

Impacto econômico da viscosuplementação em dose única e de alto peso molecular no manejo da osteoartrite do joelho: Perspectivas para o Sistema de Saúde Suplementar brasileiro

Economic impact of monoshot and high molecular weight viscosupplementation in the management of knee osteoarthritis: Perspectives for the Brazilian Supplementary Health System

Guilherme C. Gracitelli¹, Flávia Cordeiro Medeiros², Frederico Sallum², Thiago Godoy Oliveira², Marcelo Eidi Nita², Thiago Luiz Bonfanti Wollinger²

DOI: 10.21115/JBES.v16.n3.p130-7

Palavras-chave:

osteoartrite de joelho, ácido hialurônico intra-articular, análise de custo-efetividade, NASHA, saúde suplementar no Brasil

Keywords:

knee osteoarthritis, intra-articular hyaluronic acid, cost-effectiveness analysis, NASHA, supplementary health in Brazil

RESUMO

Introdução: Osteoartrite (OA) de joelho é uma condição crônica e degenerativa que afeta a qualidade de vida. A viscosuplementação com ácido hialurônico (AH) de alto peso molecular usando tecnologia NASHA ou tecnologia Hylan G-F 20 pode melhorar sintomas e postergar a necessidade de cirurgia. Este estudo visou avaliar sua custo-efetividade no Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. **Métodos:** Foi construído um modelo de Markov, conforme diretrizes CHEERS, para comparar a viscosuplementação de AH intra-articular (AHIA) com NASHA e com Hylan G-F 20 para OA de joelho. Foi adotado um horizonte temporal de cinco anos, com ciclos trimestrais. O modelo analisou a incidência de cirurgia e de mortalidade. Foram considerados custos médicos diretos por microcusteio. Uma análise de subgrupo foi realizada para avaliar custos trimestrais nos desfechos de dor, redução de medicamentos e amplitude de movimento. **Resultados:** A utilização de AHIA com NASHA anualmente apresentou uma menor incidência de cirurgias (20,97%), em comparação ao AHIA com Hylan G-F 20 (23,02%) semestralmente, com custo total calculado em R\$ 16.819,59 versus R\$ 20.599,29, respectivamente, destacando-se como uma opção dominante. No subgrupo, NASHA foi dominante na redução de analgésicos, apresentou melhorias na intensidade da dor, redução de NSAIDs e amplitude de movimento, com uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 53,29, R\$ 85,17 e R\$ 293,10, respectivamente. **Conclusão:** O AHIA com tecnologia NASHA emerge como uma opção terapêutica mais eficaz e econômica para OA de joelho, comparado ao AHIA com Hylan G-F 20, oferecendo uma estratégia de tratamento custo-efetiva para o Sistema de Saúde Suplementar brasileiro.

ABSTRACT

Introduction: Knee osteoarthritis (OA) is a chronic and degenerative condition that impacts patient quality of life. Viscosupplementation with high molecular weight hyaluronic acid (HA) using NASHA technology or Hylan G-F 20 technology can improve symptoms and delay the need for surgery. This study aimed to evaluate its cost-effectiveness in the Brazilian Supplementary Health System. **Methods:** A Markov model was constructed, following CHEERS guidelines, to compare intra-articular HA (IAHA) viscosupplementation with NASHA technology and Hylan G-F 20 technology for knee OA. A five-year time horizon with quarterly cycles was adopted. The model analyzed the incidence of surgery and mortality. Direct medical costs were considered through microcosting. A subgroup analysis was conducted to assess quarterly costs in outcomes of pain, medication reduction, and range of motion. **Results:** The annual use of IAHA with NASHA technology showed a lower incidence of surgeries (20.97%) compared to Hylan G-F 20 technology (23.02%), with a total

Recebido em: 13/09/2024. Aprovado em: 26/01/2025.

1. Instituto Wilson Mello, Campinas, SP, Brasil.

2. Health Economics and Outcomes Research Department – MAPESolutions, São Paulo, SP, Brasil.

Conflito de interesse: Guilherme C. Gracitelli é consultor na Smith Nephew

Instituição onde o trabalho foi executado: MAPESolutions.

Financiamento: O financiamento da publicação foi realizado pela Zambon Laboratórios Farmacêuticos.

Autor correspondente: Thiago Luiz Bonfanti Wollinger. Rua Jadir Budal de Carvalho, 137, Blumenau, SC, Brasil. CEP: 89031-320.

Telefone: (47) 99982-5991. E-mail: thiago.wollinger@mapesolutions.com

cost calculated at R\$ 16,819.59 versus R\$ 20,599.29, respectively, standing out as a dominant option. In the subgroup, NASHA was dominant in the reduction of analgesics, presented improvements in pain intensity, reduction of NSAIDs, and range of motion with an incremental cost-effectiveness ratio of R\$ 53.29, R\$ 85.17, and R\$ 293.10, respectively. **Conclusion:** IAHA with NASHA technology emerges as a more effective and economical therapeutic option for knee OA compared to IAHA with Hylan G-F 20, offering a cost-effective treatment strategy for the Brazilian supplementary health system.

