



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MESTRADO PROFISSIONAL EM  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

GRASIELA MARTINS DA SILVA

**IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA VISCOSSUPLEMENTAÇÃO NO TRATAMENTO NÃO  
CIRÚRGICO DA OSTEOARTRITE DE JOELHO**

RIO DE JANEIRO

2017

GRASIELA MARTINS DA SILVA

**IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA VISCOSSUPLEMENTAÇÃO NO TRATAMENTO NÃO  
CIRÚRGICO DA OSTEOARTRITE DE JOELHO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia, como pré-requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Orientadores: Dr. Bernardo Rangel Tura  
Dr. Eduardo Branco de Sousa  
MSc. Kátia Marie S. e Senna

RIO DE JANEIRO

2017

S586i Silva, Grasiela Martins da.

Impacto orçamentário da viscosuplementação no tratamento não cirúrgico da osteoartrite de joelho / Grasiela Martins da Silva.  
– Rio de Janeiro, 2017.

63 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Impacto orçamentário. 2. Viscosuplementação. 3. Osteoartrite de joelho. I. Título.

CDU- 336.1:617.3

GRASIELA MARTINS DA SILVA

**IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA VISCOSSUPLEMENTAÇÃO NO TRATAMENTO NÃO  
CIRÚRGICO DA OSTEOARTRITE DE JOELHO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia, como pré-requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Aprovada em:

---

Marisa da Silva Santos  
Doutora em Epidemiologia  
Instituto Nacional de Cardiologia

---

Márcia Ferreira Teixeira Pinto  
Doutora em Saúde Pública  
Fundação Oswaldo Cruz

---

João Antônio Matheus Guimarães  
Doutor em Ciências Médicas  
Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO)

## DEDICATÓRIA

- Ao SENHOR JESUS CRISTO, autor da vida e consumidor da minha fé, que iluminou os meus caminhos de escuridão, dando-me coragem e forças durante toda esta longa caminhada.
- A minha filha linda, meu pedacinho do Céu, minha inspiração a cada amanhecer.
- A minha mãe, pela força de sempre e seu amor incondicional.
- Ao meu esposo pela compreensão e o apoio constante.
- A minha guerreira e amada avó (*in memoriam*), que sempre me mostrou o verdadeiro sentido do amor e do cuidado.

## AGRADECIMENTOS

- A DEUS, Criador e Sustentador do Universo, por ser meu alicerce e meu grande socorro em todo tempo, por estar à frente de tudo, pelo privilégio de ter chegado até aqui, pela honra de Sua doce companhia e por me presentear com a vida da flor mais linda do meu jardim, minha filha.
- À minha joia mais preciosa, minha princesa, minha filha, por suportar todos os meus momentos de ausência... Mil perdões pelas inúmeras vezes que te deixei de lado brincando sozinha para estar me dedicando a este trabalho. Sem você minha vida não faz sentido e nada disso valeria a pena.
- Ao meu esposo querido, pela imensa compreensão, amor, incentivo e por estar ao meu lado em todos os momentos.
- A minha mãe amada, por ter me concedido a vida, pelo apoio de sempre e seu incansável exemplo de determinação e amor.
- Às minhas queridas e eternas amigas: Alice, Quenia e Cris, pelo incansável apoio emocional e pelo compartilhamento de uma amizade verdadeira e especial.
- Aos meus sogros, por me apoiarem e ajudarem sempre que precisei.
- Aos meus orientadores, pelos momentos de dedicação e orientação.
- Aos profissionais, amigos de trabalho e ao INTO, pela excelência de trabalho e comprometimento com o próximo.
- A toda equipe do INC, pelo acolhimento, atenção e ensinamentos.
- Aos meus colegas de turma, pela companhia de todas as aulas.

## EPÍGRAFE

“Consagre ao SENHOR tudo o que você faz, e os seus planos serão bem-sucedidos.”

Provérbios 16:3

## RESUMO

A osteoartrite de joelho é a forma mais comum dentre as doenças articulares e possui estreita relação com a progressão da idade. Afeta cerca de 3,8% da população mundial e se manifesta por dor, edema, rigidez e redução da função articular, impactando na qualidade de vida do paciente. O tratamento é multimodal e consiste nas modalidades: farmacológica, não farmacológica e cirúrgica. A viscosuplementação se constitui em uma injeção de ácido hialurônico exógeno aplicado nas articulações, que se propõe oferecer alívio dos sintomas e a possibilidade de postergação da cirurgia. O presente estudo estimou o impacto orçamentário da associação da viscosuplementação ao tratamento não cirúrgico da osteoartrite de joelho sob a perspectiva do SUS. O impacto orçamentário foi calculado em um horizonte temporal de cinco anos, com base no pressuposto de que 5% dos portadores da doença seguem para tratamento e dos custos diretos da modalidade farmacológica e não farmacológica que constituem o esquema terapêutico padrão (composto por analgésico, anti-inflamatório, opióide e inibidor da bomba de prótons, além da educação para saúde e fisioterapia), associado ao uso do ácido hialurônico. Além do cenário de referência foram construídos dois cenários alternativos que compararam diferentes alternativas de tratamento. A análise principal do estudo, com a inserção de uma ampola de ácido hialurônico ao tratamento padrão estimou um impacto orçamentário ao longo de cinco anos, no valor de R\$ 343,5 milhões e de R\$ 525 milhões com o esquema para duas ampolas. Já a diacereína, um condroprotetor oral, avaliado como uma opção alternativa de tratamento mostrou um impacto de R\$ 704 milhões no orçamento. Este valor representando um aumento de 104,9% e 34,1% em relação à viscosuplementação, com o uso de uma ou duas ampolas de ácido hialurônico, respectivamente. O impacto orçamentário incremental da viscosuplementação, com duas ampolas de ácido hialurônico, como estratégia complementar ao tratamento padrão da osteoartrite de joelho foi estimado em torno de R\$ 363 milhões, a serem gastos ao longo de cinco anos. O tratamento com essa tecnologia pode proporcionar maior qualidade de vida ao paciente ao postergar a cirurgia, além de permitir a otimização do fluxo de atendimento nas unidades de saúde. As estimativas apresentadas nesse estudo podem auxiliar o gestor na melhor utilização dos recursos financeiros, e consequente tomada de decisão quanto à incorporação da tecnologia. A possível redução de custos com procedimentos cirúrgicos em consequência da viscosuplementação, associados aos benefícios proporcionados ao paciente merece melhor avaliação por meio de análises econômicas futuras.

**Palavras-Chave:** Impacto Orçamentário, Viscosuplementação, Osteoartrite de Joelho

## ABSTRACT

Knee osteoarthritis is the most common form of joint disease and is closely related to the progression of age. It affects 3.8% of the world population and is manifested by pain, edema, stiffness and reduction of joint function, impacting the quality of life of the patient. The treatment is multimodal and consists of the modalities: pharmacological, non-pharmacological and surgical. Viscosupplementation is an injection of exogenous hyaluronic acid applied to the joints, which is intended to offer relief of symptoms and the possibility of postponing surgery. The present study estimated the budgetary impact of the viscosupplementation association on the non-surgical treatment of osteoarthritis of the knee under the SUS perspective as payer of the health services. The budgetary impact was calculated over a five-year time horizon, based on the assumption that 5% of patients with the disease go to treatment and the direct costs of the pharmacological and non-pharmacological modality that constitute the standard therapeutic regimen (composed of analgesic, inflammatory, opioid and proton pump inhibitor, as well as education for health and physiotherapy), associated with the use of hyaluronic acid. In addition to the reference scenario, two alternative scenarios were constructed that compared different treatment alternatives. The main analysis of the study, with the insertion of a ampoule of hyaluronic acid to the standard treatment, estimated a budget impact over five years, in the amount of R \$ 343.5 million and R \$ 525 million with the scheme for two ampoules. Diacerein, an oral chondroprotect, evaluated as an alternative treatment option, showed an impact of R \$ 704 million in the budget. This value represented an increase of 104.9% and 34.1% in relation to viscosupplementation, with the use of one or two ampoules of hyaluronic acid, respectively. The incremental budgetary impact of viscosupplementation, with two ampoules of hyaluronic acid, as a complementary strategy to the standard treatment of knee osteoarthritis was estimated at around R \$ 363 million, to be spent over five years. The treatment with this technology can provide a better quality of life to the patient when postponing the surgery, besides allowing the optimization of the flow of care in the health units. The estimates presented in this study can help the manager in the best use of financial resources, and consequent decision on the incorporation of technology. The possible reduction of costs with surgical procedures as a consequence of the viscosupplementation, associated with the benefits provided to the patient deserves better evaluation through future economic analyzes.

**Keywords:** Budgetary Impact, Viscosupplementation, Knee Osteoarthritis

## **LISTRA DE ILUSTRAÇÕES**

### **Quadros**

Quadro 1: Principais formulações de ácido hialurônico exógeno .....	19
Quadro 2: Estratégia de Busca .....	27

### **Figura**

Figura 1: Fluxograma das revisões sistemáticas encontradas na base de dados .....	34
---	----

### **Gráficos**

Gráfico 1: Análise de Sensibilidade (R\$) – Análise Principal .....	39
Gráfico 2: Análise de Sensibilidade (R\$) – Alternativa 1 .....	40
Gráfico 3: Análise de Sensibilidade (R\$) – Alternativa 2 .....	40
Gráfico 4: Análise de Sensibilidade (R\$) – Alternativa 3 .....	41

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tratamento padrão farmacológico da osteoartrite de joelho .....	30
Tabela 2 – Estimativa de prevalência de OAJ na população brasileira .....	35
Tabela 3 – Custo (R\$) anual do tratamento padrão por paciente – Modalidade farmacológica e não farmacológica .....	35
Tabela 4 – Custo (R\$) total da viscosuplementação por paciente (uma ampola) .....	36
Tabela 5 – Custo (R\$) anual do tratamento padrão da OAJ com viscosuplementação (uma ampola) .....	36
Tabela 6 – Impacto orçamentário incremental (R\$) – Análise Principal.....	37
Tabela 7 – Impacto orçamentário (R\$) das alternativas 1, 2 e 3 .....	38

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATJ – Artroplastia Total de Joelho

AIO – Análise de Impacto Orçamentário

AINE – Anti-inflamatório não Esteroidal

FDA – Food and Drug Administration

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AMSTAR – Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews

INTO – Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia

APAC – Autorização de Procedimento de Alto Custo

CID – Classificação Internacional de Doenças

SUS – Sistema Único de Saúde

SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS

OPM – Órteses, Próteses e Materiais

CEP – Comitê de Ética e Pesquisa

OAJ – Osteoartrite de Joelho

AH – Ácido Hialurônico

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde

## SUMÁRIO

<b>1 - INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2 - REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	17
2.1 Osteoartrite de Joelho.....	17
2.2 – Viscosuplementação .....	18
2.3 – Análise de Impacto Orçamentário .....	22
<b>3 - JUSTIFICATIVA DO ESTUDO</b> .....	25
<b>4 – OBJETIVOS</b> .....	26
4.1 – Objetivo Geral .....	26
4.2 – Objetivo Específico .....	26
<b>5 - MÉTODO</b> .....	27
5.1 – Etapas do Estudo .....	27
5.1.1 – Projeção da População de Interesse .....	28
5.1.2 – Horizonte Temporal da Análise .....	29
5.1.3 – Cenários de Análise .....	29
5.1.4 – Custos .....	31
5.1.5 – Perspectiva da Análise .....	32
5.1.6 – Aspectos Éticos e Legais .....	32
5.1.7 – Análise de Sensibilidade .....	33
<b>6 – RESULTADOS</b> .....	34
6.1 – Busca da Literatura .....	34
6.2 – Parâmetros utilizados na análise .....	35
6.3 – Impacto Orçamentário .....	37

6.4 – Análise de Sensibilidade .....	39
<b>7 – DISCUSSÃO .....</b>	<b>42</b>
<b>8 – CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>45</b>
<b>9 – REFERÊNCIAS .....</b>	<b>47</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>55</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>62</b>

## 1 – INTRODUÇÃO

Em virtude do aumento da expectativa de vida, o envelhecimento populacional vem se tornando um fenômeno universal. Esse fato, portanto, vem acompanhado pelo aumento da prevalência de doenças relacionadas à progressão da idade, com destaque para as doenças musculoesqueléticas, de maior ocorrência no processo do envelhecimento. Nesse contexto, destaca-se a osteoartrite, que é a forma mais comum de doença articular, afetando, principalmente, joelhos, quadris e mãos, podendo ocasionar limitações ao indivíduo, como comprometimento de execução de suas atividades de vida diária em decorrência de déficits funcionais, com um impacto relevante em sua qualidade de vida (1-7).

A osteoartrite de joelho (OAJ) afeta cerca de 250 milhões de pessoas no mundo. Um estudo realizado em 2010 estimou a prevalência sintomática da doença em cerca de 3,8% da população mundial sendo essa prevalência maior em mulheres em comparação aos homens, principalmente após os 50 anos de idade (6,8,9).

Nos Estados Unidos a prevalência da OAJ é estimada em 12,1%. Um outro estudo realizado no Canadá mostrou que 10,5% dos indivíduos são portadores desta doença. E no Japão, a incidência é de 5,2% e 6,3% em homens e mulheres, respectivamente (10-12).

No Brasil cerca de 25 milhões de pessoas possuem idade acima de 60 anos e estima-se uma projeção de, aproximadamente, 67 milhões de idosos para 2050. Embora a prevalência da osteoartrite seja mais conhecida entre os idosos, um número significativo de pessoas mais jovens e fisicamente ativas também tem apresentado a síndrome articular. A elevação dessa incidência pode estar associada também às atividades físicas que envolvam sobrecarga, movimentos repetitivos e obesidade (13-15).

O tratamento da osteoartrite de joelho tem por objetivos o controle da dor, melhora da função da articulação e a educação do paciente sobre a patologia e seu controle (3), envolvendo a modalidade não farmacológica, que aborda a educação do paciente e a fisioterapia e a modalidade farmacológica, sendo esta complementar ao tratamento não medicamentoso e que consiste no uso de analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), corticoides e opióides, denominado neste estudo como tratamento padrão.

Dentre as possíveis opções de tratamento para esta doença destaca-se ainda o uso de condroprotetores orais e injetáveis, dentre eles, a viscosuplementação, sendo esta uma injeção intra-articular de ácido hialurônico exógeno nas articulações sinoviais. Seus principais objetivos são o alívio da dor e melhora da função articular, podendo levar, inclusive, a um retardo na progressão da doença, atrasando ou evitando a artroplastia total de joelho (ATJ). A ATJ é uma cirurgia que consiste na substituição da articulação lesada por uma prótese e pode ser realizada de forma parcial ou total (7,16-19).

