade incremental, que é o valor necessário para que o tratamento com quinolona ofereça uma cura a mais em relação ao com o comparador, foi de R\$ 136,25 (Tabela 2).

TABELA 2. ANÁLISE DE CUSTO EFETIVIDADE ENTRE TRATAMENTOS PARA OTITE EXTERNA

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade (cura)	Efetividade incremental (cura)	Razão custo-efetividade (R\$)	Razão custo efetividade incremental (R\$)
Quinolona	16,22	13,18	0,7007	0,0967	23,15	136,25
Não quinolonas + esteroide	3,04		0,6040		5,03	

Quinolona: cloridrato de ciprofloxacino 3 mg/mL solução otológica frasco de 5 mL; Não quinolonas + esteroide: sulfato de polimixina B 10.000 UI, sulfato de neomicina 3,5 mg/mL, fluocinolona acetonida 0,25 mg/mL, cloridrato de lidocaína 20 mg/mL solução otológica frasco de 5 mL.

Para realização de análise de sensibilidade univariada do modelo, as probabilidades referentes à cura clínica em 7 a dez dias foram variadas de acordo com os respectivos intervalos de confiança em nível de 95%. Para quinolona o intervalo foi de 0,6558 – 0,7420 e para a associação entre não quinolonas e anti-inflamatório esteroide foi de 0,5555 – 0,6505. Já para os preços dos medicamentos, por se tratarem de valores dados e não calculados, optou-se por uma variação arbitrária de 15% para mais e para menos.

As variações nas probabilidades de cura fizeram com que a razão de custo-efetividade incremental se situasse entre R\$ 95,48 a R\$ 254,25 para quinolona e entre R\$ 90,77 e R\$ 262,57 para o comparador. Respectivamente, as variações nos preços proporcionaram razões de custo-efetividade incremental entre R\$ 111,10 e R\$ 161,40 e entre R\$ 131,53 e R\$ 140,96 (Figura 6).

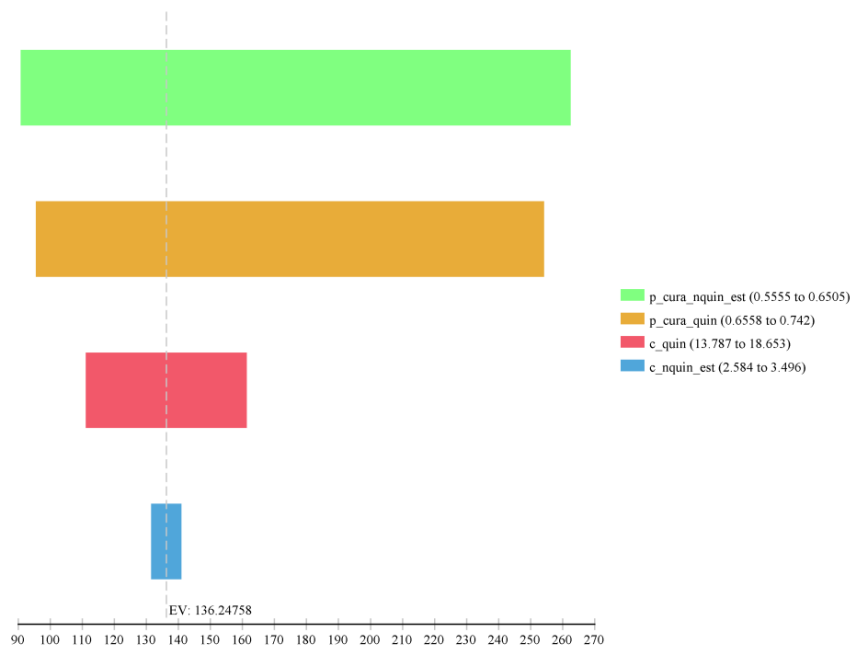


FIGURA 6. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA DO MODELO DE DECISÃO SOBRE TRATAMENTO PARA OTITE EXTERNA

4.4. Avaliação de impacto orçamentário

Para a avaliação do impacto orçamentário, foi necessário definir o período de análise, a população de interesse e os preços das alternativas terapêuticas. O período de análise foi de cinco anos (entre 2017 a 2021). Devido à escassez de dados epidemiológicos brasileiros sobre otite externa, foram utilizadas informações do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos Estados Unidos da América [1] (Tabela 3).