Introdução

A osteoartrite (OA) de joelho é uma condição degenerativa prevalente, que afeta mais de uma em cada oito pessoas idosas e se estabelece como um dos principais distúrbios crônicos associados ao envelhecimento (Centers for Disease Control and Prevention, 1998; Dunlop *et al.*, 2001). Dados do *Global Burden of Disease* apontam que a prevalência e a taxa de incidência da OA aumentaram em 9,3% e 8,2% entre 1990 e 2010, respectivamente. Além disso, a taxa de anos vividos com incapacidade também aumentou em 9,6%, nesse mesmo período, apontando que a OA é um grande desafio de saúde pública (Safiri *et al.*, 2020).

Com o aumento da expectativa de vida, a prevalência da OA está projetada para se tornar a principal causa de incapacidade até 2030 (Vasconcelos *et al.*, 2019). No Brasil, a OA é responsável por 16,9% da prevalência na população, 7,5% dos afastamentos do trabalho e 6,2% das aposentadorias, representando um significativo ônus socioeconômico (Chacur *et al.*, 2017). Além disso, a obesidade triplica o risco de desenvolvimento da OA de joelho, acelerando sua progressão e aumentando a carga sobre as articulações (Motta *et al.*, 2022).

Diante da incapacidade das terapias atuais em retardar a progressão estrutural da OA, o tratamento concentra-se no alívio sintomático e na melhoria funcional (Faloppa & Belloti, 2006). Entre as modalidades terapêuticas, a viscosuplementação com ácido hialurônico (AH) emerge como uma opção terapêutica importante, oferecendo não só alívio da dor e melhora funcional, mas também potencialmente retardando a degeneração articular e adiando, ou mesmo até eliminando, a necessidade de uma cirurgia de artroplastia do joelho (Bellamy *et al.*, 2006; Rutjes *et al.*, 2012). As propriedades viscoelásticas e anti-inflamatórias do AH, injetado intra-articularmente, têm o potencial de restaurar o ambiente sinovial, melhorar os sintomas e desacelerar a progressão da OA (Gupta *et al.*, 2019; Watterson & Esdaile, 2000).

Em particular, a eficácia dos produtos de AH varia de acordo com o peso molecular (PM), e formulações de baixo a médio peso molecular normalmente exigem múltiplas aplicações para manter seus efeitos ao longo do tempo (Gupta *et al.*, 2019). Em contraste, produtos de alto e ultra-alto peso molecular, como o ácido hialurônico intra-articular (AHIA – com tecnologia Hylan G-F 20 – Synvisc One), que possui mais de 6.000 kDa, e o AHIA com tecnologia NASHA (Durolane), que possui aproximadamente 10¹⁵ kDa, permitem uma administração em

dose única, oferecendo conveniência e eficácia prolongada (Wu *et al.*, 2021). Essa abordagem minimiza a frequência das intervenções, ao mesmo tempo que sustenta a eficácia terapêutica em longo prazo (McGrath, 2013). A exemplo do ensaio controlado randomizado, que demonstrou a efetividade e não inferioridade de uma única injeção de AHIA com tecnologia NASHA, em comparação a cinco injeções de Artz, durante 18 e 26 semanas para dor, função física, autoavaliação global e rigidez do joelho, sendo ambos os tratamentos eficazes, seguros e bem tolerados (Zhang *et al.*, 2015).

Além disso, o AH pode atuar por meio de mecanismos celulares modificadores adicionais, incluindo efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e analgésicos, com os efeitos biológicos do AH variando amplamente com seu peso molecular (Gupta *et al.*, 2019; Rayahin *et al.*, 2015). Análises clínicas evidenciam que o impacto do peso molecular nos efeitos do tratamento com AH tem sido amplamente explorado para a OA de joelho, demonstrando que o AH de maior peso molecular possui efeitos terapêuticos mais abrangentes tanto na dor quanto na função, superando outros tratamentos intra-articulares (Altman *et al.*, 2016; Phillips *et al.*, 2020).

Contudo, a eficácia clínica aliada ao impacto econômico das intervenções com AH, particularmente, viscosuplementação em dose única e de muito alto peso molecular estabilizado, um gel estéril que utiliza a tecnologia NASHA (*Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid*) e projetado para o tratamento sintomático da OA do joelho, ainda requer uma análise regional com custos locais para validar sua ampla adoção pela Saúde Suplementar no Brasil. Portanto, este artigo visa apresentar uma análise de custo-efetividade da tecnologia NASHA, em comparação com a tecnologia Hylan G-F 20, no tratamento da OA de joelho, oferecendo dados valiosos para políticas de saúde e decisões de cobertura de tratamentos na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro.

Objetivo

Comparar a relação de custo-efetividade da viscosuplementação em dose única e de alto peso molecular de dois AHIA – com tecnologia NASHA e com tecnologia Hylan G-F 20 –, sob a perspectiva da Saúde Suplementar no Brasil.