Mundialmente, estudos tem mostrado o aumento da incidência de pessoas submetidas ao procedimento de ATJ. Em 2010, a prevalência estimada foi de 1,5% da população americana, ou seja, aproximadamente 4,7 milhões de pessoas submetidas à cirurgia. Esse volume é oneroso com possibilidade de representar um impacto significativo para os setores de saúde pública e privada (20-22), requerendo medidas capazes de otimizar o equilíbrio entre a necessidade do atendimento da demanda para o tratamento e a disposição dos recursos a serem investidos nessa questão.

Devido à alta prevalência desta doença, principalmente em decorrência do crescimento da população idosa, a utilização de recursos relativos a custos reflete impacto relevante para o cenário econômico do sistema de saúde, sobretudo devido aos altos encargos com o tratamento, em especial a modalidade cirúrgica. Com o aumento desta demanda e a escassez de recursos, torna-se fundamental a realização da análise de impacto orçamentário (AIO) da tecnologia em análise em associação ao tratamento não cirúrgico da osteoartrite de joelho, sob a perspectiva do sistema único de saúde (SUS). A AIO, por sua vez, consiste na avaliação das consequências financeiras mediante a adoção de uma nova tecnologia em saúde, utilizando recursos escassos dentro de um cenário específico, através do processo de incorporação, alteração do uso ou desinvestimento de uma tecnologia (21-26), com objetivo de fornecer aos gestores do SUS uma ferramenta capaz de auxiliá-los quanto à tomada de decisão em relação à incorporação da tecnologia.

## 2 – REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 – Osteoartrite de Joelho

A osteoartrite degenerativa é uma doença caracterizada pela degeneração da cartilagem articular, inflamação da sinóvia e espessamento do osso subcondral, que ocorre geralmente pelo desequilíbrio entre o processo de degradação e formação dos principais elementos dessa cartilagem. Os sinais e sintomas encontrados são dor, edema, rigidez, redução da função, movimentos dolorosos restritos, deformidade articular e derrames ocasionais. O diagnóstico é determinado pela anamnese, pelo exame físico e pelos exames de imagem. Este último permite identificar a gravidade do comprometimento articular, realizar a mensuração da instabilidade ligamentar ou perda óssea e auxiliar na indicação do tipo de cirurgia e colocação de implante, caso sejam necessários (27,28).

O tratamento da osteoartrite de joelho é multimodal, o que requer uma abordagem integrada e o uso combinado das modalidades terapêuticas: não farmacológica, farmacológica e cirúrgica, sendo a última, portanto, indicada na ausência de resposta ao tratamento não cirúrgico. A combinação das modalidades não farmacológica e farmacológica tem demonstrado eficácia superior quando comparadas de forma isolada. O controle da dor, a melhora da função da articulação e a educação do paciente com relação à doença e seu controle são objetivos primordiais do tratamento não cirúrgico (3,17,29,30).

As medidas não-farmacológicas envolvem a educação do paciente, reforçando seu papel ativo no tratamento, com orientações quanto à perda ponderal e à reabilitação física, que tem como objetivo a melhora da força e da flexibilidade dos membros inferiores, estimulando maior autonomia do paciente, além de redução da sobrecarga mecânica sobre o joelho (3,14).

O tratamento farmacológico envolve o uso de analgésicos e os AINEs orais para o controle da dor e modulação do processo inflamatório articular. Para dor severa e persistente e/ou para aqueles intolerantes aos AINEs pode ser considerado também o uso de opióide, tornando-o uma opção útil para os pacientes. Em caso de baixa resposta aos medicamentos orais, pode ser acrescentado o uso de corticoides injetáveis para controle das crises álgicas e desordens inflamatórias (3,31).

Atualmente, outros tipos de medicamentos foram introduzidos no mercado, os condroprotetores orais e injetáveis, cuja finalidade é retardar a progressão da doença através da modulação do metabolismo da cartilagem articular. Dentre os condroprotetores orais destaca-se a diacereína, que mostrou redução da dor e melhora da função física e que mesmo na presença de alguns eventos adversos, como distúrbios gastrintestinais, hepatobiliares e reações cutâneas leves, possui um perfil de segurança aceitável e uma tolerabilidade satisfatória (32-35).

A viscosuplementação consiste na injeção de ácido hialurônico exógeno nas articulações diartrodiais, sendo este um condroprotetor sugerido em virtude de sua ação nas propriedades viscoelásticas do líquido sinovial, na tentativa de regenerar a cartilagem articular, melhorando os sintomas, confirmando desta forma, os benefícios clínicos, com a possibilidade ainda, de postergar ou evitar o procedimento cirúrgico primário e, conseqüentemente, a revisão da ATJ (3,7,18,19,36-39).

A abordagem cirúrgica é utilizada como forma de tratamento para os pacientes com osteoartrite grave, no intuito de buscar melhor qualidade de vida ao paciente e deve ser considerada para aqueles que apresentarem falhas nas abordagens do tratamento não cirúrgico. Desse modo, é importante que todas as etapas desta abordagem de tratamento sejam realizadas, com avaliação acurada das respostas do paciente a cada uma delas, a fim de garantir que todas as opções da modalidade não cirúrgica tenham sido empregadas antes da indicação da ATJ, a qual deve preceder, portanto, a limitação funcional grave, objetivando o alcance de uma melhor qualidade de vida (23-29).

## **2.2 – Viscosuplementação**

O ácido hialurônico exógeno intra-articular foi desenvolvido no início da década de 70 para uso em equinos, sendo a princípio pouco utilizado em articulações humanas. Em 1980 foi autorizado na Itália e Japão para tratamento humano da osteoartrite de joelho. Obteve aprovação no Canadá em 1992 e em 1997 nos EUA, por meio de seu órgão suplementar, *Food and Drug Administration* (FDA). Em 2000 foi introduzido na Tailândia como forma de intervenção para alívio da dor, melhora da função e postergação do

procedimento de ATJ. E desde 2009 está registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como produto para a saúde (23,40-42).

A viscosuplementação tem por objetivo primordial substituir a deficiência de ácido hialurônico endógeno sintetizado pelos sinoviócitos, estimulando sua produção e fornecendo alívio dos sintomas, contribuindo também para o processo de lubrificação, absorção de choque, viscoelasticidade, hidratação e nutrição da cartilagem articular através da estimulação do metabolismo de condrócitos e inibição de enzimas associadas ao processo inflamatório e condro-degenerativo, induzindo o processo regenerativo da cartilagem, com melhora da dor e da função física da articulação (7,17,36,38,40,43,44).

Os ácidos hialurônicos exógenos usados no tratamento da osteoartrite de joelho são classificados em hialuronanos (produzido a partir de matéria-prima animal (crista de galo) ou por biofermentação) e hilanos, que são moléculas quimicamente modificadas por meio de ligações cruzadas, com uma fase líquida de maior peso molecular. É importante mencionar que o alto peso molecular, a concentração e a presença de ligações cruzadas demonstram melhores resultados no uso da viscosuplementação, alcançando maior viscoelasticidade intra-articular, retardo da progressão da osteoartrite e maior alívio da dor (7,36,45-47).

O quadro 1 descreve as principais formulações de ácido hialurônico exógeno, juntamente com a síntese e o peso molecular de cada uma delas.

Quadro 1 – Principais formulações de ácido hialurônico exógeno

Nome Comercial	Síntese	Peso Molecular
Polireumin <sup>®36</sup>	Hialuronano	Baixo
Suplasyn <sup>®36</sup>	Hialuronano	Baixo
Fermathron <sup>®36</sup>	Hialuronano	Baixo
Orthovisc <sup>®36</sup>	Hialuronano	Intermediário
Osteonil <sup>®36</sup>	Hialuronano	Intermediário
Viscoseal <sup>®36</sup>	Hialuronano	Intermediário
Synvisc <sup>®36</sup>	Hilano	Alto
Hyalgan <sup>®48,49</sup>	Hialuronano	Alto
Supartz <sup>®50</sup>	Hialuronano	Alto

Euflexxa <sup>®51</sup>	Hialuronano	Alto
-------------------------	-------------	------

Fonte: Elaboração própria.

Referências: 36. Rezende, 2012; 48. Hyalgan (sodium hyaluronate) [prescribing information], 2011; 49. Parsipanni NJ. 2011; 50. Supartz FX, 2017; 51. Euflexxa Prescribing Information, 2017

Dentre as formulações de ácido hialurônico intra-articular exógeno existentes, destaca-se o Hilano GF-20 (Synvisc), formado por moléculas de alto peso molecular e ligações cruzadas, tendo como vantagem o benefício mais duradouro quando comparado à terapia de baixo peso molecular. E permanece por mais tempo na articulação, apresentando meia-vida de 1,5 dias (fase líquida) e 8,8 dias (fase sólida), comparada às 13 horas das formulações sem ligação cruzada. Esta formulação (Hilano GF-20) permite apenas uma aplicação, diferente das demais que requerem um tratamento em três injeções semanais. A aplicação de ácido hialurônico intra-articular geralmente é realizada em consultório, e o tratamento em dose única possibilita a otimização do serviço, podendo gerar variabilidade nos custos do tratamento ao longo do tempo (36,52,53).

Estudos clínicos demonstraram que a ação anti-inflamatória e condroprotetora da aplicação de ácido hialurônico intra-articular no tratamento de pacientes com sintomatologia de osteoartrite de joelho é segura. O Hilano GF-20, por sua vez, mostrou-se seguro e eficaz, sugerindo boa tolerabilidade em dose única em comparação às demais formulações administradas em doses diferentes. Destaca-se como uma abordagem importante no tratamento da doença, promovendo redução da dor e melhora da função, com efeito mantido após seis meses de sua administração, tendo relato ainda, do benefício deste medicamento mantido por um período de até 12 meses (18,38,44,53-59).

A segurança proporcionada pelo tratamento com a viscosuplementação possibilita também associação com outras terapias. O ácido hialurônico intra-articular pode ser usado de forma concomitante com o corticóide e seu uso tem mostrado maior tolerabilidade e alívio mais rápido da dor, não apresentando efeitos deletérios à estrutura da articulação. Estudos relatam, portanto, que quando administrados separadamente, o corticóide possui maior eficácia no alívio da dor e melhora da função por um curto período de tempo (1-4 semanas) comparado ao AH, o qual possui maior eficácia em longo prazo (58,60-64).

Quanto à ocorrência de eventos adversos proporcionados pelo uso de ácido hialurônico, estudos informam baixa incidência de eventos locais como dor no local da

aplicação, reação inflamatória, edema, sinovite granulomatosa, sendo que estes eventos são similares nas diferentes terapias intra-articulares, e, em sua maioria, transitórios e clinicamente tratáveis sem consequências em longo prazo, e sua ocorrência não resulta em impedimento aos pacientes de se beneficiarem com o uso da terapia. Além disso, esses eventos são mais toleráveis, principalmente, para aqueles pacientes que não respondem bem às outras terapias indicadas no tratamento da doença (52,65,66).

A artrite pseudoséptica aguda, por sua vez, é de ocorrência rara, que normalmente envolve risco mínimo, com incidência inferior a do uso de cortisona, ocorrendo principalmente em pacientes que fizeram uso de corticoide em período anterior e estando possivelmente relacionadas com patologias imunológicas. Quando associada ao uso de hialano, esta complicação pode estar atrelada a determinadas características como: derrame intra-articular no joelho com dor intensa, sensibilização imune cujo requisito varia de duas ou três injeções anteriores do medicamento, ausência de agentes infecciosos e cristais de cálcio no aspirado do líquido sinovial (67). Pode ser desenvolvida por reações de hipersensibilidade, com ocorrência em torno de 0,5% (68).

Além do alívio da dor e melhora da função, o benefício clínico da tecnologia é confirmado com possibilidade de postergar ou evitar o procedimento cirúrgico por dois anos, ou mesmo por sete anos, atestando o principal objetivo do tratamento, que consiste na possibilidade de postergar o procedimento cirúrgico primário e, conseqüentemente, as revisões da ATJ. Uma vez que a vida média de uma prótese de joelho em um indivíduo economicamente produtivo dura em torno de 15 a 20 anos, constata-se o benefício ao se postergar novas cirurgias em idosos e, principalmente, nos adultos jovens acometidos precocemente pela osteoartrite (19,41,64,69).

Outro fator importante observado nos pacientes que fizeram uso do ácido hialurônico foi que estes apresentaram redução do período de afastamento do serviço por licença médica em comparação àqueles que receberam o tratamento sem a viscosuplementação. Isso contribui, portanto, para uma maior produtividade no trabalho, o que proporciona motivação para o tratamento precoce da doença (30).

A viscosuplementação mostrou benefícios em comparação ao tratamento com AINEs, corticóide intra-articular, lavagem artroscópica e fisioterapia. Porém, a evidência é conflitante e alguns estudos apresentam resultados de menor benefício associado ao uso da

viscossuplementação, sugerindo a realização de outras pesquisas com desfechos clinicamente relevantes para o esclarecimento da relação risco benefício (53,70,71).

Embora estudos demonstrem que pacientes com menor gravidade da doença obtenham melhores resultados em relação à melhoria clínica e à maior durabilidade do efeito em resposta ao uso de ácido hialurônico intra-articular, outras pesquisas tem demonstrado, também, o benefício do uso da tecnologia no atraso na indicação de ATJ em pacientes com estágio mais avançado da osteoartrite de joelho (19,72).

### **2.3 – Análise de Impacto Orçamentário (AIO)**

Em virtude do crescimento da demanda e responsabilidade do sistema de saúde, os recursos tem se apresentado cada vez mais escassos no que tange ao suprimento das necessidades requeridas por parte deste sistema. É necessário, portanto, uma constante análise dos benefícios e custos das ações a serem empregadas, no intuito de buscar adequação na implementação das intervenções e alocação satisfatória dos recursos. As análises econômicas são ferramentas capazes de oferecer suporte necessário à tomada de decisão com relação aos cuidados de saúde, analisando de forma sistemática as alternativas relevantes e a melhor maneira de disponibilização dos recursos, levando em consideração os benefícios e custos.

Uma AIO, por sua vez, pode ser definida como sendo a avaliação do impacto financeiro mediante a inserção de uma nova tecnologia num cenário de saúde que apresenta recursos finitos. Não devem ser levados em consideração desfechos de eficácia, efetividade e benefício, visto que a AIO é considerada uma análise parcial ou complementar à avaliação econômica. Para incorporação, são estimados os custos de aquisição de uma tecnologia indicada para o tratamento de determinada condição de saúde em uma população específica, por um período estabelecido, fornecendo, desta forma, um panorama financeiro da aquisição de novas tecnologias. Deve ser levada em consideração a doença em questão, o novo tratamento em avaliação, a perspectiva da análise, o horizonte temporal em anos e os cenários adotados para comparação. Podendo ser estimados ainda, os custos das cointervenções, dos recursos associados às opções terapêuticas em uso e das realocações de

recursos caso a inclusão da nova tecnologia em saúde resulte em economias para o sistema (25,73,74).