TABELA 3. TAXA MÉDIA ANUAL DE ATENDIMENTOS AMBULATORIAIS DE PACIENTES COM OTITE EXTERNA – EUA, 2003-2007

Faixa etária	Taxa (por 1000)
0-4 anos	6,9
5-9 anos	18,6
10-14 anos	15,8
15-19 anos	8,8
20-39 anos	3,5
40-64 anos	6,4
65 anos ou mais	6,7

Projeções da população para o período de análise foram obtidas a partir de dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE [22]. Tais informações foram agregadas em faixas etárias, possibilitando estimar a população suscetível a otite externa no país no



período de análise compreendido. Além disso, a população foi ajustada de acordo com a proporção de cobertura pela atenção básica oferecida pelo SUS [23] (Tabela 4).

Os medicamentos e os seus preços foram os mesmos utilizados na análise de custo-efetividade, ou seja, R\$ 16,22 para quinolona (cloridrato de ciprofloxacino 3 mg/mL solução otológica frasco com 5 mL) e R\$ 3,04 para não quinolonas associadas a anti-inflamatório esteroide (sulfato de polimixina B 10.000 UI, sulfato de neomicina 3,5 mg/mL, fluocinolona acetona 0,25 mg/mL, cloridrato de lidocaína 20 mg/mL solução otológica frasco de 5 mL).

Com isso, foi calculado o potencial impacto orçamentário da incorporação de uma dessas alternativas terapêuticas no SUS, bem como o impacto orçamentário incremental da alternativa mais dispendiosa em relação à outra. Estimou-se em R\$ 16.373.657,88 o impacto orçamentário em cinco anos para a incorporação de não quinolonas associadas a anti-inflamatório esteroide e em R\$ 87.362.082,52 para a de quinolona, sendo o impacto incremental de R\$ 70.988.424,64. Pelo fato de o tratamento de pacientes com otite externa ser realizado no âmbito da atenção básica e considerando o financiamento dos medicamentos pelo Componente Básico da Assistência Farmacêutica – composto por recursos tripartite e administrado pelos entes municipais [24] – também foram estimados os impactos orçamentários médios para municípios. Tendo em vista que o país tem 5.570 municípios, ao final do período da análise, o impacto orçamentário médio da incorporação de não quinolonas associadas a anti-inflamatório esteroide, de quinolona e o impacto orçamentário incremental foi de, respectivamente, R\$ 2.939,62, R\$ 15.684,40 e R\$ 12.744,78. Como o financiamento dos medicamentos pelo componente básico da assistência farmacêutica é definido pelo número de habitantes de cada município – união com R\$ 5,10 por habitante/ano, estados com R\$ 2,36 por habitante/ano e municípios com R\$ 2,36 por habitante/ano [24] – foi estimado o impacto orçamentário médio por habitante. Para a potencial incorporação de não quinolonas associadas a anti-inflamatório esteroide, o impacto médio por habitante ao final do período de análise foi estimado em R\$ 0,0778. Para quinolona, o valor estimado foi de R\$ 0,4148 resultando em um valor incremental de 0,3371 em relação à primeira alternativa.