Métodos

A análise de custo-efetividade confronta custos com desfechos clínicos, e seu objetivo é avaliar o impacto de distintas alternativas. Nesse tipo de análise, os custos são medidos em unidades monetárias e os desfechos, em unidades clínicas. Os resultados da análise de custo-efetividade são expressos por um quociente, em que o numerador é o custo e o denominador é a efetividade (custo/efetividade). Desse modo, a análise é expressa em termos do custo por unidades clínicas de sucesso. Tais análises serão sempre comparativas e explícitas e se destinam a selecionar a melhor opção para atingir a eficiência (Secoli *et al.*, 2010).

Esta análise de custo-efetividade foi conduzida utilizando o *software* Excel® (Windows 10; Microsoft Corporation) e seguiu as premissas das diretrizes do *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS). Para a análise de custo-efetividade, foi construído um modelo de Markov para simular a progressão de pacientes com OA de joelho, avaliando duas estratégias terapêuticas: AH de ultra-alto peso molecular com tecnologia NASHA, comparado ao AH de alto peso molecular (APM) com tecnologia Hylan G-F 20, conforme apresentado na Tabela 1.

O horizonte temporal adotado foi de cinco anos, uma vez que a OA de joelho é uma condição de saúde progressiva e crônica. A abordagem do estudo foi delineada a partir da

perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro, considerando os custos médicos diretos e a eficácia das intervenções de acordo com desfechos importantes para esses pacientes. As principais características da análise de custo-efetividade foram descritas na Tabela 2.

População-alvo

Esta análise de custo-efetividade englobou pacientes diagnosticados com OA de joelho, predominantemente de grau IV, na faixa etária acima de 65 anos, sem distinção de sexo ou lateralidade afetada de acordo com dados obtidos em estudo prévio (Waddell & Joseph, 2014).

Parâmetros do modelo

Para simular a progressão da doença e mortalidade dos pacientes, foi desenvolvido um modelo de Markov. Esse modelo foi escolhido, uma vez que possibilita a simulação de transições entre diferentes estados de saúde ao longo do tempo, levando em consideração os eventos e desfechos relevantes para a OA de joelho.

No modelo construído, os pacientes com OA de joelho poderiam transitar entre quatro estados de saúde distintos: 1) pacientes com OA livre de cirurgia; 2) pacientes submetidos à cirurgia; 3) fase pós-cirúrgica, envolvendo possíveis complicações; e 4) óbito. O modelo representativo de

Tabela 1. Viscosuplementação com AH para OA de joelho registrados na ANS

	AH*	Peso molecular (kDa)**	Classificação***
Intervenção	Tecnologia NASHA (Durolane)	>10.000	UAPM
Comparador	Tecnologia Hylan G-F 20 Synvisc One	6.000	APM
	Synvisc	6.000	APM
Outros AHs intra-articulares disponíveis no mercado brasileiro para OA de Joelho	Polireumin	500-1.000	BPM
	Suprahyal	500-1.000	BPM
	Suplasyn	600-1.200	BPM
	Euflexxa	2.400-3.600	MPM
	Osteonil Plus	1.600	BPM
	Osteonil	1.000-1.800	BPM
	Viscoseal	1.000-1.800**	BPM
	Arthrum H 2%	2.800***	MPM
	Synolis	2.000	BPM
	Cientific Synovial®	3.000-8.000	APM
	Monovisc	2.500	MPM
	Orthovisc	1.000-1.800	BPM
Renehavis	1.000-2.000	BPM	

AH: ácido hialurônico; BPM: baixo peso molecular; MPM: peso molecular moderado; APM: alto peso molecular; UAPM: ultra-alto peso molecular; OA: osteoartrite; ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar; NASHA: *Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid*.

*Fonte AHs disponíveis no Brasil: ANS, 2023.

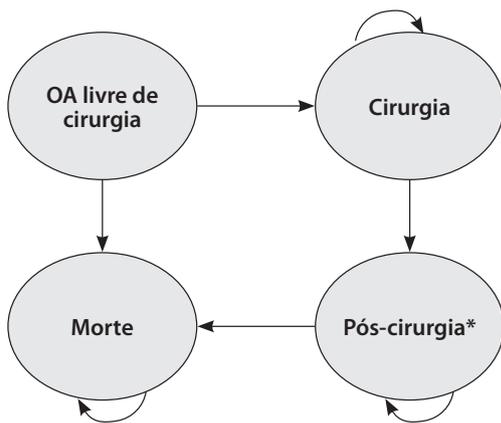
**Fonte peso molecular: (Brochura Arthrum, 2024; Cientific Synovial, 2024; Renehavis, 2024; Dernek *et al.*, 2016; de Rezende & de Campos, 2012; Wu *et al.*, 2021)

***A Classificação do peso molecular foi baseada em uma revisão sistemática (Wu *et al.*, 2021).

Tabela 2. Principais características da análise de custo-efetividade segundo CHEERS

Parâmetro	Descrição
Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade
População-alvo	Pacientes com osteoartrite de joelho
Perspectiva	Sistema de Saúde Suplementar
Intervenção	AHIA com tecnologia NASHA
Comparador	AHIA com tecnologia Hylan G-F 20
Horizonte temporal	5 anos
Ciclos	Trimestrais
Desfecho de efetividade	Incidência de cirurgia; ocorrência de mortes
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Modelo matemático	Modelo de Markov

AHIA: ácido hialurônico intra-articular; NASHA: *Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid*.



