

# Impacto orçamentário da diacereína no tratamento da osteoartrite de joelho

## *Budget impact of diacerein in the treatment of knee osteoarthritis*

### **Cristiane Rocha de Oliveira<sup>1</sup>**

Enfermeira, MSc. Coordenadora do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia. Rio de Janeiro, Brasil.

### **Ivan Ricardo Zimmermann**

Farmacêutico, PhD. Analista de Políticas Sociais no Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, Brasil.

### **Eduardo Branco de Sousa**

Médico Ortopedista. PhD. Chefe Substituto da Divisão de Ensino e Pesquisa e Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa; médico do Centro de Cirurgia do Joelho do Instituto Nacional de Traumatologia, Rio de Janeiro, Brasil.

### **Roberto Carlos Lyra da Silva**

Enfermeiro, PhD. Professor Associado III da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro e Coordenador do Programa de Pós-Graduação Doutorado em Enfermagem e Biociências. Pesquisador do Laboratório de Avaliação Econômica e de Tecnologias em Saúde e Coordenador do Laboratório de Simulação e Avaliação de Usabilidade e Fator Humano da UNIRIO.

**Resumo:** *Objetivos:* conhecer os custos e estimar o impacto orçamentário do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia sobre o uso da diacereína no tratamento medicamentoso oferecido aos pacientes ambulatoriais com osteoartrite do joelho. *Método:* foram desenvolvidas etapas para a análise de impacto orçamentário incremental, descrevendo o cenário de linha de base e o conjunto de medicamentos já utilizados na instituição; descrevendo o cenário alternativo com inserção de diacereína e estimando o custo direto da introdução deste medicamento para a fração de pacientes elegíveis. As estimativas serão convertidas em dólares e euros, utilizando a taxa de câmbio do dia 29 de dezembro de 2017, segundo banco central. Dados públicos foram consultados a partir do cadastro de compras governamentais e do sistema informatizado do Instituto. Análise de sensibilidade determinística e probabilística foi aplicada para verificar o impacto de incertezas e pressupostos. O horizonte temporal de cinco anos foi considerado na comparação dos cenários. A análise foi feita sob a perspectiva dos gestores da instituição. *Resultados:* um perfil dos pacientes ambulatoriais com osteoartrites que recebem tratamento no Instituto; medicamentos mais prescritos neste Instituto e seus custos diretos de aquisição. O impacto orçamentário da diacereína como terapia adjuvante foi estimado para este cenário. Houve um aumento de 6% nos custos institucionais de compra de medicamentos. *Conclusões:* a análise do impacto orçamentário da diacereína no tratamento da osteoartrite de joelho permite aos gestores da instituição o planejamento de recursos e implementação de estratégias para tal tratamento, assim como, elaboração de um protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para esta população específica.

**Palavras-chave:** Análise de impacto orçamentário; Farmacoeconomia; Osteoartrite do joelho; Custos da doença; Ortopedia.

**Abstract:** *Objectives:* to know the costs and estimate the budget impact for the Brazilian Traumatology and Orthopedics Institute regarding the use of diacerein in drug treatment offered to outpatients with knee osteoarthritis. *Method:* steps for incremental budget impact analysis were developed describing the baseline scenario and set of medicines has already used in the institution; describing the alternative scenario with insertion of diacerein and estimating the direct cost of this medicine for the fraction of eligible patients. The estimates will be converted into dollars and euros, using the exchange rate of December 29, 2017, according to the central bank. Public data were consulted from the governmental purchase register and the computerized system of the Institute. Deterministic and probabilistic sensitivity analysis were applied to check the impact of uncertainties and conjectures. Time horizon of five years was considered when comparing the scenarios. Analysis were made from the perspective of institution managers. *Results:* a profile of the outpatients with osteoarthritis that receive treatment at Institute; the most prescribed medicines in this institute and its direct cost of acquisition. The budget impact for the Institute of diacerein as an adjuvant therapy were estimated. There was a increase of 6% in purchase institutional drug costs. *Conclusions:* the budget impact of diacerein in the treatment of osteoarthritis of the knee allows the managers of the institution to plan on resources and strategies for such treatment, as well as to develop therapeutic guidelines for this specific population.