O principal objetivo de uma AIO é prever o impacto financeiro da inserção da tecnologia proposta, constituindo uma ferramenta relevante para os gestores do sistema de saúde pública e privada, auxiliando na previsão orçamentária e na tomada de decisão, maximizando a alocação dos recursos disponíveis para a saúde (75).

Para definição da população de interesse do estudo, a AIO requer estimativas do tamanho desta população elegível, bem como das distribuições das características que possam ter influência direta no impacto orçamentário (75). Para determinação desta população há dois tipos de método: o epidemiológico e o da demanda aferida, sendo que o primeiro destaca os dados epidemiológicos oficiais disponíveis, tendo como vantagem a estimativa de uma maior abrangência dos pacientes que serão atendidos e beneficiados com o tratamento. Após determinação deste método, o número esperado de pacientes é obtido mediante a aplicação da melhor estimativa da prevalência (ou incidência) da doença para o local onde está sendo realizada a AIO (25).

Os custos são estimados levando em consideração a condição de saúde, a população que será beneficiada pelo tratamento e o grau de inserção da nova tecnologia após sua incorporação em um horizonte temporal estabelecido. O resultado obtido pela diferença de custos entre os tratamentos estudados é denominado impacto orçamentário incremental (25).

O horizonte temporal estabelecido para AIO deve ser de 3 a 5 anos, sendo a expectativa da difusão da tecnologia no sistema estabelecida a partir do momento de sua implementação, considerando o período mais longo para as tecnologias cujo tempo necessário para sua estabilização no mercado seja maior. A AIO deve basear-se ainda, na comparação entre dois ou mais cenários, cada um deles composto por diferentes opções terapêuticas existentes no sistema de saúde, sendo o cenário de referência, o tratamento atualmente disponível para a doença em questão e o cenário alternativo a terapêutica proposta, ou seja, o tratamento com a inclusão da nova tecnologia que está sendo avaliada. A perspectiva para a AIO é a do gestor do orçamento do sistema de saúde, seja o SUS ou o Sistema de Saúde Suplementar (para planos e convênios de saúde privados) como pagadores, podendo estes ser variáveis (25,75).

Com a incorporação da nova tecnologia no sistema de saúde, deve haver a inclusão das consequências diretas sobre este, que implicam nas mudanças práticas quando acontece tanto a incorporação quanto à desincorporação de uma tecnologia. Por exemplo, caso haja redução dos custos mediante as intervenções clínicas, estes devem ser considerados como economias reais diretas. Por outro lado, as consequências indiretas não devem ser consideradas nas estimativas de impacto orçamentário, principalmente por se tratar de intervenções que previnam mortalidade, as quais podem resultar em outros custos relacionados às futuras doenças da população (25).

Existem poucas orientações nos documentos oficiais com relação às informações quanto à taxa de incorporação da tecnologia no mercado ou *Market Share*. A extrapolação mediante a incorporação de outra tecnologia semelhante no sistema de saúde, a extrapolação baseada na curva de incorporação da mesma tecnologia em outro mercado ou o painel de especialistas (painel *Delphi*) são sugestões da diretriz brasileira. De acordo com a diretriz Canadense, citada por Luna (2016), a estimativa de crescimento do mercado está diretamente relacionada ao crescimento populacional e à dinâmica da doença influenciada pelo uso da própria tecnologia, devendo este crescimento ser estimado como 0% caso não haja informações a respeito (76).

A análise de impacto orçamentário é de fundamental importância para a incorporação de futuras tecnologias em saúde. Um estudo mencionou que em relação às demandas de incorporação submetidas à plenária da CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde) até julho/2015, o principal motivo para a ocorrência de indeferimento dos pedidos de incorporação foi a inadequação de avaliação econômica, incluindo o impacto orçamentário. Sabe-se, portanto, que, benefícios clínicos ineficazes e baixo impacto orçamentário são requisitos extremamente importantes, e seguem como as principais justificativas para recomendação de uma determinada tecnologia. Logo, segundo o mesmo estudo, para a incorporação de novos medicamentos no SUS, as justificativas mais relevantes utilizadas foram o benefício clínico com relação às tecnologias disponíveis, baixo impacto orçamentário e as necessidades clínicas não preenchidas (77).

### 3 – JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Aproximadamente 80% dos indivíduos afetados pela osteoartrite de joelho apresentam limitações de movimentos e, aproximadamente 25% destes possuem comprometimento da capacidade de realização de suas atividades de vida diária, o que impacta diretamente em sua qualidade de vida e na capacidade de contribuir para a sociedade (3,30).

No cenário econômico, o gasto com o mercado global de próteses de joelho em 2011 foi estimado em 7 bilhões, sendo projetado para o alcance de 11 bilhões em 2017. Estudos têm mostrado que a viscosuplementação pode apresentar benefícios quando incorporada ao tratamento padrão da osteoartrite de joelho, pois atua diretamente nos sintomas da doença, com a possibilidade de atrasar sua evolução, postergando ou evitando a ATJ, refletindo em benefícios tanto para o paciente, através da redução de sua exposição aos riscos e traumas cirúrgicos, quanto para a viabilidade do sistema de saúde (53,78,79).

Com base nas informações supracitadas, e considerando a alta prevalência da doença, com a crescente necessidade de cirurgias, entende-se a importância de uma estimativa para o impacto orçamentário da viscosuplementação no tratamento da osteoartrite de joelho, no intuito de fornecer aos gestores do SUS uma ferramenta que possa auxiliar a tomada de decisão quanto à possível incorporação desta tecnologia.

## **4 – OBJETIVOS**

### **4.1 – Objetivo Geral**

- Estimar o impacto orçamentário da inserção da viscosuplementação no tratamento não cirúrgico da osteoartrite de joelho sob a perspectiva do SUS.

### **4.2 – Objetivo Específico**

- Analisar as possíveis fontes de incertezas inerentes ao tipo de estudo, que possam afetar os resultados.

## 5 - MÉTODO

Para a elaboração desta análise foram utilizadas estimativas epidemiológicas extraídas da literatura e complementadas por demanda aferida. Para seleção dos estudos foi realizada uma busca na base de dados *Medline* (via *Pubmed*) em julho/2017, a partir de uma estratégia elaborada conforme descrita no quadro 2, utilizando termos *MESH* com filtro apenas para revisão sistemática.

Quadro 2: Estratégia de Busca

```

systematic[sb] AND
(
  (viscosupplementation[mh] OR
  "Hyaluronic Acid/administration and dosage"[mh] OR
  "Hyaluronic Acid/adverse effects"[mh] OR
  "Hyaluronic Acid/therapeutic use"[mh] OR
  "Hyaluronic Acid/therapy"[mh]
  ) AND
  (knee osteoarthritis[mh] OR "knee joint" OR knee*[tiab]
  )
)

```

Fonte: Elaboração Própria

Foram selecionadas para o estudo as revisões sistemáticas que descreveram informações sobre pacientes com osteoartrite de joelho e excluídas aquelas cujas populações apresentaram perfis clínicos incompatíveis com a população do estudo.

A qualidade metodológica das evidências foi avaliada utilizando como ferramenta o *checklist* AMSTAR (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*) (80).

### 5.1 – Etapas do Estudo

O presente estudo se propôs elaborar uma análise de impacto orçamentário da inserção da viscosuplementação no tratamento não cirúrgico da osteoartrite de joelho na população brasileira, tendo como base de dados o Instituto Nacional de Traumatologia e

Ortopedia Jamil Haddad (INTO), instituição de referência na área e pertencente ao Ministério da Saúde.

### 5.1.1 – Projeção da População de Interesse

O cálculo da população de interesse foi obtido a partir dos dados de prevalência mundial da doença (3,8%), visto que, não foram encontrados dados brasileiros. Este percentual foi aplicado à população brasileira, com idade  $\geq 45$  anos, resultando na estimativa da população portadora da doença no país (9,13). Sobre este resultado foi aplicado o percentual de 5% para estimar a população que seguirá para o tratamento no período de 2017 a 2021. Este percentual foi estabelecido com base nas primeiras APAC (Autorização de Procedimento de Alto Custo) referente ao CID M17 – gonartrose, do Ministério da Saúde. A primeira APAC corresponde ao procedimento realizado pelo paciente pela primeira vez. Isso foi realizado com intuito de não capturar os procedimentos de repetição, evitando, portanto, que o mesmo procedimento fosse computado mais de uma vez.

Segundo Jevsevar (81) a prevalência de osteoartrite de joelho sintomática em pacientes com idade  $\geq 45$  anos foi descrita em torno de 13,5% em homens e 18,7% para mulheres. Para o cálculo da estimativa, por sexo, da população brasileira portadora da doença foi estabelecida a proporção entre os dois percentuais. Considerando que a relação entre homens e mulheres é de 1,39%, obtida pela razão ( $18,7/13,5 = 1,39\%$ ), obteve-se as seguintes fórmulas para o cálculo do percentual de homens e mulheres:

Prevalência em homens (X): (prevalência estimada da população brasileira = X + razão entre homens e mulheres), sendo assim: ( $3,8\% = X + 1,39\%$ ) = ( $3,8\% = 2,39X$ ) = ( $X = 1,59\%$ ),

Prevalência em mulheres (Y): ( $Y = \text{razão entre homens e mulheres} * \text{resultado do percentual população homens}$ ), sendo assim: ( $Y = 1,39\% * 1,59\%$ ) = ( $Y = 2,21\%$ ),

Portanto, para obtenção do percentual de homens e mulheres, aplica-se a regra de três simples em qualquer um dos resultados, obtendo os valores de 58,16% (mulheres) e 41,84% (homens).

### 5.1.2 – Horizonte Temporal da Análise

O horizonte temporal foi estabelecido para um período de 5 anos (2017-2021), levando em consideração a existência de relatos na literatura descrevendo a possibilidade de postergação da ATJ com o uso da tecnologia em análise. As estimativas destes impactos foram calculadas ano a ano.

### 5.1.3 - Cenários da Análise

Para construção dos cenários foram utilizadas informações provenientes de guias de práticas clínicas internacionais em virtude de não terem sido encontrados guias brasileiros. No entanto, encontra-se em fase de elaboração pelo Ministério da Saúde, uma diretriz para tratamento não cirúrgico da osteoartrite de joelho. De acordo com os protocolos internacionais, para o tratamento não cirúrgico, constituído pelas modalidades farmacológica e não farmacológica, denominado neste estudo como tratamento padrão, está recomendado o uso de analgésicos, AINEs, opióides e corticóide intra-articular. São utilizados também, como protetores gástricos, os inibidores da bomba de prótons (14,28).

Para a construção dos cenários foram estabelecidos pressupostos para os percentuais de uso desses medicamentos pela população que seguirá para o tratamento, de acordo com o perfil de utilização da instituição de referência, sendo o paracetamol (100%), ibuprofeno (100%), codeína (25%), omeprazol (50%) e ácido hialurônico exógeno (hilano) (25%).

A taxa de determinação da incorporação da viscosuplementação no mercado ou “*Market Share*” foi pressuposta com base no percentual dos pacientes que fazem uso da tecnologia na instituição referenciada no estudo, sendo estabelecido o *Market Share* de 25% ao ano, durante os cinco anos, para o uso desta tecnologia.

No caso da diacereína, medicamento também utilizado na instituição, apesar de também ainda não ser incorporada pelo SUS, foi estabelecido um pressuposto de que 75% da população que segue para o tratamento fará uso da tecnologia.

O custo farmacológico anual foi calculado utilizando esses percentuais, os respectivos preços e o número de crises ao ano. Foi proposto um esquema para o uso dos

medicamentos por um período de 15 dias, período considerado para cada crise, conforme mostra tabela 1.

Tabela 1 – Tratamento padrão farmacológico da osteoartrite de joelho

<b>Medicamentos</b>	<b>Período de Tratamento (15 dias)</b>
Analgésico (Paracetamol)	Intervalo de 6/6h
AINE (Ibuprofeno)	Intervalo de 8/8 h
Opióide (Codeína)	Intervalo 6/6 h
Protetor Gástrico (Omeprazol)	Dose única diária

Fonte: Elaboração própria

AINE – Anti-inflamatório não esteroidal

Para o cálculo do tratamento na modalidade não farmacológica foi estabelecido o pressuposto de que 100% dos pacientes que seguem para o tratamento farão uso desta modalidade, o que foi contabilizado em todos os cenários. E para cada paciente foram consideradas duas consultas médicas e duas de fisioterapia, por crise, com 10 sessões fisioterápicas cada.

Segundo Hoogeboom (82), a presença de dor e limitação funcional do paciente com osteoartrite de joelho e quadril não se altera no período de seis meses, e com base nesse estudo foram consideradas duas crises anuais para efeito de cálculo.

Os seguintes cenários foram propostos:

- Cenário de Referência – Tratamento padrão da osteoartrite de joelho recomendado pelos guias de práticas clínicas internacionais.
- Cenário 1 – Viscosuplementação (1 ampola) + Tratamento padrão. A construção deste cenário foi baseada no tratamento realizado na instituição de referência citada neste estudo.
- Cenário 2 – Viscosuplementação (2 ampolas) + Tratamento padrão. Este cenário foi construído com base em estudos que descrevem o efeito da viscosuplementação mantido

por um período de 26 semanas (seis meses). Desta forma, para o cálculo anual foram consideradas duas ampolas de ácido hialurônico.

- Cenário 3 – Diacereína + Tratamento padrão. Este cenário foi construído com base no perfil de utilização desta tecnologia pela instituição de referência, apesar deste medicamento não ser incorporado pelo SUS. O cálculo do medicamento foi feito na dose de 100 mg/dia, por seis meses, seguindo a descrição do estudo de Bartels (83), que não mostrou redução da dor em período superior.

A principal análise do estudo comparou o cenário de referência com o cenário 1. Os demais cenários foram propostos com o intuito de fazer uma análise comparativa entre eles e o cenário de referência (alternativas 1 e 2). E de forma complementar, também foram comparados os cenários 1 e 3 (alternativa 3).

Seguem abaixo as alternativas de comparação entre os diferentes cenários:

- Alternativa 1 - Cenário de Referência *versus* Cenário 2
- Alternativa 2 – Cenário de Referência *versus* Cenário 3
- Alternativa 3 – Cenário 1 *versus* Cenário 3

#### **5.1.4 – Custos**

Neste estudo foram estimados os custos diretos das modalidades terapêuticas envolvidas em cada cenário e processados por meio de planilha eletrônica construída no programa *Gnumeric* (84). A taxa de desconto ou ajustes inflacionários não foram contabilizados, uma vez que os valores presentes obtidos nas análises não recebem influências de descontos e não são reajustados pela inflação (25).