OA: osteoartrite.

*Os pacientes podem sofrer consequências da cirurgia, tais como embolia pulmonar, infecções ou trombose venosa aguda.

Figura 1. Modelo de Markov usado para análise de custo-efetividade

Markov, utilizado para análise de custo-efetividade, está apresentado na Figura 1.

As probabilidades de transição foram baseadas a partir da curva de sobrevivência de Kaplan-Meier, conforme apresentada no estudo de Waddell e Joseph e reproduzida na Figura 2 (Waddell & Joseph, 2014). A partir dos resultados de sobrevivência livre de cirurgia, foram determinadas as probabilidades de permanência no estado de saúde definido "OA livre de cirurgia". O termo OA livre de cirurgia foi utilizado como um termo genérico para representar pacientes que não evoluíram com complicações ou cirurgias devido a OA de joelho. No entanto, é importante notar que não implica a ausência de sintomas, mas, sim, um nível de dor ou incapacidade que os pacientes consideram manejável sem a necessidade de cirurgia.

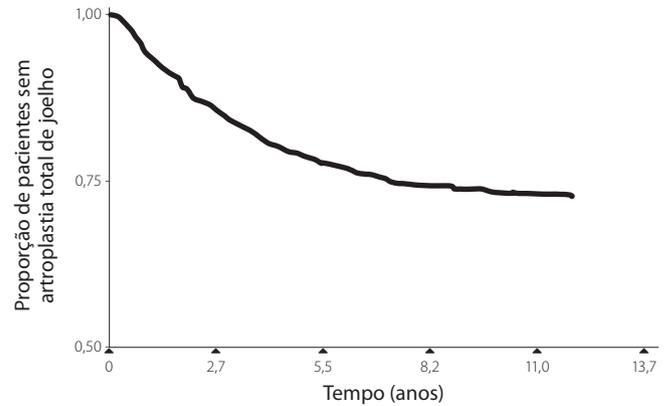


Figura 2. Análise de Kaplan-Meier apresentada por Waddell e Joseph (2014).

As transições para outros estados, como necessidade de cirurgia de artroplastia de joelho devido à piora clínica, cirurgia bem-sucedida e óbito devido às complicações cirúrgicas, foram calculadas a partir dos desfechos de efetividade, que incluíram a infecção pós-operatória, incidência de complicações de trombose venosa profunda e embolia pulmonar, e mortalidade pós-operatória, conforme descrito em estudos prévios (Cunha *et al.*, 2011; Waddell & Joseph, 2014; Wood *et al.*, 2002). Foram adotados ciclos trimestrais para o modelo de Markov, permitindo uma avaliação detalhada das transições entre os estados de saúde ao longo do tempo. Os principais parâmetros de eficácia foram descritos na Tabela 3.

Parâmetros de custos

A análise econômica considerou os custos médicos diretos associados ao tratamento da OA de joelho, incluindo os custos das injeções da tecnologia NASHA e da tecnologia Hylan G-F 20 com intervalo de dose de 12 meses, além de procedimentos cirúrgicos, possíveis complicações, consultas médicas e exames de imagem. Todos os custos foram expressos em reais (BRL, R\$), com base nos preços vigentes em março de 2023, conforme especificado na Tabela 4.

Análise de subgrupo

Uma análise de subgrupo foi desenvolvida na comparação do AHIA com tecnologia NASHA com o AHIA com tecnologia Hylan G-F 20 e teve como premissa seguir os mesmos

Tabela 3. Parâmetros de efetividade utilizados no modelo

Tipo de risco	Taxa trimestral	Fonte
Infecção pós-operatória	3,60%	(Cunha <i>et al.</i> , 2011)
Mortalidade pós-operatória	0,40%	(Wood <i>et al.</i> , 2002)
Trombose venosa profunda	1,50%	(Wood <i>et al.</i> , 2002)
Embolia pulmonar	0,50%	(Wood <i>et al.</i> , 2002)

Tabela 4. Custos utilizados no modelo

Parâmetro	Custo utilizado em R\$
Medicamentos	
Custo unitário de AH com tecnologia NASHA	R\$ 2.944,00
Custo unitário de AH com tecnologia Hylan G-F 20	R\$ 1.922,00
Cirurgia	
Antes da internação	R\$ 1.052,14
Durante a internação	R\$ 16.063,56
Após a alta hospitalar	R\$ 1.694,67
Complicações da cirurgia	
Trombose venosa profunda	R\$ 4.913,64
Embolia pulmonar	R\$ 12.143,95
Infecções	R\$ 16.544,52
Revisão da cirurgia	
	R\$ 6.349,74
Acompanhamento para pacientes na fila de cirurgia	
	R\$ 10.867,02

AH: ácido hialurônico; NASHA: *Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid*.