TABELA 4. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA POTENCIAL INCORPORAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA OTITE EXTERNA

População brasileira por idade	2016	2017	2018	2019	2020	2021
0-4 anos	14.545.488	14.360.778	14.182.966	14.011.332	13.845.258	13.684.541
5-9 anos	15.551.873	15.329.961	15.114.823	14.907.522	14.708.594	14.517.525
10-14 anos	16.672.044	16.447.927	16.220.015	15.990.363	15.761.172	15.534.788
15-19 anos	17.166.564	17.150.098	17.089.362	16.983.733	16.841.311	16.623.017
20-39 anos	68.022.995	68.254.915	68.416.676	68.499.419	68.492.929	68.437.831
40-64 anos	57.286.258	58.549.729	59.826.478	61.124.750	62.445.804	63.786.029
65 anos ou mais	16.836.210	17.567.521	18.336.482	19.141.894	19.982.307	20.856.727
Total	206.081.432	207.660.929	209.186.802	210.659.013	212.077.375	213.440.458
População suscetível a otite externa						
0-4 anos	100.364	99.089	97.862	96.678	95.532	94.423
5-9 anos	289.265	285.137	281.136	277.280	273.580	270.026
10-14 anos	263.418	259.877	256.276	252.648	249.027	245.450
15-19 anos	151.066	150.921	150.386	149.457	148.204	146.283
20-39 anos	238.080	238.892	239.458	239.748	239.725	239.532
40-64 anos	366.632	374.718	382.889	391.198	399.653	408.231
65 anos ou mais	112.803	117.702	122.854	128.251	133.881	139.740
Total	1.521.628	1.526.338	1.530.863	1.535.260	1.539.602	1.543.685
População suscetível a otite externa coberta pela atenção básica no SUS						
0-4 anos	70.425	69.531	68.670	67.839	67.035	66.257
5-9 anos	202.977	200.081	197.273	194.567	191.971	189.477
10-14 anos	184.841	182.356	179.829	177.283	174.742	172.232
15-19 anos	106.003	105.901	105.526	104.874	103.994	102.646
20-39 anos	167.061	167.631	168.028	168.231	168.215	168.080
40-64 anos	257.266	262.940	268.674	274.504	280.437	286.455
65 anos ou mais	79.154	82.592	86.207	89.994	93.945	98.056
Total	1.067.726	1.071.031	1.074.207	1.077.292	1.080.339	1.083.203

Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (estimativa populacional).

População suscetível a otite externa: produto entre a estimativa populacional e as taxas de atendimento a pessoas com otite externa, por idade, conforme o *Centers for Disease Control and Prevention* – CDC dos Estados Unidos da América; População suscetível a otite coberta pela atenção básica no SUS: produto entre a população suscetível a otite externa e a proporção de população coberta pela atenção básica no SUS.

TABELA 5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA POTENCIAL INCORPORAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA OTITE EXTERNA

Ano	Total (R\$)			Médio por município (R\$)			Médio por habitante (R\$)		
	Quinolona	Não quinolonas + esteroide	Incremental	Quinolona	Não quinolonas + esteroide	Incremental	Quinolona	Não quinolonas + esteroide	Incremental
2017	17.372.124,46	3.255.934,55	14.116.189,92	3.118,87	584,55	2.534,32	0,0837	0,0157	0,0680
2018	17.423.631,09	3.265.588,07	14.158.043,02	3.128,12	586,28	2.541,84	0,0833	0,0156	0,0677
2019	17.473.672,36	3.274.966,95	14.198.705,41	3.137,10	587,97	2.549,14	0,0829	0,0155	0,0674
2020	17.523.094,51	3.284.229,80	14.238.864,72	3.145,98	589,63	2.556,35	0,0826	0,0155	0,0671
2021	17.569.560,09	3.292.938,51	14.276.621,57	3.154,32	591,19	2.563,13	0,0823	0,0154	0,0669
Total	87.362.082,52	16.373.657,88	70.988.424,64	15.684,40	2.939,62	12.744,78	0,4148	0,0778	0,3371

Quinolona: cloridrato de ciprofloxacino 3 mg/mL solução otológica frasco de 5 mL; Não quinolonas + esteroide: sulfato de polimixina B 10.000 UI, sulfato de neomicina 3,5 mg/mL, fluocinolona acetona 0,25 mg/mL, cloridrato de lidocaína 20 mg/mL solução otológica frasco de 5 mL.