Os custos dos medicamentos, insumos e consultas foram obtidos a partir do Portal de Compras do Governo Federal (Comprasnet) (85) e do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (86), com uma regra criada para obtenção do valor médio dos produtos, sendo a prioridade da consulta os valores referentes às compras mais recentes feitas pelo INTO ou demais institutos pertencentes ao Ministério da Saúde, optando pelas compras feitas por hospitais federais ou universitários como

últimas alternativas. Os custos referentes a eventos adversos associados aos tratamentos não foram contabilizados, principalmente por se tratar de baixa incidência quanto à ocorrência desses eventos após utilização da tecnologia proposta, conforme citado pela literatura atrelada à experiência prática da instituição de referência utilizada neste estudo.

Há evidências que descrevem a estimativa de 20% dos pacientes com osteoartrite de joelho bilateral pela classificação de Ahlbäck e 25% pela classificação de Kellgren & Lawrence (87-89). Desta forma, considerando que em média 22,5% dos pacientes possuem osteoartrite de joelho bilateral, o custo unitário da ampola de ácido hialurônico e do procedimento (apêndice A) foram multiplicados por 1,225. O custo do procedimento, por sua vez, inclui tanto o conjunto de materiais para aplicação do medicamento quanto a consulta profissional.

Para os cálculos da utilização da diacereína (alternativas 2 e 3) foi considerado o valor de R\$ 3,25 para cada comprimido de 50 mg. O custo anual por paciente para o tratamento com a diacereína seria de R\$ 1.170,00 pelos seis meses consecutivos de uso do medicamento.

#### **5.1.5 – Perspectiva da Análise**

A análise estimou os custos sob a perspectiva do SUS como financiador dos serviços de saúde.

#### **5.1.6 – Aspectos Éticos e Legais**

O presente estudo foi submetido à Comissão Científica do INTO, sendo aprovado sem recomendação para submissão ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), conforme documento Anexo A.

### 5.1.7 – Análise de Sensibilidade

Diante dos diferentes graus de incertezas gerados por diversos parâmetros e pressupostos empregados em estudos econômicos foi realizada uma análise de sensibilidade, que permitiu visualizar a oscilação das variáveis e o efeito que pode ser observado no resultado final, com novas estimativas possíveis para o uso dos recursos disponíveis. Dessa forma, essas variações são feitas através de mudanças na composição dos cenários, dos fatores que influenciam o uso da nova intervenção, do tamanho da população de interesse e dos custos, sendo o mais próximo possível da situação real (25,90).

A análise de sensibilidade do estudo foi do tipo determinística, que estabelece os valores mínimos, médios e máximos dos parâmetros de forma a visualizar o impacto das variáveis no modelo (91). Foi atribuído o percentual de 25% de variação para os limites superior e inferior de cada variável utilizando o programa *Gnumeric* (84) e os gráficos das análises foram feitos no programa *Excel versão 2010*. As variáveis foram analisadas individualmente ao longo de cinco anos (2017-2021) de acordo com sua amplitude, que representa o resultado da diferença entre os valores máximos e mínimos de cada uma delas. Valores estes que correspondem ao impacto orçamentário incremental estimado de acordo com o percentual de variação de cada variável.

A prevalência brasileira de OAJ e o percentual de pacientes que seguem para o tratamento foram as variáveis incluídas em todas as análises, e acrescidas em cada uma delas pelas seguintes variáveis:

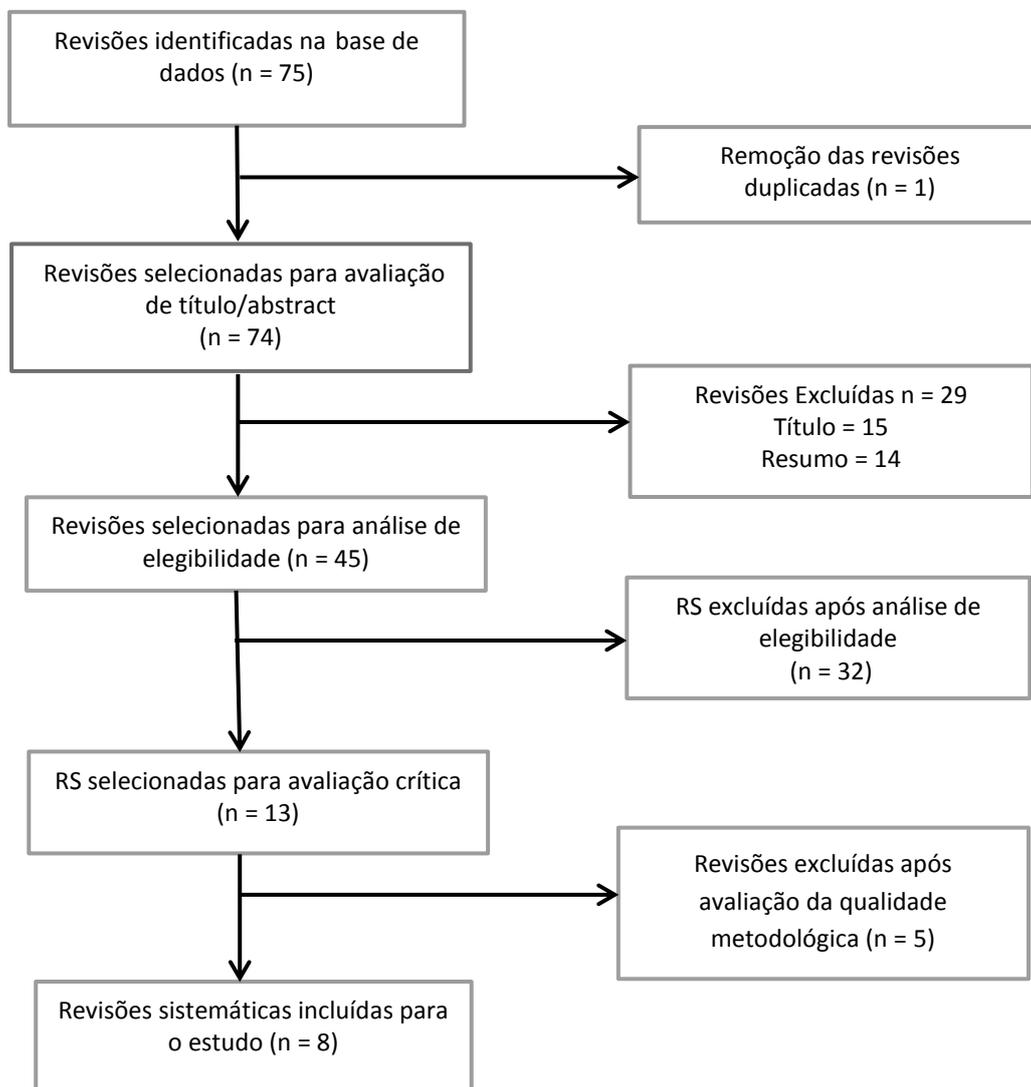
- Análise principal: percentual de pacientes que farão uso da viscosuplementação e o custo desta tecnologia (1 ampola);
- Análise da Alternativa 1: percentual de pacientes que farão uso da viscosuplementação e o custo desta tecnologia (2 ampolas);
- Análise da Alternativa 2: percentual de pacientes que farão uso da diacereína e o custo da diacereína;
- Análise da Alternativa 3: percentual dos pacientes que farão uso das duas tecnologias (viscosuplementação e diacereína) e o custo de cada uma delas.

## 6 – RESULTADOS

### 6.1 – Busca da Literatura:

A partir da busca elaborada para este estudo foram encontradas 75 revisões sistemáticas, restando 13 selecionadas para a leitura do texto completo após a remoção por duplicidade, títulos e resumos. Após avaliação da qualidade metodológica foram eleitas oito revisões que obtiveram pontuações  $\geq 6$ , utilizando como ferramenta o *checklist AMSTAR* (80), representando assim, 62% do total das revisões selecionadas para avaliação crítica. O fluxograma a seguir foi elaborado para demonstrar a extração dos dados das revisões sistemáticas selecionadas e descritas no apêndice A.

Figura 1 – Fluxograma das revisões sistemáticas encontradas na base de dados



Fonte: Elaboração Própria

## 6.2 – Parâmetros utilizados na análise:

Para o cálculo do impacto orçamentário da análise principal foram utilizadas as estimativas da população (tabela 2) e dos custos dos tratamentos (tabelas 3 e 4). Os custos do procedimento de viscosuplementação incluem a consulta médica e o conjunto de materiais necessários para aplicação do ácido hialurônico (apêndice B).

Tabela 2 – Estimativa de prevalência de OAJ na população brasileira

Prevalência	2017	2018	2019	2020	2021
Total População Brasileira ≥ 45 anos	61.563.226	63.254.119	64.983.467	66.762.810	68.587.410
Prevalência OAJ na População brasileira (3,8%)	2.339.403	2.403.657	2.469.372	2.536.987	2.606.322
Sexo Masculino	978.806	1.005.690	1.033.185	1.061.475	1.090.485
Sexo Feminino	1.360.597	1.397.967	1.436.187	1.475.512	1.515.837
Total de pacientes em tratamento (5%)	116.970	120.183	123.469	126.849	130.316

Fonte: (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, 2013)  
OAJ – Osteoartrite de Joelho

O custo anual do tratamento padrão por paciente, tanto da modalidade farmacológica quanto não farmacológica foi computado, levando em consideração os pressupostos de utilização de cada medicamento utilizado, conforme mostra tabela 3.

Tabela 3 – Custo (R\$) anual do tratamento padrão por paciente – Modalidade farmacológica e não farmacológica

Medicamentos	Custo (R\$) Unitário	Custo (R\$) Total Crise (15 dias)	Custo (R\$) Total Crise (Anual)	Pressuposto Anual de Utilização dos Medicamentos	Fonte
Paracetamol 500 (4xdia)	0,09	5,40	10,80	100%	Comprasnet INTO)
Ibuprofeno 400 (3xdia)	0,25	11,25	22,50	100%	Comprasnet (HUAP)
Omeprazol 20 (1xdia)	0,05	0,75	1,50	50%	Comprasnet (INC)
Codeína 30 (4xdia)	0,70	42,00	84,00	25%	Comprasnet (INTO)

Modalidade Não Farmacológica				
	Quantidade Anual	Custo (R\$) Unitário	Custo (R\$) Total	Fonte
Consulta Multidisciplinar	08	10,00	80,00	SIGTAP
Sessão Fisioterápica	20	6,35	127,00	SIGTAP

Fonte: Elaboração Própria / Atas de compras referentes aos anos de 2016 e 2017

TP – Tratamento Padrão / HUAP – Hospital Universitário Antônio Pedro

Mod. NF – Modalidade Não Farmacológica

\*Ajuste de bilateralidade da OAJ

A tabela 4 mostra o custo anual por paciente da ampola de ácido hialurônico de acordo com o ajuste de bilateralidade necessário, juntamente com o custo do procedimento para aplicação deste medicamento.

Tabela 4 – Custo (R\$) total da viscosuplementação por paciente (uma ampola)

	Custo (R\$) Unitário	Custo (R\$) Anual	Fonte
Ácido Hialurônico (ampola)	950,00	1.163,75*	Comprasnet (INTO)
Custo do Procedimento	9,64	11,81*	Comprasnet +SIGTAP
<b>Total</b>		<b>1.175,56*</b>	

Fonte: Elaboração Própria / Valores referentes ao ano de 2017.

\*Ajuste de bilateralidade da OAJ

A tabela 5 apresenta o custo anual do tratamento padrão e da inserção da viscosuplementação, de acordo com a prevalência populacional estimada.

Tabela 5 – Custo (R\$) anual do tratamento padrão da osteoartrite de joelho com a viscosuplementação (uma ampola)

Medicamentos	2017	2018	2019	2020	2021
Paracetamol	1.263.277,40	1.297.974,52	1.333.460,74	1.369.972,86	1.407.413,65
Ibuprofeno	2.631.827,91	2.704.113,59	2.778.043,21	2.854.110,13	2.932.111,78
Codeína	2.456.372,72	2.523.839,35	2.592.840,33	2.663.836,12	2.736.637,66
Omeprazol	87.727,60	90.137,12	92.601,44	95.137,00	97.737,06
Mod NF.	24.212.816,79	24.877.845,00	25.557.997,57	26.257.813,17	26.975.428,35
<b>Total (TP)</b>	<b>30.652.022,41</b>	<b>31.493.909,58</b>	<b>32.354.943,30</b>	<b>33.240.869,28</b>	<b>34.149.328,50</b>
Aplicação VISCO	34.376.322,09	35.320.500,72	36.286.152,26	37.279.720,53	38.298.559,88

<b>Total (TP+VISCO)</b>	<b>65.028.344,50</b>	<b>66.814.410,30</b>	<b>68.641.095,56</b>	<b>70.520.589,81</b>	<b>72.447.888,38</b>
-------------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Fonte: Elaboração Própria  
 TP – Tratamento Padrão  
 Mod. NF – Modalidade Não Farmacológica  
 VISCO - Viscosuplementação

### 6.3 – Impacto orçamentário:

Para a análise principal o impacto orçamentário foi estimado (tabela 6) em aproximadamente R\$ 343,5 milhões com um custo incremental de 181,5 milhões, ao longo dos cinco anos.

Tabela 6 – Impacto Orçamentário Incremental (R\$) – Análise Principal

	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total (5 anos)</b>
TP+Visco	65.028.344,50	66.814.410,30	68.641.095,56	70.520.589,81	72.447.888,38	343.452.328,54
TP	30.652.022,41	31.493.909,58	32.354.943,30	33.240.869,28	34.149.328,50	161.891.073,08
<b>IOI</b>	<b>34.376.322,09</b>	<b>35.320.500,72</b>	<b>36.286.152,26</b>	<b>37.279.720,53</b>	<b>38.298.559,88</b>	<b>181.561.255,46</b>

Fonte: Elaboração Própria  
 Visco – Viscosuplementação  
 TP – Tratamento Padrão  
 IOI – Impacto Orçamentário Incremental

Os resultados dos impactos orçamentários das alternativas 1, 2 e 3 estão descritos na tabela 7, demonstrando o gasto incremental de cada uma delas ao final do horizonte temporal de cinco anos (2017-2021). A inserção da diacereína no tratamento padrão da OAJ (alternativa 2) mostrou que esta gerou o impacto orçamentário incremental mais elevado dentre as alternativas comparadas, que foi estimado em torno de R\$ 542 milhões no decorrer do período analisado. No entanto, na alternativa 3, ao comparar as duas tecnologias, viscosuplementação com uma ampola de ácido hialurônico (cenário 1) e diacereína (cenário 3), o custo incremental foi de aproximadamente R\$ 360,5 milhões com o uso da diacereína. Comparando, portanto, a diacereína e a viscosuplementação com duas

ampolas de ácido hialurônico, ambas associadas ao tratamento padrão, observa-se no impacto orçamentário incremental uma diferença de aproximadamente R\$ 179 milhões com o uso da diacereína.