Fonte: Custos relacionados a exames clínicos e de imagem, assim como custos de procedimentos/honorários foram consultados na CBHPM 2022_Porte 2022.

Custos de medicamentos foram consultados na CMED 03/2023, PF18%.

Custos de materiais utilizados na cirurgia e diárias no hospital foram consultados no Planserv.

princípios do modelo principal, no entanto os desfechos de efetividade mensurados incluíram a intensidade da dor, avaliada por meio da Escala Visual Analógica (VAS), a diminuição do consumo de analgésicos e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), bem como as informações relativas à amplitude de movimento articular do joelho. Além disso, a mensuração do custo total para cada modalidade de tratamento foi efetuada de maneira trimestral. Para isso, foram utilizados dados de um ensaio controlado randomizado envolvendo 182 pacientes diagnosticados com osteoartrose de joelhos, alinhando-se à população-alvo deste estudo de custo-efetividade (McGrath, 2013). Para esta análise de subgrupo, os modelos, com os valores, foram elencados na Tabela 5 (McGrath, 2013).

Resultados gerais

O resultado da análise de custo efetividade mostra que a incidência de cirurgias foi menor em pacientes tratados com AHIA com tecnologia NASHA (20,97%), quando comparados com aqueles tratados com AHIA com tecnologia Hylan G-F 20 (23,02%). Em termos de mortalidade pós-cirúrgica, os tratamentos com AHIA com tecnologia NASHA e o comparador apresentaram um percentual similar em 8,07% dos casos. O custo total do tratamento foi calculado em R\$ 16.819,59, sendo inferior em relação ao comparador (R\$ 20.599,29), considerando os custos diretos de tratamento, tratamento

Tabela 5. Custo total do tratamento com AHIA com tecnologia NASHA ou Hylan G-F 20 utilizados no modelo

Custo total	AHIA com tecnologia NASHA	AHIA com tecnologia Hylan G-F 20
1 trimestre	R\$ 2.944,00	R\$ 1.922,00
2 trimestres	R\$ 3.225,88	R\$ 2.235,20
3 trimestres	R\$ 3.502,67	R\$ 4.389,38

AHIA: ácido hialurônico intra-articular; NASHA: *Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid*. Custos de tecnologias foram consultados na CMED 03/2023, PF18%.

cirúrgico e complicações como trombose venosa profunda, embolia pulmonar e infecções.

O tratamento com AHIA com tecnologia NASHA foi considerado dominante, quando comparado com o tratamento com AHIA com tecnologia Hylan G-F 20, para o desfecho incidência de cirurgias e ocorrência de mortes. Esse resultado indica que o AHIA com tecnologia NASHA foi mais efetivo, com menor incidência de cirurgias no período avaliado e menos dispendioso em relação ao comparador. Os resultados da análise de custo-efetividade estão expostos na Tabela 6.

Subgrupos

Os resultados consolidados na Tabela 7 mostram a comparação entre o AHIA com tecnologia NASHA e o AHIA com tecnologia Hylan G-F 20 no cenário adicional. O AHIA com tecnologia NASHA mostrou-se mais efetivo na redução da dor medida pela VAS, com uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 53,29 após dois trimestres. Além disso, destacou-se como dominante no que se refere à redução do uso de analgésicos após três trimestres e apresentou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 85,17 na diminuição do uso de AINEs após um trimestre. Quanto à amplitude de movimento do joelho, o AHIA com tecnologia NASHA foi mais custo-efetivo, com uma razão incremental de R\$ 293,10 após dois trimestres, consolidando-se como a alternativa mais vantajosa em relação ao AHIA com tecnologia Hylan G-F 20.

Discussão

Esta análise de custo efetividade demonstrou que, entre duas opções de viscosuplementação com AH como dose única e de alto peso molecular para infiltração intra-articular do joelho mais utilizadas no Brasil, o AHIA com tecnologia NASHA é dominante, em comparação com o AHIA com tecnologia Hylan G-F 20, ou seja, apresenta menor incidência de cirurgias e menor custo total. Além disso, quando realizada a análise de subgrupo, observamos que o AHIA com tecnologia NASHA obtém vantagens significativas em termos de eficácia para desfechos clínicos relevantes, como redução da dor, melhorias na amplitude de movimento do joelho e diminuição do uso de AINEs, com baixo custo incremental.