5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A otite externa aguda tem duração entre uma a três semanas e provoca inflamação, dor e secreção na orelha externa. Tais sinais e sintomas são incômodos e a terapêutica atua no sentido de atenuá-los e abreviar a duração dessa doença. As opções terapêuticas incluem a assepsia local, aplicação de medicamentos tópicos e utilização de medicamentos orais, tais como analgésicos ou antibióticos.

Não há na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME alternativas terapêuticas para o tratamento de pacientes com otite externa aguda. Dessa forma, a única alternativa terapêutica disponível no SUS para o tratamento de pacientes com otite externa aguda é a assepsia local, realizada por profissional médico.

Não foram encontrados na literatura científica estudos comparando eficácia ou efetividade da assepsia local em relação a alternativas farmacológicas. Todas as evidências encontradas na literatura dizem respeito a eficácia comparativa entre fármacos administrados por via oral ou tópica.

Além disso, há descompasso entre as alternativas terapêuticas cujos estudos foram avaliados e aquelas disponíveis no Brasil para o tratamento de pacientes com otite externa aguda. Apenas dois estudos compararam medicamentos registrados e comercializados no país. Dessa forma, considerando a premissa de equivalência entre medicamentos de mesma classe farmacológica, foi realizada avaliação agregando os resultados conforme esta classificação.

De acordo com a literatura, a utilização de quinolonas (ciprofloxacino ou ofloxacino) proporciona melhor eficácia em curar a doença em 7 a 10 dias de acompanhamento. Por outro lado, apesar de estatisticamente menor, a associação entre outros antibióticos (polimixina B e neomicina) e anti-inflamatório esteroide (hidrocortisona ou fluocinolona acetona) se mostra eficaz em relação ao mesmo desfecho. A diferença entre as alternativas gira em torno de 10%. Em termos de segurança, os eventos adversos relatados pelos estudos são leves e com baixa ocorrência.

As evidências disponíveis são insuficientes para avaliar a contribuição de cada princípio ativo, de forma isolada, no tratamento da otite externa aguda. Não foi possível estabelecer superioridade entre antibióticos diferentes, mensurar a contribuição isolada de um anti-inflamatório esteroide e avaliar a contribuição de anestésico local em associação a antibiótico e anti-inflamatório esteroide.



Em se tratando de seleção de antimicrobianos, uma avaliação de um conjunto de infecções poderia ser útil para possibilitar a escolha baseada em evidências não só de eficácia, efetividade e segurança, mas também de perfil de resistência bacteriana na comunidade. A seleção de medicamento antimicrobiano enfocando uma única infecção pode omitir questões como disponibilidade de apresentações farmacêuticas, perfil de resistência em infecções comunitárias e resistência cruzada.

Em avaliação de custo-efetividade, observou-se que a razão de custo-efetividade incremental de quinolona em relação a não quinolonas associadas a anti-inflamatório esteroide é de R\$ 136,25. Esse valor deve ser avaliado com cautela. Limiares de custo-efetividade têm sido utilizados para balizar decisões em avaliações de tecnologias em saúde. Contudo, tais limiares se constituíram em avaliações de tecnologias para tratamento de pacientes com condições clínicas crônicas, cuja efetividade se mede de acordo com anos de vida ganhos e ajustados por incapacidade ou qualidade. No caso em tela, a otite externa aguda é uma condição clínica cuja duração é, na pior das hipóteses, de três semanas. Dessa forma, a efetividade não é medida em termos de anos de vida, mas de casos de cura. Para esse parâmetro, há escassez de relatos sobre limiares de custo-efetividade.

A avaliação de impacto orçamentário estima que a incorporação de alguma das tecnologias significará incremento em cinco anos de cerca de R\$ 87 milhões (quinolona) ou de R\$ 16 milhões (não quinolonas associadas a anti-inflamatório esteroide). Provavelmente, a incorporação de uma dessas tecnologias será financiada com recursos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, composto por repasses tripartites entre fundos. Dessa forma, foram avaliados os valores médios de impacto para municípios, que resultariam em cerca de R\$ 15,7 mil (quinolona) ou de R\$ 2,9 mil (não quinolonas associadas a anti-inflamatório esteroide).