Tabela 7 – Impacto orçamentário (R\$) das alternativas 1, 2 e 3

Alternativas	Ano	TP + Visco (2 amp.)	TP	IOI
	2017	99.404.666,58	30.652.022,41	68.752.644,17
	2018	102.134.911,01	31.493.909,58	70.641.001,43
<b>Alternativa 1</b>	2019	104.927.247,81	32.354.943,30	72.572.304,51
	2020	107.800.310,34	33.240.869,28	74.559.441,06
	2021	110.746.448,26	34.149.328,50	76.597.119,76
<b>Total (R\$) em 5 anos</b>		<b>525.013.584,00</b>	<b>161.891.073,08</b>	<b>363.122.510,93</b>
	Ano	TP + Diacereína	TP	IOI
	2017	133.293.310,96	30.652.022,41	102.641.288,55
	2018	136.954.339,48	31.493.909,58	105.460.429,90
<b>Alternativa 2</b>	2019	140.698.628,66	32.354.943,30	108.343.685,36
	2020	144.551.164,26	33.240.869,28	111.310.294,97
	2021	148.501.687,82	34.149.328,50	114.352.359,32
<b>Total (R\$) em 5 anos</b>		<b>703.999.131,18</b>	<b>161.891.073,08</b>	<b>542.108.058,10</b>
	Ano	TP + Diacereína	TP + Visco (1 amp.)	IOI
	2017	133.293.310,96	65.028.344,50	68.264.966,46
	2018	136.954.339,48	66.814.410,30	70.139.929,18
<b>Alternativa 3</b>	2019	140.698.628,66	68.641.095,56	72.057.533,10
	2020	144.551.164,26	70.520.589,81	74.030.574,45
	2021	148.501.687,82	72.447.888,38	76.053.799,44
<b>Total (R\$) em 5 anos</b>		<b>703.999.131,18</b>	<b>343.452.328,54</b>	<b>360.546.802,64</b>

Fonte: Elaboração Própria

TP – Tratamento padrão

Visco – Viscosuplementação

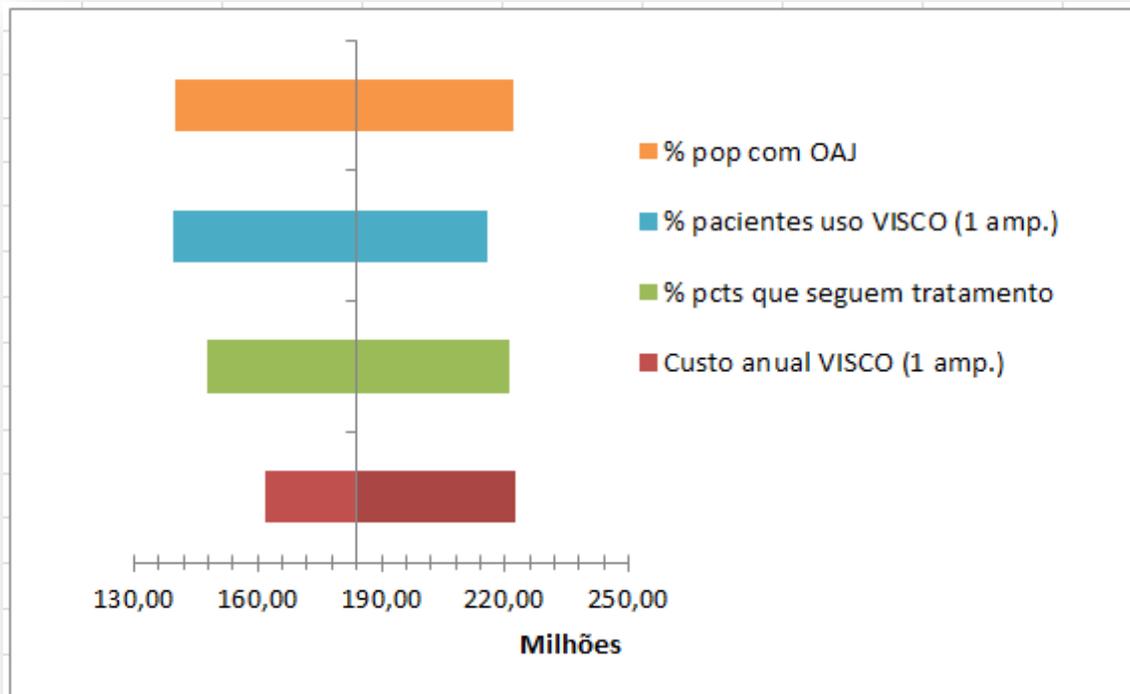
IOI – Impacto Orçamentário Incremental

#### 6.4 - Análise de Sensibilidade

A análise de sensibilidade determinística foi realizada para a análise principal e para cada uma das alternativas propostas e seus respectivos impactos orçamentários incrementais mínimos, médios e máximos, ao longo de 5 anos do horizonte temporal (2017-2021), estão apresentados nos Apêndices C a F.

No gráfico 1, a variável que apresentou maior sensibilidade, isto é, a que mais interferirá no custo incremental ao longo dos cinco anos do horizonte temporal foi o percentual de população com OAJ, apresentando valor incremental máximo em torno de R\$ 222 milhões, seguido pelo percentual de pacientes que farão uso da viscosuplementação. O custo desta tecnologia, por sua vez, foi a variável que menos impactou no resultado final da análise principal deste estudo.

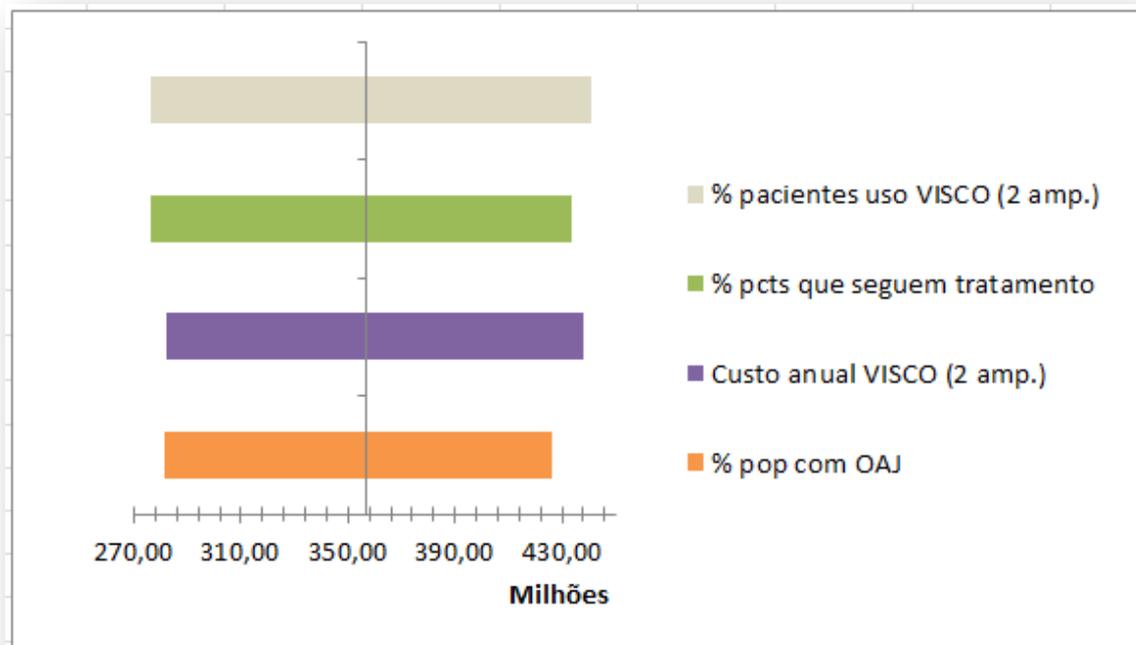
Gráfico 1: Análise de Sensibilidade (R\$) – Análise Principal



Fonte: Elaboração Própria

Já na análise da alternativa 1 (gráfico 2) observou-se que o percentual de pacientes que farão uso da viscosuplementação foi a variável mais impactante para o tratamento, cujo valor incremental máximo foi de, aproximadamente, R\$ 441 milhões.

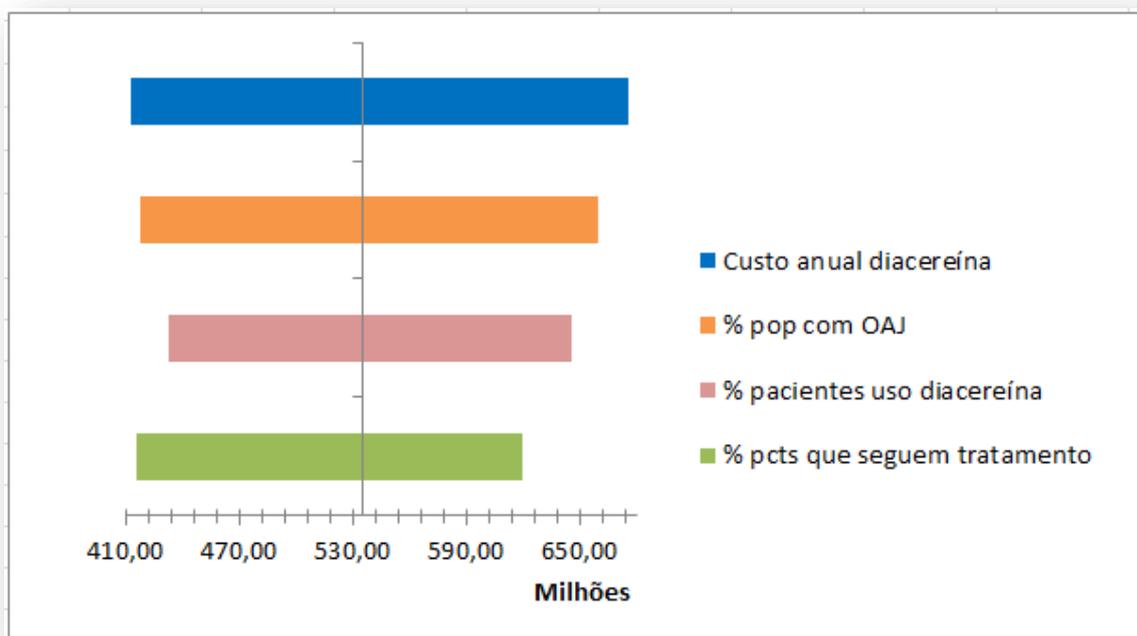
Gráfico 2: Análise de Sensibilidade (R\$) – Alternativa 1



Fonte: Elaboração Própria

Ao analisar a alternativa 2 (gráfico 3), identificou-se que o custo da diacereína foi a variável de maior impacto no resultado final no período de cinco anos, com um valor incremental máximo em torno de R\$ 676 milhões.

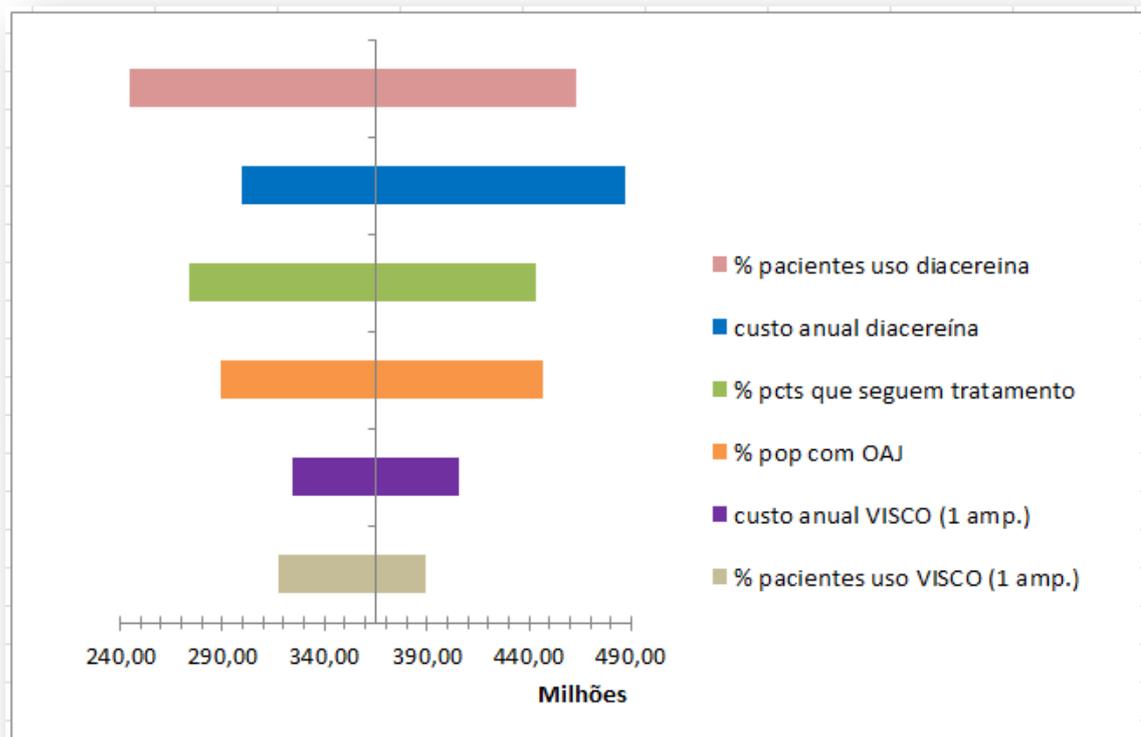
Gráfico 3: Análise de Sensibilidade (R\$) – Alternativa 2



Fonte: Elaboração Própria

O gráfico 4 que corresponde à análise de sensibilidade gerada pela alternativa 3, identificou que o percentual de pacientes que farão uso da diacereína seguido pelo custo deste medicamento foram as variáveis que mais afetaram o impacto orçamentário incremental do tratamento, ou seja, são as variáveis que mais interferirão no orçamento final no decorrer dos cinco anos, independente do seu percentual de variação. Em contrapartida, o custo anual da viscosuplementação e o percentual de pacientes que farão uso desta tecnologia foram as variáveis que menos impactaram neste resultado, sendo menos sensíveis à variabilidade. Esta análise comparativa retrata, portanto, que qualquer alteração feita tanto no percentual de pacientes que farão uso da diacereína, quanto no custo deste medicamento, interferirá de forma importante no resultado final a pagar.