Tabela 6. Análise de custo-efetividade (caso-base):
 AHIA com tecnologia NASHA versus
 AHIA com tecnologia Hylan G-F 20

	Custo total	Efetividade da incidência de cirurgias	Efetividade da ocorrência de morte
Tecnologia NASHA	R\$ 16.819,59	20,97%	8,07%
Tecnologia Hylan G-F 20	R\$ 20.815,04	23,24%	8,07%
Incremental	-R\$ 3.995,45	-2,27%	-0,01%
RCEI		Dominante	Dominante

AHIA: ácido hialurônico intra-articular; NASHA: *Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid*; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Tabela 7. Análise de custo-efetividade (cenário adicional):
 AHIA NASHA versus AHIA Hylan G-F 20

Parâmetros	AHIA com tecnologia NASHA	AHIA com tecnologia Hylan G-F 20	Incremental
Escala Visual Analógica (VAS)			
2 trimestres	26,25	44,84	18,59
Custo total	R\$ 3.225,88	R\$ 2.235,20	R\$ 990,68
RCEI			R\$ 53,29
Redução do uso de analgésicos (%)			
3 trimestres	9,10%	1,30%	7,80%
Custo total	R\$ 3.502,67	R\$ 4.389,38	-R\$ 886,71
RCEI			Dominante
Redução do uso de AINEs (%)			
1 trimestre	14	26	12
Custo total	R\$ 2.944,00	R\$ 1.922,00	R\$ 1.022,00
RCEI			R\$ 85,17
Amplitude de movimento do joelho			
2 trimestres	129,38	126	3,38
Custo total	R\$ 3.225,88	R\$ 2.235,20	R\$ 990,68
RCEI			R\$ 293,10

AINEs: anti-inflamatórios não esteroides; AHIA: ácido hialurônico intra-articular; NASHA: *Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid*; RCEI: Razão de Custo-Efetividade Incremental.

Adicionalmente, o AHIA com tecnologia NASHA foi dominante, ou seja, mais efetivo e menos custoso, na diminuição no uso de analgésicos, quando comparado ao AHIA com tecnologia Hylan G-F 20, em pacientes com OA de joelho.

Um cenário adicional foi avaliado modificando o horizonte temporal de cinco anos para três anos na análise principal de custo-efetividade realizada neste estudo e evidenciou uma dominância do AHIA com tecnologia NASHA não apenas em um horizonte de cinco anos, mas também quando o cenário é reduzido para um horizonte temporal de três anos. Nos resultados obtidos para o período de três anos,

o AHIA com tecnologia NASHA se mostrou economicamente superior, com um custo total de R\$ 11.150,02 contra R\$ 13.664,12 do comparador, refletindo uma diferença de custo de R\$ 2.514,10 a favor do AHIA com tecnologia NASHA. Adicionalmente, a efetividade total do AHIA com tecnologia NASHA foi de 15,20%, comparada a 16,75% do AHIA com tecnologia Hylan G-F 20, indicando uma menor incidência de cirurgias e uma ocorrência de mortes marginalmente inferior com 4,35%, em relação aos 4,36% do comparador e 4,68% do grupo não tratado. Esses dados reforçam a posição de vantagem do AHIA com tecnologia NASHA em termos de custo-efetividade em um intervalo de três anos, consolidando sua posição como a intervenção preferencial em uma análise incremental de custo-efetividade, proporcionando evidências robustas para decisões de alocação de recursos no contexto da Saúde Suplementar.

A *Osteoarthritis Research Society International* (OARSI) recomenda, de forma condicional, a utilização de infiltração de corticosteroides e AH intra-articular para todos os grupos de pacientes com OA de joelho. Além disso, a sociedade internacional declara que o tratamento com AH mostra benefícios na dor por mais de 12 semanas e oferece um perfil de segurança em longo prazo superior ao dos corticosteroides intra-articulares repetidos (Bannuru *et al.*, 2019). A aprovação internacional do AHIA com tecnologia NASHA por autoridades de saúde como o *Food and Drug Administration* (FDA) em 2017 para o uso no tratamento da dor associada à OA do joelho em pacientes que não responderam à terapia conservadora não farmacológica ou a analgésicos simples posiciona o produto como uma opção de tratamento essencial no contexto internacional (Bioventus Receives, 2017). A recomendação do NICE do AH como uma opção de tratamento para OA de joelho quando medidas não farmacológicas e farmacológicas falham em proporcionar alívio adequado da dor válida ainda mais seu uso (NICE, 2022).

A evidência clínica que suporta a eficácia e a segurança do AHIA com tecnologia NASHA em pacientes com OA do joelho é evidenciada por cinco ensaios controlados aleatorizados conduzidos entre 2013 e 2021 (Arden *et al.*, 2014; Carney *et al.*, 2021; Leighton *et al.*, 2014; McGrath, 2013; Zhang *et al.*, 2015). Esses estudos avaliaram coletivamente 1.900 pacientes, fornecendo um conjunto robusto de dados que informam a utilidade do tratamento. O estudo de Arden *et al.* (2014) demonstrou que o grupo que utilizou AHIA com tecnologia NASHA teve mais benefícios nos escores de dor WOMAC e avaliação global do paciente, quando comparado à solução salina. Uma análise de subgrupo *post hoc* revelou taxas de resposta à dor WOMAC estatística e clinicamente mais altas com o AHIA com tecnologia NASHA, especialmente em pacientes sem derrame clínico no joelho no início do estudo (Arden *et al.*, 2014). Esses achados sugerem que o produto é clinicamente eficaz e bem tolerado em uma

população de pacientes adequadamente selecionada, oferecendo benefícios superiores estatísticos e clínicos, em comparação à solução salina, após seis semanas de tratamento. McGrath (2013) avaliou duas preparações líderes do mercado e mostrou benefícios do AHIA com tecnologia NASHA, quando comparado ao AHIA com tecnologia Hylan G-F 20, observando diferenças significativas na eficácia e reações adversas (McGrath, 2013).