Como o repasse desses recursos é definido por número de habitantes, foi realizada a estimativa de impacto orçamentário por habitante. Estimou-se que ao final de cinco anos a incorporação de quinolona impactaria cerca de R\$ 0,41 por habitante e a de não quinolonas associadas a anti-inflamatório esteroide cerca de R\$ 0,08.



6. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 31/2016 foi realizada entre os dias 15/10/2016 e 18/11/2016. Foram recebidas três contribuições de cunho técnico-científico e 2 contribuições de experiência ou opinião.

6.1. Contribuições técnico-científicas

As três contribuições técnico-científicas ressaltaram aspectos clínicos baseados na literatura científica. Em uma das contribuições, houve questionamento sobre a avaliação de impacto orçamentário. Nenhuma das contribuições versou sobre a avaliação de custo-efetividade.

– Evidência clínica

Uma das contribuições aponta que, de acordo com a revisão sistemática de Kaushik et al (2010) [6], o uso de apresentação tópica contendo antimicrobiano e anti-inflamatório esteroide proporciona chance onze vezes maior em relação a placebo. Tal contribuição não acrescentou informações à avaliação, pois tal afirmação é referente ao estudo de Cannon e Grunwaldt (1967) [10], incluído na referida revisão e também nesta avaliação, com seus resultados apontados no Quadro 5 e discutidos na seção “4.2. Evidência clínica”.

Em outra contribuição, para defender a necessidade de se utilizar tratamento farmacológico em pacientes com otite externa aguda, foram citados dois materiais. Um deles, de acordo com a contribuição, trata-se de “uma recomendação da Sociedade Brasileira de Medicina de Família a qual está fundamentada na diretriz holandesa de tratamento da OEA (otite externa aguda)”. O outro é uma publicação da *British Medical Journal* (BMJ), disponibilizada por meio da base *BMJ Best Practice*¹. O primeiro documento se trata, na verdade, de uma iniciativa da Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade (SBMFC) em parceria com a Associação Holandesa de Clínica Geral (NHG) para a tradução para o português de diretrizes desta associação. Neste documento, o medicamento indicado é o ácido acético associado a um anti-inflamatório esteroide (hidrocortisona ou triancinolona). Este argumento reforça a necessidade de se utilizar uma alternativa farmacológica, mas a tecnologia indicada não está disponível no Brasil. Em relação à publicação do BMJ, trata-se de uma abordagem completa em relação à otite externa, envolvendo os fundamentos da doença, meios de prevenção, diagnóstico, tratamento e acompanhamento. De acordo com seu teor, “O

¹ O acesso ao arquivo somente se dá por meio de assinatura da base de dados.



tratamento da forma simples envolve limpeza do meato acústico externo e aplicação de agentes anti-infecciosos tópicos”. A terceira contribuição seguiu na mesma linha desta.

– **Impacto orçamentário**

A contribuição sobre a análise de impacto orçamentário argumentou que seu resultado estaria estava superestimado. Para argumentar, pontuou que o valor do medicamento seria de R\$ 4,36 por frasco e que 5% da população, ou 45 milhões de pessoas, utilizariam a tecnologia por ano. Segundo a contribuição, o impacto orçamentário anual seria de R\$ 9,81 milhões. Devido à inconsistência dos dados apresentados e à não apresentação de referências para os valores, esta contribuição não foi considerada para a reavaliação da recomendação inicial.

6.2. Contribuições sobre experiência ou opinião

Foram recebidas duas contribuições de experiência com a tecnologia ou opinião sobre sua incorporação.

– **Experiência profissional**

Uma das contribuições foi de experiência profissional com a utilização das tecnologias. Foi manifestada discordância total em relação à recomendação inicial, argumentando que há necessidade de se ter antimicrobianos e anti-inflamatórios esteroides, isolados ou em associação, para o tratamento da otite externa aguda. Pontuou que a limpeza local não cura todos os casos e, nessas situações, não administrar medicamentos tópicos pode manter a doença por um tempo maior.