Gráfico 4: Análise de Sensibilidade (R\$) – Alternativa 3



Fonte: Elaboração Própria

## 7 – DISCUSSÃO

A alta prevalência da osteoartrite de joelho decorrente do envelhecimento populacional causado pelo aumento da expectativa de vida tem gerado gastos com a utilização de recursos, principalmente com o tratamento cirúrgico, com importante impacto econômico no sistema de saúde (23).

Segundo a literatura, o ácido hialurônico intra-articular proporciona alívio da dor e melhora da função, promovendo melhoras dos sintomas, com a possibilidade de postergar o procedimento cirúrgico, destacando ainda, o seu uso para o tratamento da doença como redutor do tempo de afastamento dos pacientes de suas funções laborais, o que também repercute na redução de custos sociais refletidos por um menor tempo ocioso (30,61-64,92,93).

Vale lembrar que este estudo não abordou custos com o procedimento cirúrgico de ATJ para que fosse possível comparar com o tratamento não cirúrgico associado à viscosuplementação. Entretanto, há evidência a partir de uma análise de custo efetividade, de uma estimativa de gastos com próteses de joelho no Reino Unido, em torno de 11 bilhões em 2017 (74). Esses dados reforçam a importância do benefício proporcionado pelo uso da viscosuplementação, onde há a possibilidade de adiamento do procedimento cirúrgico primário, e, conseqüentemente, da revisão de ATJ, ao proporcionar atraso na progressão da doença, impactando assim, de forma positiva nos gastos do sistema.

O resultado do impacto orçamentário da análise principal deste estudo mostrou que associar o ácido hialurônico intra-articular (1 ampola anual) ao tratamento padrão da osteoartrite de joelho, sob a perspectiva do SUS, pode gerar um custo incremental em torno de R\$ 181,5 milhões ao longo de cinco anos.

Com base em estudos que apontam um melhor efeito da viscosuplementação por um período de seis meses (61,63,64,92,93), foi então estimado o impacto no orçamento em torno de R\$ 525 milhões no decorrer de cinco anos, pela indicação de duas ampolas anuais de ácido hialurônico, com um custo incremental de R\$ 363 milhões em relação ao cenário de referência. Isso, portanto, implica dizer que haverá uma repercussão financeira com aumento de 52,8% em relação ao que seria gasto com o uso de uma ampola anual do mesmo medicamento.

Entretanto, analisando a inclusão do uso da diacereína no tratamento da OAJ, observa-se um aumento no orçamento de, aproximadamente 34,1% com relação ao impacto orçamentário gerado pelo uso de duas ampolas anuais de ácido hialurônico e de 104,9% em comparação ao uso de uma ampola anual, gerando um valor incremental de aproximadamente R\$ 360,5 milhões.

O uso da diacereína também foi analisado, por ser este um condroprotetor oral utilizado pela instituição de referência, sendo, portanto, obtida uma estimativa de impacto orçamentário de, aproximadamente, R\$ 542 milhões ao longo de cinco anos em relação ao tratamento padrão. Nota-se, portanto, que a diacereína é economicamente menos vantajosa quando comparada à viscosuplementação, apresentando maior impacto orçamentário entre as alternativas que analisaram os cenários com este medicamento. Inclusive nas estimativas geradas pela análise de sensibilidade, que mostrou o custo e o percentual de pacientes que farão uso da diacereína, como as variáveis que mais impactarão no orçamento ao longo de cinco anos.

Por ser este um medicamento via oral e de fácil administração, o que possibilita um maior conforto ao paciente, sua ação sistêmica permite ainda, que outras articulações possivelmente prejudicadas pela doença possam ser beneficiadas. Entretanto, vale destacar que, o longo tempo de uso do medicamento pode levar a uma possível interrupção no tratamento causada por esquecimentos por parte do paciente após melhora inicial dos sintomas.

Por outro lado, o ácido hialurônico intra-articular (hilano) é administrado pelo profissional de saúde, em dose única, o que também oferece conforto ao paciente, principalmente na possibilidade de reduzir o número de deslocamentos do mesmo para receber o medicamento, fato este que poderá impactar na redução de custos, otimizando o fluxo do processo como um todo.

Os gráficos 1, 2 e 3 demonstram que as variáveis possuem sensibilidades parecidas, visualizado pela proximidade de suas amplitudes. Já no gráfico 4, o percentual de pacientes que farão uso da diacereína e seu custo anual lideram como variáveis de maior sensibilidade, fato esse que ocorre em virtude do custo elevado deste condroprotetor. Significa dizer que a alteração em seu valor impacta de forma importante o orçamento final do tratamento, seguido pela variável percentual de pacientes que seguem para o tratamento e percentual

de população com a doença, que também são variáveis que influenciarão diretamente no percentual de pacientes que farão uso da diacereína.

Essas estimativas fornecem ao gestor apoio à tomada de decisão quanto à incorporação ou não da tecnologia, assegurando a viabilidade do sistema e a elaboração da previsão orçamentária, garantindo uma gestão mais eficiente de acordo com a disponibilidade de recursos financeiros a serem dispensados, auxiliando, inclusive, na programação de intervenções necessárias e eficientes com relação ao tratamento adequado a ser oferecido aos pacientes face à nova tecnologia que está sendo avaliada.

## 8 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante ressaltar que o número de cirurgias de ATJ a serem realizadas pode ser elevado de forma exponencial, se acompanhado pela atual expectativa de vida e envelhecimento populacional, repercutindo em crescentes custos para o sistema de saúde.

O objetivo geral do estudo foi estimar o impacto orçamentário da inserção da viscosuplementação no tratamento não cirúrgico da osteoartrite de joelho sob a perspectiva do SUS, cujo resultado foi de aproximadamente R\$ 343,5 milhões, com impacto orçamentário incremental de R\$ 181,5 milhões, no decorrer do horizonte temporal de 5 anos, com o uso da tecnologia.

Dessa forma, as estimativas dos recursos necessários para o tratamento não cirúrgico da osteoartrite de joelho, juntamente com as possíveis fontes de incertezas inerentes ao tipo de estudo que possam afetar os resultados, pretendem auxiliar o gestor na melhor utilização desses recursos financeiros e, conseqüente tomada de decisão quanto à incorporação da viscosuplementação.

A primeira limitação do estudo prende-se ao cálculo da população utilizada para os cálculos do modelo, sendo aplicada a prevalência mundial de osteoartrite de joelho na população brasileira em virtude de não terem sido encontrados dados brasileiros. Sendo aplicado ainda, o percentual de 5%, o qual foi estimado de acordo com os dados das primeiras APAC referente ao CID M-17 – Gonartrose, do ano de 2016.

A segunda limitação do estudo corresponde ao custo da tecnologia em análise, cuja informação foi retirada do portal de compras do governo federal (Comprasnet), cuja descrição foi HILANO, COMPOSIÇÃO HILANO GF-20, CONCENTRAÇÃO 8, FORMA FARMACEUTICA SOLUÇÃO INJETÁVEL, CARACTERÍSTICA ADICIONAL SERINGA PRÉ-ENCHIDA C/ 6ML. É válido mencionar que este medicamento é adquirido por outras instituições com preços variados, porém, optou-se por considerar o preço adquirido pela instituição de referência deste estudo, com período de vigência entre 2016 e 2017.

Entende-se que a possível redução de custos com os procedimentos cirúrgicos, em consequência da viscosuplementação, associada aos benefícios proporcionados ao paciente, merecem uma melhor avaliação por meio de análises econômicas futuras. Portanto, sugere-se a elaboração de uma análise de custo-efetividade que compare o

tratamento cirúrgico da osteoartrite de joelho com a viscosuplementação associada ao tratamento padrão. Propõe-se ainda, a construção de estudos epidemiológicos da prevalência brasileira da osteoartrite de joelho.

## 9 – REFERÊNCIAS

- 1 - Cunningham LS, Kelsey JL. Epidemiology of musculoskeletal impairments and associated disability. *Am J Public Health*. 1984 Jun;74(6):574-9.
- 2 - Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Devo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan; 58(1):26-35.
- 3 - José FF. Osteoartrite Fisiopatologia e tratamento medicamentoso. *JBM*. São Paulo, v. 101, n.2, p.47-52, 2013.
- 4 - Bijlsma JW, Knarh K. Strategies for the prevention and management of osteoarthritis of the hip and knee. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*. V.21, p59-76, 2007.
- 5 - Projeto Diretrizes AMB e CFM. Sociedade Brasileira de Reumatologia. osteoartrite (Artrose): Tratamento. p1-8, 2003 [acesso em: agosto 2015] Disponível em: [http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto\\_diretrizes/077.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/077.pdf).
- 6 - Silva NA, Montandon ACOS, Cabral M. Viscosuplementação. Doenças osteoarticulares degenerativas periféricas. *Einstein*. 2008; 6 (Supl 1): S21-S8.
- 7 - Gigante A, Callegari L. The role of intra-articular hyaluronan (Sinovial) in the treatment of osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2011 Apr;31(4):427-44. Epub 2010 Nov 28.
- 8 - Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15; 380(9859): 2163-96.
- 9 - Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1323-30. Epub 2014 Feb 19.
- 10 - Dillon CF, Rasch EK, Gu Q, Hirsch R. Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-94. *J Rheumatol*. 2006 Nov;33(11):2271-9. Epub 2006 Oct 1.
- 11 - Plotnikoff R, Karunamuni N, Lytvyak E, Penfold C, Schopflocher D, Imayama I, et al. Osteoarthritis prevalence and modifiable factors: a population study. *BMC Public Health*. 2015 Nov 30;15:1195.
- 12 - Muraki S, Tanaka S, Yoshimura N. Epidemiology of knee osteoarthritis. *Osteoartrite Sports Medicine*. 2013. Nov 26;1(3):21.
- 13 – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2013. [homepage na internet]. Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 2000-2060. Diretoria de

Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Gerência de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica. [Acesso em fevereiro/2017]. Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao\\_da\\_populacao/2013/default\\_tab.sh tm](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default_tab.sh tm)

14 - National Institute for Health and Care Excellence NICE. National Clinical Guideline Centre. Guideline development group/ Clinical guideline CG177. Osteoarthritis - Care and management in adults; 2008 update 2014 [acesso em: Agosto 2015] Disponível em URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177>.

15 - Cameron KL, Hsiao MS, Owens BD, Burks R, Svoboda SJ. Incidence of physician-diagnosed osteoarthritis among active duty United States military service members. *Arthritis Rheum.* Oct 2011;63(10):2974-2982.

16 - Haris M, Singh A, Reddy S, Bagga P, Kneeland JB, Tjoumakaris FP, et al. Characterization of viscosupplementation formulations using chemical exchange saturation transfer (ViscoCEST). *J Transl Med.* 2016 Apr 12;14:92.

17 - Reid MC. Viscosupplementation for osteoarthritis: a primer for primary care physicians. *Adv Ther.* 2013 Nov; 30(11): 967-86. Epub 2013.

18 - Conduah AH, Baker CL, Baker CL. Managing joint pain in osteoarthritis: safety and efficacy of hylan G-F 20. *J Pain Res.* 2009 Jul 6; 2:87-98.

19 - Waddell DD, Bricker DC. Total knee replacement delayed with Hylan G-F 20 use in patients with grade IV osteoarthritis. *J Manag Care Pharm.* 2007. Mar;13(2):113-121.

20 - Kremers HM, Larson DR, Crowson CS, Kremers WK, Washington RE, Steiner CA et al. Prevalence of total hip and knee replacement in the United States. *J Bone Joint Surg Am.* 2015; Vol 97, n17: 1386-97.

21 - Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89 (4): 780-785.

22 - Burns AW, Bourne RB, Chesworth BM, MacDonald SJ, Rorabeck CH. Cost effectiveness of revision total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2006 May;446:29-33.

23 - Turajane T, Labpiboonpong V, Maungsiri S. Cost analysis of intra-articular sodium hyaluronate treatment in knee osteoarthritis patients who failed conservative treatment. *J Med Assoc Thai.* 2007 Sep;90(9):1839-44.

24 - Strand V, Conaghan PG, Lohmander LS, Koutsoukos AD, Hurley FL, Bird H et al. An integrated analysis of five double-blind, randomized controlled trials evaluating the safety and efficacy of a hyaluronan product for intra-articular injection in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006 Sep;14(9):859-66. Epub 2006 Apr 19.

- 25 – Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Metodológicas: análise de impacto orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- 26 - Mauskopf, J.A. et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices-budget impact analysis. *Value Health*, [Lawrenceville], v. 10, i. 5, p. 336-347, Oct. 2007.
- 27 - Pelletier JM. Pathophysiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 1999, p.374–376. 1063–4584/98/080374.
- 28 - Department of Defense (US). Department of Veterans Affairs VA/DoD (US). Clinical Practice Guideline. The Non-Surgical Management of Hip & Knee Osteoarthritis. VA/DoD Evidence Based Practice. Washington, DC; 2014
- 29 - Rezende MU, Campos GC, Pailo AF. Current concepts in osteoarthritis. *Acta Ortop Bras*. 2013 Mar-Apr; 21(2): 120–122.
- 30 - Altman RD. Early management of osteoarthritis. *Am J Manag Care*. 2010 Mar;16 Suppl Management: S41-7.
- 31 - Wernecke C, Braun HJ, Dragoo JL. The Effect of Intra-articular Corticosteroids on Articular Cartilage: a systematic review. Investigation performed at Stanford University, Redwood City, California, USA. *The Orthopaedic Journal of Sports*, 2015. Medicine, 3(5), 2325967115581163
- 32 – Lippiello, L. et al. In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulfate. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, v. 381, p. 229-240, 2000
- 33 - Brahmachari B, Chatterjee S, Ghosh A. Efficacy and safety of diacerein in early knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Rheumatol*. 2009 Oct;28(10):1193-8. Epub 2009 Jul 15.
- 34 – Pavelka K, Tomás Trc, Karel Karpas, Petr Vitek, Sedlácková M., Vlasakova V. et al. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period. *Osteoarthritis Clinical Studies. Arthritis & Rheumatology*, vol. 56, 2007.
- 35 - Pavelka K, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, Leeb BF, Maheu E et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCEO. *Drugs Aging*. 2016 Feb;33(2):75-85.
- 36 – Rezende MU, Campos GC. Viscosuplementação. *Rev Bras Ortop*. 2012;47(2):160-4.
- 37 - Rezende MU, Gobbi RG. Tratamento medicamentoso da osteoartrose do joelho. *Rev. Bras. Ortop*. 2009; 44 (1):14-9.