É importante destacar que essa análise de custo efetividade considerou apenas uma aplicação de AHIA com tecnologia NASHA no primeiro trimestre de cada ano e, com base em uma metanálise, prévia avaliou a eficácia de injeções únicas de AH intra-articular no tratamento sintomático de OA do joelho (Vincent, 2019). Analisando 28 estudos que envolveram 4.129 pacientes, os autores descobriram que as monoinjeções de AH intra-articular proporcionaram alívio da dor comparável às séries de múltiplas injeções, com efeito clínico sustentado ao longo de seis meses, sugerindo que as monoinjeções podem ser uma alternativa prática e eficaz no manejo da dor osteoartítica do joelho (Vincent, 2019). Além disso, dados de 349 indivíduos com OA de joelho na República Popular da China foram randomizados para tratamento (AHIA com tecnologia NASHA = 175, Artz = 174) e mostraram que uma única injeção de AHIA com tecnologia NASHA não é inferior a cinco injeções de Artz durante 18 e 26 semanas para dor, função física, autoavaliação global e rigidez do joelho. Ambos os tratamentos foram eficazes, seguros e bem tolerados (Zhang *et al.*, 2015).

É importante destacar que, apesar de todos os cuidados metodológicos adotados durante o desenvolvimento deste estudo, foi necessário utilizar alguns pressupostos, como em todo modelo econômico, que podem representar limitações e que devem ser consideradas ao interpretar os resultados. Especificamente, as estimativas de probabilidade de progressão para cirurgia foram derivadas de curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier de dados clínicos sobre pacientes que não avançaram para cirurgia no grupo comparador (Waddell & Joseph, 2014). Essa abordagem assume que os pacientes do grupo intervenção seguem um padrão semelhante de evolução. Além disso, a aplicabilidade dos resultados deve ser avaliada, visto que a construção do modelo foi baseada, predominantemente, em dados de pacientes com AO grau IV, conforme extraído de estudos precedentes usados para a determinação das probabilidades de transição entre estados (Waddell & Joseph, 2014). Tal fato sugere que a extrapolação para contextos mais abrangentes e diversificados deve ser abordada com cautela. Adicionalmente, a abordagem de microcusteio adotada para a coleta de custos pode não refletir integralmente a realidade de todos os prestadores de serviços de saúde. Mas, por outro lado, essas estimativas são valiosas e se aproximam mais da realidade para fornecer uma compreensão aproximada do ônus econômico.

Por fim, os resultados do estudo têm implicações significativas para a saúde suplementar no Brasil, sugerindo que a eficiência e a alocação de recursos podem ser melhoradas. Uma análise cuidadosa da relação custo-benefício de tratamentos e procedimentos poderia ser implementada para garantir que os recursos sejam utilizados da forma mais eficaz possível. Além disso, o estudo aponta para a necessidade de maior transparência nas operações das seguradoras de saúde e na gestão dos fundos de saúde.

Conclusão

O tratamento com AHIA com tecnologia NASHA é uma opção vantajosa em termos de custo-efetividade para o tratamento da OA de joelho sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro e foi dominante em relação ao AHIA com tecnologia Hylan G-F 20 para o desfecho da incidência de cirurgias e ocorrência de morte, ou seja, foi mais efetivo e menos dispendioso. O modelo de Markov utilizado permitiu simular as transições entre diferentes estados de saúde ao longo do tempo, considerando os desfechos relevantes para a doença. Esta análise de custo-efetividade fornece informações valiosas para auxiliar na tomada de decisão no Sistema de Saúde Suplementar brasileiro.

Referências

- Altman RD, Bedi A, Karlsson J, Sancheti P, Schemitsch E. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *Am J Sports Med.* 2016;44:2158-65.
- Arden NK, Åkermark C, Andersson M, Todman MG, Altman RD. A randomized saline-controlled trial of NASHA hyaluronic acid for knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin.* 2014;30:279-86.
- Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27:1578-89.
- Bellamy N, Campbell J, Welch V, Gee TL, Bourne R, Wells GA. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2006(2):CD005321.
- Bioventus Receives. U.S. FDA Approval For DUROLANE. September 5, 2017. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170007C.pdf. Accessed on: Feb 14, 2024.
- Brochura Arthrum. 2024. Available from: <https://wellchem.com/wellchem2/wp-content/uploads/2017/06/ARTHURM-Brochure.pdf>. Accessed on: Feb 29, 2024).
- Carney G, Harrison A, Fitzpatrick J. Long-term outcome measures of repeated non-animal stabilized hyaluronic acid (Durolane) injections in osteoarthritis: A 6-year cohort study with 623 consecutive patients. *Open Access Rheumatol.* 2021;13:285-92.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence and impact of chronic joint symptoms--seven states, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1998;47:345-51.
- Chacur E, Limongi JE, Diniz FL, Figueiredo GL, Neiva C. Obesidade e osteoartrite de joelhos: Perfil epidemiológico de usuários do sistema único de saúde. *Enciclopedia Biosfera.* 2017;14(25):1600-12.
- Cientific Synovial. 2024. Available from: <https://viportopedia.med.br/pdf/folder-cientificsinovial.pdf>. Accessed on: Mar 12, 2024).