– **Opinião**

A outra contribuição foi considerada como opinião, pois somente manifestou discordância total em relação à recomendação inicial, sem fornecer qualquer argumentação.

6.3. Avaliação global das contribuições

Há subsídios técnicos para alterar a recomendação inicial da Conitec.



7. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes em sua 52ª reunião, no dia 01/02/2017, deliberaram por recomendar a incorporação da associação entre sulfato de polimixina B 10.000 UI, sulfato de neomicina 3,5 mg/mL, fluocinolona acetonida 0,25 mg/mL e cloridrato de lidocaína 20 mg/mL, apresentada em frasco com 5 mL, para otite externa aguda.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 235/2017.

8. DECISÃO

PORTARIA Nº 15, DE 22 DE MARÇO DE 2017

Torna pública a decisão de incorporar a associação de sulfato de polimixina B 10.000 UI, sulfato de neomicina 3,5 mg/mL, fluocinolona acetonida 0,25 mg/mL e cloridrato de lidocaína 20 mg/mL, apresentada em frasco com 5 mL, para otite externa aguda no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

Art. 1º Fica incorporada a associação de sulfato de polimixina B 10.000 UI, sulfato de neomicina 3,5 mg/mL, fluocinolona acetonida 0,25 mg/mL e cloridrato de lidocaína 20 mg/mL, apresentada em frasco com 5 mL, para otite externa aguda no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

Publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 58, de 24 de março de 2017, pág. 107.



9. REFERÊNCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Estimated burden of acute otitis externa--United States, 2003-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2011 May 20 [cited 2016 Aug 18];60(19):605–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21597452>
2. Thibodeau GA, Patton KT. *Estrutura e funções do corpo humano* [Internet]. 11th ed. Guijarro JL, editor. Barueri: Manole; 2002. 528 p. Available from: <https://books.google.com.br/books?id=9A-KEG-tLQUC&pg=PP1&dq=isbn%253A8520412599&hl=pt-BR&pg=PR6#v=onepage&q&f=false>
3. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Robbins & Cotran Patologia: Bases patológicas das doenças*. 7th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004. 1504 p.
4. Rosenfeld RM, Schwartz SR, Cannon CR, Roland PS, Simon GR, Kumar KA, et al. Clinical practice guideline: acute otitis externa. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2014 Feb [cited 2016 Aug 18];150(1 Suppl):S1–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24491310>
5. Nogueira JCR, Melo Diniz M de FF, Lima EO, Lima ZN. Identification and antimicrobial susceptibility of acute external otitis microorganisms. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2008 [cited 2016 Aug 18];74(4):526–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18852977>
6. Kaushik V, Malik T, Saeed SR. Interventions for acute otitis externa. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2010 [cited 2016 Sep 19];(1):CD004740. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091565>
7. Drehoobl M, Guerrero JL, Lacarte PR, Goldstein G, Mata FS, Luber S. Comparison of efficacy and safety of ciprofloxacin otic solution 0.2% versus polymyxin B-neomycin-hydrocortisone in the treatment of acute diffuse otitis externa*. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2008 Dec [cited 2016 Sep 19];24(12):3531–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19032135>
8. Roland PS, Belcher BP, Bettis R, Makabale RL, Conroy PJ, Wall GM, et al. A single topical agent is clinically equivalent to the combination of topical and oral antibiotic treatment for otitis externa. *Am J Otolaryngol* [Internet]. 2008 Jul [cited 2016 Sep 20];29(4):255–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18598837>
9. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011] [Internet]. The Cochrane Collaboration. 2011 [cited 2016 Aug 31]. Available from: www.cochrane-handbook.org
10. Cannon SJ, Grunwaldt E. Treatment of otitis externa with a topical steroid-antibiotic combination. *Eye Ear Nose Throat Mon* [Internet]. 1967 Oct [cited 2016 Sep 20];46(10):1296–302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4865569>
11. Sabater F, Maristany M, Mensa J, Villar E, Traserra J. [Prospective double-blind randomized study of the efficacy and tolerance of topical ciprofloxacin vs topical gentamicin in the treatment of simple chronic otitis media and diffuse external otitis]. *Acta otorrinolaringológica española* [Internet]. 1996 [cited 2016 Sep 20];47(3):217–20.



Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8924287>

12. Roland PS, Pien FD, Schultz CC, Henry DC, Conroy PJ, Wall GM, et al. Efficacy and safety of topical ciprofloxacin/dexamethasone versus neomycin/polymyxin B/hydrocortisone for otitis externa. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2004 Aug [cited 2016 Sep 20];20(8):1175–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15324520>
13. Emgård P, Hellström S, Ohlander B, Wennmo C. Effects of betamethasone dipropionate plus an antihistamine in patients with external otitis. *Curr Ther Res. Elsevier*; 1999;60(7):364–70.
14. Lorente J, Sabater F, Rivas MP, Fuste J, Risco J, Gómez M. Ciprofloxacin plus fluocinolone acetonide versus ciprofloxacin alone in the treatment of diffuse otitis externa. *J Laryngol Otol* [Internet]. 2014 Jul 7;128(7):591–8. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0022215114001157
15. Jones RN, Milazzo J, Seidlin M, Van Asperen IA de RCSJ et al, Heppt W LH, RJ B, et al. Ofloxacin Otic Solution for Treatment of Otitis Externa in Children and Adults. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg* [Internet]. American Medical Association; 1997 Nov 1 [cited 2016 Sep 22];123(11):1193–200. Available from: <http://archotol.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=624380>
16. Mösges R, Domröse CM, Löffler J. Topical treatment of acute otitis externa: clinical comparison of an antibiotics ointment alone or in combination with hydrocortisone acetate. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. Springer-Verlag; 2007 Jul 24 [cited 2016 Sep 22];264(9):1087–94. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00405-007-0314-0>
17. Mösges R, Schröder T, Baues CM, Şahin K. Dexamethasone phosphate in antibiotic ear drops for the treatment of acute bacterial otitis externa. *Curr Med Res Opin* [Internet]. Taylor & Francis; 2008 Aug 10 [cited 2016 Sep 22];24(8):2339–47. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007990802285086>
18. Roland PS, Younis R, Wall GM. A comparison of ciprofloxacin/dexamethasone with neomycin/polymyxin/ hydrocortisone for otitis externa pain. *Adv Ther* [Internet]. 2007 May;24(3):671–5. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF02848792>
19. Schwartz RH. Once-daily ofloxacin otic solution versus neomycin sulfate/polymyxin B sulfate/hydrocortisone otic suspension four times a day: a multicenter, randomized, evaluator-blinded trial to compare the efficacy, safety, and pain relief in pediatric patients with. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2006 Sep;22(9):1725–36. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/030079906X121057>
20. Schwartz RH. Once-daily ofloxacin otic solution versus neomycin sulfate/polymyxin B sulfate/hydrocortisone otic suspension four times a day: a multicenter, randomized, evaluator-blinded trial to compare the efficacy, safety, and pain relief in pediatric patients with. *Curr Med Res Opin*. 2006 Sep;22(9):1725–36.
21. Mösges R, Kaatz V, Schmalz P, Meiser P, Eschmann K. Glycerol lidocaine eardrops for the treatment of acute abacterial otitis externa. *Arzneimittelforschung* [Internet]. 2010 Dec 3;60(7):427–31. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0031-1296307>
22. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. *Projeção da População do Brasil por sexo e idade: 2000-2060* [Internet]. 2013 [cited 2016 Sep 23]. Available from: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/de



fault_tab.shtm

23. Ministério da Saúde. SAGE - Sala de Apoio à Gestão Estratégica [Internet]. 2016 [cited 2016 Sep 23]. Available from: <http://sage.saude.gov.br/#>
24. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) [Internet]. Brasília; 2013. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1555_30_07_2013.html