- 38 – Gossec L, Dougados M. Intra-articular treatments in osteoarthritis: from the symptomatic to the structure modifying. *Ann Rheum Dis.* 2004 May;63(5):478-82.
- 39 - Waddell D, Rein A, Panarites C, Coleman PM, Weiss C. Cost implications of introducing an alternative treatment for patients with osteoarthritis of the knee in a managed care setting. *Am J Manag Care.* 2001 Oct;7(10):981-91.
- 40 – Marshall KW. Intra-articular hyaluronan therapy. *Curr Opin Rheumatol.* 2000 Sept: 12(5):468-74.
- 41 - Axe JM, Mackler LS, Axe MJ. The Role of Viscosupplementation. *Sports Medicine & Arthroscopy Review: March 2013 - Volume 21 - Issue 1 - p 18–22.*
- 42 – BRASIL. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Hilano G-F 20 para o tratamento da osteoartrite de joelho. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. 2014.
- 43 - Ammar TY, Pereira TAPP, Mistura SLL, Kuhn A, Saggin JI, Júnior OVL. Viscosuplementação no tratamento da osteoartrose de joelho: uma revisão da literatura. *Elsevier, Rev. Bras. Ortop,* 2015; 50(5): 489-494.
- 44 – Miller LE, Block JE. US-Approved Intra-Articular Hyaluronic Acid Injections are Safe and Effective in Patients with Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Saline-Controlled Trials. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet. Disord.* 2013; 57–63.
- 45 – Milas M, Rinaudo M, Roure I, Al-Assaf S, Phillips GO, Williams PA. Comparative rheological behavior of hyaluronan from bacterial and animal sources with cross-linked hyaluronan (hylan) in aqueous solution. *Biopolymers.* 2001 Oct 5;59(4):191-204.
- 46 - Frenkel S, DiCesare PE. Efficacy of chondroprotective agents. Department of Orthopaedic Surgery and Musculoskeletal Research Center, NYU-Hospital for Joint Diseases, New York, USA. 2002; 1041-9918.
- 47 - Larsen NE, Dursema HD, Pollak CT, Skrabut EM. Clearance kinetics of a hylan-based viscosupplement after intra-articular and intravenous administration in animal models. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2012 Fev;100(2): 457-62. Epub 2011 Nov 21.
- 48 - Hyalgan (sodium hyaluronate) [prescribing information]. Fidia Farmaceutici S.p.A.; 2011. (Bibliografia do Hyalgan)
- 49 - Parsippany NJ. Hyalgan (sodium hyaluronate). Data on file, Fidia Farmaceutici S.p.A., P950027., Sept. 26, 2011.
- 50 - Supartz FX Sodium hyaluronate. Disponível em <<http://www.euflexxa.com/>> Acesso em 28 de fev. 2017.

51 - Euflexxa 1% Sodium Hyaluronate. Disponível em <[www.supartzfx.com/](http://www.supartzfx.com/)> Acesso em 28 de fev. 2017.

52 - Karlsson J, Sjögren LS, Lohmander LS. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Nov;41(11):1240-8.

53 - Waddell DD. Viscosupplementation with hyaluronans for osteoarthritis of the knee: clinical efficacy and economic implications. *Drugs Aging*. 2007; 24 (8): 629-42.

54 – Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, Van Dijk N, Luyten FP, Scott DL et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan; 69 (1): 113-9.

55 - Adams ME, Atkinson MH, Lussier AJ, Schulz JI, Siminovitch KA, Wade JP, et al. The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicenter trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. *Osteoarthritis Cartilage*. 1995 Dec;3(4):213-25.

56 Wang CT, Lin J, Chang CJ, Lin YT, Hou SM. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am*. 2004 Mar;86-A(3):538-45.

57 - Sarabia FN, Coronel P, Collantes E, Navarro JF, Rodriguez AF, Naranjo M et al. A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov 1; 70(11): 1957–1962. Published online 2011 Aug 17.

58 – He WW, Kuang MJ, Zhao J, Sun L, Lu B, Wang Y, Ma JX, Ma XL. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2017 Mar;39:95-103. Epub 2017 Jan 2017.

59 - Adams ME, Atkinson MH, Lussier AJ, Schulz JI, Siminovitch KA, Wade JP, et al. The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicenter trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. *Osteoarthritis Cartilage*. 1995 Dec;3(4):213-25.

60 – Ozturk C, Atanaz F, Hepguler S, Argin M, Arkun R. The safety and efficacy of intraarticular hyaluronan with/without corticosteroid in knee osteoarthritis: 1-year, single-blind, randomized study. *Rheumatol Int* (2006) 26:314–319.

61 - Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a

systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2009. 61(12):1704-11. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19950318>.

62 – Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intraarticular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011. Jun 19 (6): 611-9. Epub 2011 Apr 9.

63 - Bellamy N, Bourne R, Campbell J, Wells G, Robinson V., Gee T. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006.

64 - Campbell KA, Erickson BJ, Saltzman BM, Mascarenhas R, Bach BRJ, Cole BJ, et al. Is Local Viscosupplementation Injection Clinically Superior Other Therapies in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. *Arthroscopy*, 2015 Oct; 31 (10): 2036-45. e14. Epub 2015 May 19.

65 - Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. 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.

66 - Waddell DD. The tolerability of viscosupplementation: low incidence and clinical management of local adverse events. *Curr Med Res Opin*. 2003; 19(7):575-80.

67 - Murat Aydın, Murat Arıkan, Güray Toğral, Onur Varış, Güle Aydın. Viscosupplementation of the knee: Three cases of acute Pseudoseptic Arthritis with painful and irritating complications and a literature review. *Eur J Rheumatol*. 2017 Mar; 4(1): 59–62. Published online 2017 Mar 1.

68 - Raman R, Dutta A, Day N, Sharma HK, Shaw CJ, Johnson GV. Efficacy of Hylan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee -- a prospective randomized clinical trial. *Knee*. 2008 Aug;15(4):318-24. Epub 2008 Apr 21.

69 - Waddell DD, Joseph B. Delayed Total Knee Replacement with Hylan G-F 20. *J Knee Surg*. 2016 Feb;29(2):159-68. Epub 2014 Oct 28.

70 - Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nüesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012 Aug 7;157(3):180-91.

71 - Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Müllner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2005 Apr 12;172(8):1039-43.

72 - Evanich JD, Evanich CJ, Wright MB, Rydlewicz JA. Efficacy of intraarticular hyaluronic acid injections in knee osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 2001 Sep;(390):173-81.

73 – Drummond MF; Sculpher MJ; Clarton K; Stoddart GL; Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 4 ed. Oxford University. United Kingdom, 2015.

74 – Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. *Avaliação Econômica em Saúde: Desafios para gestão no Sistema Único de Saúde (SUS)*. Série A. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

75 - Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Caro JJ, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force Value Health. 2014 Jan-Feb; 17(1):5-14. Epub 2013 Dec 13.

76 - Luna LC. *Avaliação crítica das diretrizes metodológicas de análise de impacto orçamentário – Manual para o sistema de saúde do Brasil – 2012-2016*. 41f. Dissertação (Mestrado em Avaliação de Tecnologias em Saúde) – Instituto Nacional de Cardiologia – RJ, 2016.

77 - Caetano R, Silva RMD, Pedro ÉM, Oliveira IAG, Biz AN1, Santana P. Incorporation of new medicines by the National Commission for Incorporation of Technologies, 2012 to June 2016. *Cien Saude Colet*. 2017 Aug;22(8):2513-2525.

78 - Pennington M, Grieve R, Black N, van der Meulen JH. Cost-Effectiveness of Five Commonly Used Prosthesis Brands for Total Knee Replacement in the UK: A Study Using the NJR Dataset. *PLoS One*. 2016 Mar 4;11(3): e0150074. eCollection 2016.

79 - Mazières B, Bard H, Ligier M, Bru I, d’Orsay GG, Le Pen C. Medicoeconomic evaluation of hyaluronic acid for knee osteoarthritis in everyday practice: the MESSAGE study. *Joint Bone Spine*, 2007 Oct: 74(5): 453-60. Epub 2007 Aug 9.

80 - AMSTAR (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*). *Checklist Amstar*. Disponível em: <https://amstar.ca/> Acesso em: 30/06/2017

81 - Jevsevar D, Donnely P, Brown GA, Cummins DS. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the knee: A Systematic Review of the Evidence. *J Bone Joint Surg Am*. 2015 Dec 16;97(24):2047-60.

82 – Hoogeboom TJ, Van Den Ende CHM, Van Der Sluis G, Elings J, Dronkers JJ, Aiken AB, et al. The impact of waiting for total joint replacement or pain and functional status: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009. Nov: 17(11): 1420-7. Epub 2009 May 20.

83 – Bartels EM, Bliddal H, Schondorff PK, Altman RD, Zhang W, Christensen R. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010. Mar; 18(3):289-96. Epub 2009. Oct 14.

84 – Gnumeric free, fast, accurate - pick any three (version 3). Disponível em [www.gnumeric.org](http://www.gnumeric.org) Acesso em: 15 set. 2017.

85 – Portal de Compras do Governo Federal (Comprasnet). Governo Federal. Disponível em: <https://www.comprasgovernamentais.gov.br/> Acesso em: Ago/2017.

86 – BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento de Tabelas de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Acesso em: Ago/2017.

87 - Petersson IF, Boegård T, Saxne T, Silman AJ, Svensson B. Radiographic osteoarthritis of the knee classified by the Ahlback and Kellgren & Lawrence systems for the tibiofemoral joint in people aged 35-54 years with chronic knee pain. *Ann Rheum Dis*. 1997 Aug; 56 (8): 493-6.

88 – Kellgren Jh, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957 Dec;16(4):494-502.

89 – Kohn MD, Sasson AA, Fernando ND. Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis. *Clin Orthop. Relat Res*. 2016 Aug; 474 (8): 1886-93. Epub 2016 Feb 12.

90 - Kristensen FB; Sigmund H. [ed.]. Health Technology Assessment Handbook. Danish Center for Health Technology Assessment, National Board of Health, Copenhagen, 2007.

91 – Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

92 – Bannuru RR, Vaybrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*, 2014. Apr: 43(5):593-9. Epub 2013 Oct 14.

93 – Zhao H, Liu H, Liang X, Li Y, Wang J, Liu C. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2016 Oct;30(5):387-396.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A – Extração de Dados das Revisões Sistemáticas (Págs: 55 e 56)

Autor/Ano	Nº Part.	Nº Estudo	Intervenção	Resultados / Conclusão
Bannuru RR et al (2009)	606	07	Hyalgan e acetato de metilprednisolona (4)	Semana 02: ES: -0,39; IC 95% (-0,65, -0,12) favorecendo corticosteroides.
			Hyalgan e hexacetonida de triancinolona (1)	Semana 04: ES: -0,01; IC 95% (-0,23, 0,21) favorecendo igual eficácia.
			Orthovisc e acetato de metilprednisolona (1)	Semana 08: ES: 0,22; IC 95% (-0,05, 0,49) favorecendo AH.
			Synvisc com hexacetonida de triancinolona (1)	Semana 12: ES: 0,35; IC 95% (0,03, 0,66) favorecendo AH. Semana 26: ES: 0,39; IC 95% (0,18, 0,59) favorecendo AH.
Bannuru RR et al (2011)	7.545	54	Ácido hialurônico IA e placebo.	Semana 04: ES: 0,31; IC 95% (0,17, 0,45), favorecendo AH, I <sup>2</sup> : 75% Semana 08: ES: 0,46 (0,28, 0,65), alcançando o pico, favorecendo AH. I <sup>2</sup> : 75% Semana 24: ES: 0,21 (0,10, 0,31), efeito residual detectável. I <sup>2</sup> : 33%
Bannuru RR et al (2013)	712	05	Synvisc (1); Synvisc e diclofenaco retard (1)  AINES usuais (1)  Hyalgan com naproxeno (1)  Suplasyn com diclofenaco (1)	(n = 357) AH e (n = 355) AINE Sem diferença estatística entre os grupos de 4 a 12 semanas para dor (ES: -0,07 IC 95%, -0,24 a 0,10), para função (ES: -0,08 IC 95%: -0,39 a 0,23) e para rigidez (ES: 0,03 IC 95%: -0,27 a 0,34), sugerindo eficácia em ambos os tratamentos. Perfil de segurança favorável ao AH comparado ao AINE
Arrich J et al (2005)	1.635	22	Ácido hialurônico IA e placebo;	De acordo com a escala analógica visual (100mm) para dor:  Semana de 2-6 semanas: -3,8mm (IC 95% -9,1 a 1,4mm). Semana de 10-14: -4,3mm (IC 95%: -7,6 a -0,9mm) Semana de 22-30: -7,1mm (IC 95%, -11,8 a -2,4mm)  Os efeitos adversos ocorreram com pouca frequência entre os pacientes que receberam a intervenção com RR 1,08 (IC 95% 1,01 a 1,15).

Bellamy N, et al (2006)	7.899	63	Hyaluronan/hylan e placebo; ácido hialurônico e corticosteróides; AINES	AH eficaz comparado ao placebo. Poucos eventos adversos com uso de hylano e hialuronano. AH apresentou efeito benéfico para dor, função e avaliação global do paciente em diferentes períodos, com ênfase entre a 5ª e 8ª semana.
Campbell KA et al (2015)	20.049	14	Ácido hialurônico, AINES, corticosteroide e placebo	AH x placebo – AH mostrou eficácia com melhorias clinicamente relevantes na dor e função. AH x PRP (Plasma rico plaquetas) – AH mostrou melhora da dor e função AH x corticóide – AH mostrou melhor eficácia entre 5ª e 13ª semana, persistindo até 26 semanas.
Zhao H, Liu H et al (2016)	3.034	20	Hylan GF-20 com ácido hialurônico de baixo peso molecular	Diferença estatisticamente significativa para dor a favor do Hylan GF-20 ( $I^2 = 88\%$ , $P = 0,02$ )  A média do escore de Jadad foi de 3,40 (IC 95%, 2,68, 4,12). WMD: -2,67, IC 95% (-5,62, 0,29).  Hylan GF-20 com eficácia superior em comparação aos AH de baixo peso molecular, por um período de 2 a 3 meses após a injeção.
Rutjes AWS, et al (2012)	12.667	89	Ácido hialurônico (IA) e placebo.	AH apresentou eficácia moderada na redução da dor (ES -0,37 IC: 95% (-0,46, -0,28)) (18 estudos – 5.094 pacientes) 05 estudos (1.149 pacientes) mostraram (ES: -0,03, IC 95% (-0,14, -0,09)); 06 ensaios (811 pacientes) mostraram o risco aumentado de crises (RR 1,51 (IC, 0,84, 2,72)); e 14 estudos (3.667) mostraram que a viscosuplementação aumentou o risco de eventos adversos graves (RR 1,41 (IC 95%; 1,02 a 1,97)).