- Cunha BM da, Oliveira SB de, Santos-Neto L. Incidência de infecções em artroplastias de quadril e joelho em pacientes com artrite reumatoide e osteoartrite. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51:609-15.
- de Rezende MU, de Campos GC. VISCOSUPPLEMENTATION. *Rev Bras Ortop*. 2012;47:160-4.
- Dernek B, Duymus TM, Koseoglu PK, Aydin T, Kesiktas FN, Aksoy C, et al. Efficacy of single-dose hyaluronic acid products with two different structures in patients with early-stage knee osteoarthritis. *J Phys Ther Sci*. 2016;28:3036-40.
- Dunlop DD, Manheim LM, Song J, Chang RW. Arthritis prevalence and activity limitations in older adults. *Arthritis Rheum*. 2001;44:212-21.
- Faloppa F, Belloti JC. Tratamento clínico da osteoartrose: evidências atuais. *Rev Bras Ortop*. 2006;41:47-53.
- Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory. *Front Vet Sci*. 2019;6:192.
- Leighton R, Åkermark C, Therrien R, Richardson JB, Andersson M, Todman MG. NASHA hyaluronic acid vs methylprednisolone for knee osteoarthritis: A prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthr Cartil*. 2014;22:17-25.
- McGrath AM. A Comparison of Intra-Articular Hyaluronic Acid Competitors in the Treatment of Mild to Moderate Knee Osteoarthritis. *J Arthritis*. 2013;2:15.
- Motta F, Barone E, Sica A, Selmi C. Inflammaging and Osteoarthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;64:222-38.
- NICE guideline. Osteoarthritis: assessment and management. Evidence reviews for the clinical and cost-effectiveness of intra-articular injections for the management of osteoarthritis 2022.
- Phillips M, Vannabouathong C, Devji T, Patel R, Gomes Z, Patel A, et al. Differentiating factors of intra-articular injectables have a meaningful impact on knee osteoarthritis outcomes: a network meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020;28(9):3031-9.
- Rayahin JE, Buhman JS, Zhang Y, Koh TJ, Gemeinhart RA. High and Low Molecular Weight Hyaluronic Acid Differentially Influence Macrophage Activation. *ACS Biomater Sci Eng*. 2015;1:481-93.
- Renhavis. 2024. Available from: https://www.renehavis.com/IMG/pdf/final_product_chart_renehavis_2017_low.pdf. Accessed on: Mar 7, 2024).
- Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nuesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157(3):180-91.
- Safiri S, Kolahi A-A, Smith E, Hill C, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:819-28.
- Secoli SR, Nita ME, Ono-Nita SK, Nobre M. Health technology assessment: II. Cost-effectiveness analysis. *Arq Gastroenterol*. 2010;47(4):329-33.
- Vasconcelos JTS, Neto JFM, Shinjo SK, Radominski SC. *Reumatologia - Diagnóstico e Tratamento*. 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2019.
- Vincent P. Intra-articular hyaluronic acid in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of single-injection products. *Current Ther Res*. 2019;90:39-51.
- Waddell D, Joseph B. Delayed Total Knee Replacement with Hylan G-F 20. *J Knee Surg*. 2014;29:159-68.
- Watterson JR, Esdaile JM. Viscosupplementation: Therapeutic Mechanisms and Clinical Potential in Osteoarthritis of the Knee. *J Am Acad Orthop Surg*. 2000;8(5):277-84.
- Wood M, Mantilla CB, Horlocker TT, Schroeder DR, Berry DJ, Brown DL. Frequency of myocardial infarction, pulmonary embolism, deep venous thrombosis, and death following primary hip or knee arthroplasty. *Anesthesiology*. 2002;96(5):1140-6.
- Wu YZ, Huang HT, Ho CJ, Shih CL, Chen CH, Cheng TL, et al. Molecular Weight of Hyaluronic Acid Has Major Influence on Its Efficacy and Safety for Viscosupplementation in Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cartilage*. 2021;13:1695-1845.
- Zhang H, Zhang K, Zhang X, Zhu Z, Yan S, Sun T, et al. Comparison of two hyaluronic acid formulations for safety and efficacy (CHASE) study in knee osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, 26-week non-inferiority trial comparing Durolane to Artz. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:51.