Fonte: Elaboração Própria

## APÊNDICE B – Custo (R\$) dos insumos do KIT para aplicação de injeção intra-articular

Insumos	Quantidade	Custo (R\$)	Fonte
Lidocaína cloridrato, dosagem 2%, injetável	01	1,17	Comprasnet (HGA)
Agulha hipodérmica, calibre 40x12	01	0,10	Comprasnet (Fiocruz)
Agulha hipodérmica, calibre 25x7	01	0,06	Comprasnet (HGF)
Seringa descartável estéril, 10 ml, siliconizada	01	0,21	Comprasnet (INC)
Atadura Crepom 10x1,8cm, confeccionada com fio 100% algodão	01	0,62	Comprasnet (INC)
Compressa gaze branca, 100% algodão, 10x10cm	01	0,90	Comprasnet (INTO)
Álcool etílico 70%, líquido, incolor, 1000 ml	20 ml	0,03	Comprasnet (INTO)
Luva de procedimento ambidestras, em látex, descartável	01	0,20	Comprasnet (INCA)
<b>Custo Total Unitário KIT</b>	<b>01</b>	<b>3,29</b>	

Fonte: Elaboração Própria  
Atas de compras referente ao ano de 2017

## APÊNDICE C – Análise de Sensibilidade (R\$) da Análise Principal

<b>Variável: Prevalência população brasileira com OAJ</b>						<b>% Variação: 2,95 ↔ 4,67%</b>
<b>Valores</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total (5 anos)</b>
Mínimo	26.506.993,28	27.235.033,26	27.979.630,62	28.745.754,10	29.531.363,68	<b>139.998.774,94</b>
Médio	33.987.991,93	34.921.504,70	35.876.247,81	36.858.592,30	37.865.922,39	<b>179.510.259,18</b>
Máximo	42.019.164,97	43.173.261,61	44.353.605,19	45.568.072,21	46.813.428,78	<b>221.927.532,77</b>

<b>Variável: Percentual de pacientes que seguem para tratamento</b>						<b>% Variação: 4,09% ↔ 6,12%</b>
<b>Valores</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total (5 anos)</b>
Mínimo	27.951.914,39	28.719.640,51	29.504.826,58	30.312.712,17	31.141.146,06	<b>147.630.239,70</b>
Médio	35.167.109,32	36.133.007,68	37.120.872,90	38.137.297,06	39.179.573,62	<b>185.737.860,58</b>
Máximo	41.830.950,52	42.979.877,66	44.154.934,19	45.363.961,29	46.603.739,60	<b>220.933.463,26</b>

<b>Variável: Percentual de pacientes que farão uso da Visco</b>						<b>% Variação: 19,33% ↔ 29,92%</b>
<b>Valores</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total (5 anos)</b>
Mínimo	26.400.464,46	27.125.578,52	27.867.183,42	28.630.227,93	29.412.680,23	<b>139.436.134,56</b>
Médio	34.693.614,41	35.646.507,78	36.621.072,25	37.623.811,12	38.652.054,33	<b>183.237.059,87</b>
Máximo	40.869.765,88	41.992.293,17	43.140.349,44	44.321.595,72	45.532.886,61	<b>215.856.890,83</b>

<b>Variável: Custo anual da Visco</b>						<b>Valor de Variação: R\$ 1.047,48 ↔ R\$ 1.439,82</b>
<b>Valores</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total (5 anos)</b>
Mínimo	30.630.856,68	31.472.162,51	32.332.601,68	33.217.915,91	34.125.747,82	<b>161.779.284,60</b>
Médio	35.925.412,57	36.912.138,45	37.921.304,87	38.959.646,03	40.024.397,05	<b>189.742.898,98</b>
Máximo	42.104.098,54	43.260.527,95	44.443.257,37	45.660.179,19	46.908.053,02	<b>222.376.116,07</b>

Fonte: Elaboração Própria  
OAJ – Osteoartrite de Joelho  
Visco - Viscosuplementação

## APÊNDICE D – Análise de Sensibilidade (R\$) da Análise Alternativa 1

<b>Variável: Prevalência população brasileira com OAJ</b>						<b>% Variação: 2,96% ↔ 4,49%</b>
<b>Valores</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total (5 anos)</b>
Mínimo	53.298.164,38	54.762.049,55	56.259.227,00	57.799.687,46	59.379.329,03	<b>281.498.457,43</b>
Médio	67.055.857,90	68.897.611,30	70.781.250,63	72.719.345,48	74.706.735,13	<b>354.160.800,44</b>
Máximo	80.771.847,38	82.990.323,58	85.259.253,29	87.593.777,17	89.987.678,89	<b>426.602.880,32</b>

<b>Variável: Percentual de pacientes que seguem para tratamento</b>						<b>% Variação: 3,83% ↔ 6,01%</b>
<b>Valores</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total (5 anos)</b>
Mínimo	52.337.784,34	53.775.291,75	55.245.491,55	56.758.194,45	58.309.372,44	<b>276.426.134,53</b>
Médio	66.035.093,67	67.848.810,80	69.703.776,25	71.612.368,27	73.569.504,69	<b>348.769.533,68</b>
Máximo	82.140.494,08	84.396.561,46	86.703.937,28	89.078.018,74	91.512.484,17	<b>433.831.495,73</b>

<b>Variável: Percentual de pacientes que farão uso da visco (2 ampolas)</b>						<b>% Variação: 19,13% ↔ 30,58%</b>
<b>Valores</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total (5 anos)</b>
Mínimo	52.265.119,09	53.700.630,67	55.168.789,26	56.679.391,93	58.228.416,29	<b>276.042.347,24</b>
Médio	69.656.451,16	71.569.632,34	73.526.323,90	75.539.582,90	77.604.048,47	<b>367.896.038,77</b>
Máximo	83.532.171,49	85.826.462,63	88.172.931,51	90.587.236,19	93.062.947,91	<b>441.181.749,73</b>

<b>Variável: Custo anual da visco (2 ampolas)</b>						<b>Valor de Variação: R\$ 1.824,17 ↔ R\$ 2.833,95</b>
<b>Valores</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total (5 anos)</b>
Mínimo	53.343.346,45	54.808.472,58	56.306.919,23	57.848.685,58	59.429.666,24	<b>281.737.090,08</b>
Médio	68.894.845,81	70.787.108,78	72.722.406,38	74.713.652,93	76.755.546,18	<b>363.873.560,08</b>
Máximo	82.871.940,78	85.148.098,06	87.476.020,66	89.871.242,89	92.327.386,81	<b>437.694.689,20</b>

Fonte: Elaboração Própria  
 OAJ – Osteoartrite de Joelho  
 Visco - Viscosuplementação

## APÊNDICE E – Análise de Sensibilidade (R\$) Análise Alternativa 2

<b>Variável: Prevalência população brasileira com OAJ</b>							<b>% Variação: 2,92% ↔ 4,62%</b>
<b>Valores</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total (5 anos)</b>	
Mínimo	79.055.055,87	81.226.378,74	83.447.082,75	85.731.986,73	88.075.006,49	<b>417.535.510,58</b>	
Médio	101.928.060,54	104.727.612,41	107.590.832,86	110.536.828,26	113.557.754,09	<b>538.341.688,16</b>	
Máximo	124.934.916,43	128.366.373,64	131.875.870,49	135.486.825,98	139.189.624,93	<b>659.853.611,47</b>	

<b>Variável: Percentual de pacientes que seguem para tratamento</b>							<b>% Variação: 3,83% ↔ 5,71%</b>
<b>Valores</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total (5 anos)</b>	
Mínimo	78.673.174,69	80.834.008,83	83.043.985,56	85.317.852,15	87.649.553,78	<b>415.518.575,01</b>	
Médio	102.549.833,29	105.366.462,73	108.247.149,15	111.211.115,47	114.250.469,28	<b>541.625.029,95</b>	
Máximo	117.266.123,64	120.486.950,10	123.781.025,96	127.170.332,69	130.645.845,31	<b>619.350.277,70</b>	

<b>Variável: Percentual de pacientes que farão uso da diacereína</b>							<b>% Variação: 59,88% ↔ 89,40%</b>
<b>Valores</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total (5 anos)</b>	
Mínimo	81.952.298,13	84.203.196,53	86.505.285,82	88.873.927,90	91.302.815,61	<b>432.837.523,99</b>	
Médio	103.582.845,09	106.427.847,19	109.337.551,53	112.331.374,67	115.401.344,71	<b>547.080.963,19</b>	
Máximo	122.346.865,77	125.707.239,69	129.144.036,65	132.680.190,51	136.306.285,27	<b>646.184.617,88</b>	

<b>Variável: Custo anual da diacereína</b>							<b>Custo de Variação: R\$ 890,28 ↔ R\$ 1.459,39</b>
<b>Valores</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total (5 anos)</b>	
Mínimo	78.101.767,24	80.246.907,12	82.440.832,68	84.698.184,05	87.012.950,41	<b>412.500.641,51</b>	
Médio	110.769.970,34	113.812.373,73	116.923.968,74	120.125.519,15	123.408.499,93	<b>585.040.331,88</b>	
Máximo	128.028.560,51	131.544.987,62	135.141.386,79	138.841.756,92	142.636.244,75	<b>676.192.936,59</b>	

Fonte: Elaboração Própria  
OAJ – Osteoartrite de Joelho

## APÊNDICE F – Análise de Sensibilidade (R\$) da Análise Alternativa 3

<b>Variável: Prevalência população brasileira com OAJ</b>						<b>% Variação: 3,04% ↔ 4,69%</b>
<b>Valores</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total (5 anos)</b>
Mínimo	54.760.464,14	56.264.512,77	57.802.767,10	59.385.491,97	61.008.472,92	<b>289.221.708,90</b>
Médio	71.202.289,43	73.157.928,54	75.158.043,62	77.215.981,51	79.326.262,37	<b>376.060.505,46</b>
Máximo	84.544.302,08	86.866.392,36	89.241.292,51	91.684.850,57	94.190.559,63	<b>446.527.397,23</b>

<b>Variável: Percentual de pacientes que seguem para tratamento</b>						<b>% Variação: 3,79% ↔ 6,12%</b>
<b>Valores</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total (5 anos)</b>
Mínimo	51.916.917,10	53.342.864,99	54.801.242,37	56.301.781,07	57.840.485,48	<b>274.203.291,01</b>
Médio	67.554.680,95	69.410.135,00	71.307.786,57	73.260.298,75	75.262.472,43	<b>356.795.373,68</b>
Máximo	83.893.964,86	86.198.193,01	88.554.824,88	90.979.586,36	93.466.020,85	<b>443.092.589,95</b>

<b>Variável: Percentual de pacientes que farão uso da visco</b>						<b>% Variação: 21,15% ↔ 31,12%</b>
<b>Valores</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total (5 anos)</b>
Mínimo	60.137.033,89	61.788.755,15	63.478.040,56	65.216.162,77	66.998.493,54	<b>317.618.485,90</b>
Médio	67.954.715,97	69.821.157,37	71.730.046,16	73.694.120,43	75.708.150,28	<b>358.908.190,22</b>
Máximo	73.752.229,91	75.777.905,58	77.849.650,02	79.981.288,05	82.167.143,59	<b>389.528.217,15</b>

<b>Variável: Percentual de pacientes que farão uso da diacereína</b>						<b>% Variação: 58,77% ↔ 89,03%</b>
<b>Valores</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total (5 anos)</b>
Mínimo	46.287.561,44	47.558.893,67	48.859.139,08	50.196.974,24	51.568.836,80	<b>244.471.405,23</b>
Médio	60.872.072,28	62.543.982,08	64.253.915,15	66.013.281,95	67.817.397,66	<b>321.500.649,11</b>
Máximo	87.705.016,86	90.113.919,20	92.577.605,81	95.112.516,95	97.711.902,73	<b>463.220.961,54</b>

<b>Variável: Custo anual da visco</b>						<b>Custo de Variação: R\$ 885,86 ↔ R\$ 1.411,54</b>
<b>Valores</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total (5 anos)</b>
Mínimo	61.364.212,39	63.049.639,29	64.773.396,88	66.546.987,85	68.365.689,52	<b>324.099.925,91</b>
Médio	68.818.075,51	70.708.229,90	72.641.370,98	74.630.398,67	76.670.016,61	<b>363.468.091,67</b>
Máximo	76.736.516,03	78.844.157,98	80.999.732,8	83.217.624,75	85.491.928,04	<b>405.289.959,62</b>

<b>Variável: Custo anual da diacereína</b>						<b>Custo de Variação: R\$ 1.034,99 ↔ R\$ 1.440,22</b>
<b>Valores</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>Total (5 anos)</b>
Mínimo	56.648.096,38	58.203.990,63	59.795.269,69	61.432.552,21	63.111.478,47	<b>299.191.387,37</b>
Médio	73.265.770,71	75.278.085,31	77.336.164,82	79.453.742,87	81.625.180,82	<b>386.958.944,54</b>
Máximo	92.198.500,02	94.730.820,18	97.320.731,43	99.985.516,34	102.718.079,17	<b>486.953.647,14</b>

Fonte: Elaboração Própria

OAJ – Osteoartrite de Joelho / Visco - Viscosuplementação

**ANEXOS****Anexo A – Carta de Aprovação da Comissão Científica**

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE  
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD

**DIVISÃO DE ENSINO E PESQUISA****CARTA DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO CIENTÍFICA**

Certificamos que o projeto intitulado “**IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA VISCOSSUPLEMENTAÇÃO NA OSTEOARTRITE DE JOELHO**”, REG.nº.016/2017, desenvolvido sob a responsabilidade de **GRASIELA MARTINS DA SILVA**, foi avaliado pela Comissão Científica do INTO na reunião do dia 03/05/2017 e está de acordo com as exigências estabelecidas pela instituição, tendo sido **APROVADO**.

Informamos que o projeto de pesquisa não faz-se necessário ser submetido à apreciação ética pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Rio de Janeiro, 08 de maio de 2017.

Dr.<sup>a</sup> Maria Ciete dos Reis Amora Ramos  
Médica Epidemiologista/INTO-MS/COENP  
Matrícula n.º 196129-0 

**Coordenação da Comissão Científica do INTO**

Avenida Brasil, nº 500, São Cristóvão, Rio de Janeiro – RJ  
Tel. (21) 2134-5000 Ramal: 5061, 5454 ou 5543  
E-mail: [comissaoacademicadointo@into.saude.gov.br](mailto:comissaoacademicadointo@into.saude.gov.br)

## **Anexo B - Declaração de Ausência de Conflito de Interesse**

Declaro que não há conflitos de interesse de ordem pessoal, comercial, política e financeira, segundo a RDC nº 96 / 2008 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), entre os autores da dissertação intitulada: “Impacto Orçamentário da Viscosuplementação no Tratamento Não-Cirúrgico da Osteoartrite de Joelho”, submetido para aprovação do Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia.

Rio de Janeiro, 01 de dezembro de 2017.

---

Grasiela Martins da Silva  
Autora responsável pela submissão