**Keywords:** Budget analysis; Pharmaceutical Economics; Knee Osteoarthritis; Cost of Illness; Orthopedics.

<sup>1</sup> cristianer@into.saude.gov.br/  
tiane.hto@gmail.com

## Introdução

Definida como uma síndrome clínica, a osteoartrite do joelho (AO) é lentamente progressiva e caracterizada pela presença de dor nas articulações acompanhada de diferentes níveis de limitação funcional e consequente redução da qualidade de vida.<sup>1</sup> Relacionada ao aumento de custos diretos e indiretos como consequência da morbidade e incapacidade, a OA é considerada uma das doenças de grande impacto econômico ao sistemas de saúde.<sup>2</sup>

Existem múltiplos fatores de risco para a OA, alguns deles podem ser reversíveis, trazendo contribuições importantes para a prevenção primária e secundária.<sup>1</sup> As articulações periféricas mais comumente afetadas são os joelhos, quadris e as pequenas articulações das mãos. Embora a prevalência da síndrome seja mais conhecida entre os idosos, um número significativo de pessoas jovens e fisicamente ativas tem apresentado OA.<sup>1,3</sup>

No Brasil, não há um repositório específico onde se registre o diagnóstico da doença e assim, sua real incidência. Dados do Ministério da Previdência Social<sup>4</sup> demonstram que entre 2009 e 2013 houve registro de 3.723 trabalhadores afastados das atividades laborais pelo código M17 - gonartrose (OA de joelho) da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde - 10ª edição (CID-10), em todo território nacional.

O tratamento da OA tem como objetivos limitar os danos articulares, reduzir a dor e melhorar a função e mobilidade do paciente acometido<sup>1</sup>. Para tanto, há alternativas de tratamento não cirúrgico, através de fisioterapia e intervenções farmacológicas com analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e opioides, além do tratamento cirúrgico que se consiste na artroplastia.

No cenário deste estudo, o Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO) realiza aproximadamente 750 procedimentos de artroplastia ao ano no Centro de Atenção Especializada (CAE) do Joelho. Em 2016, cerca de 4.000 pacientes foram contabilizados aguardando a realização desse procedimento cirúrgico no Instituto. O Instituto atende em seu ambulatório especializado no tratamento conservador da OA de joelho cerca de 760 pacientes ao ano. Com início em meados de 2014, o Programa de Acompa-

nhamento da Osteoartrite (PACTO) do INTO surgiu da demanda de tratamento dos sintomas álgicos e da disfunção causada pela OA, não somente dos pacientes que estão aguardando o procedimento cirúrgico de artroplastia como também dos pacientes que ainda não têm indicação cirúrgica ou não possuem condições clínicas para tal.

A diacereína, um inibidor oral da interleucina-1, é uma das opções terapêuticas para controle da dor, melhora da função e redução da degradação articular. Tem demonstrado benefícios como a menor ocorrência de eventos adversos gastrointestinais, quando comparada aos AINES.<sup>5</sup> Atualmente, o medicamento não está incorporado ao tratamento padrão dispensado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Contudo, foi recentemente incorporado para tratamento ambulatorial dos pacientes com OA atendidos no INTO, instituição orçamentada do sistema público de saúde e com gestão própria da compra de seus insumos e da incorporação de tecnologias. O objetivo da adoção de outras opções terapêuticas no ambulatório de OA do Instituto é estender o tratamento medicamentoso da patologia, postergando a cirurgia primária de artroplastia e, conseqüentemente, a artroplastia de revisão, buscando também manter a qualidade de vida dos pacientes enquanto aguardam possível intervenção cirúrgica.

Uma análise de impacto orçamentário (AIO) tem por objetivo principal conhecer o custo global do manejo de uma doença com a introdução de uma nova alternativa terapêutica e se é possível financiar esta nova alternativa frente ao orçamento disponível.<sup>6</sup>

Os objetivos do estudo foram conhecer os custos diretos associados ao tratamento ambulatorial da OA para o INTO e estimar o impacto orçamentário incremental (IOI) para o Instituto quanto à inserção da diacereína no tratamento medicamentoso dos pacientes ambulatoriais com OA de joelho acompanhados no PACTO.

Considerando o volume de atendimento ambulatorial no INTO de pacientes com OA e elegíveis para a indicação do uso da diacereína, a estimativa do custo direto da adição desse medicamento ao tratamento padrão da doença, assim como a estimativa do impacto orçamentário dessa tecnologia para o Instituto, justifica a proposta de tal objeto de estudo.

## Método

O custo de um determinado tratamento de uma doença equivale, de forma simplificada, a multiplicar seu custo unitário pelo número de indivíduos com a condição clínica e indicação para o tratamento. Assim, a AIO pode ser definida como uma das principais ferramentas da avaliação de tecnologias em saúde (ATS), por permitir aos gestores estimar o potencial número de indivíduos elegíveis e os gastos projetados para determinada tecnologia ao longo dos anos. É a avaliação das consequências financeiras advindas da adoção de uma nova tecnologia para um dado problema de saúde, dentro de um determinado cenário e com os recursos disponíveis para incorporação.<sup>6, 7, 8, 9, 10</sup> Para essa análise, são considerados: o conjunto das tecnologias já utilizadas para o dado problema de saúde, compreendendo o gasto atual com esse problema; a fração de indivíduos elegíveis para a nova intervenção; seus custos diretos e o grau de difusão após incorporação.<sup>7</sup> O IOI consiste na diferença de custos entre o cenário do novo tratamento e o cenário de referência ou já adotado.<sup>8,9</sup>

Um impacto positivo reflete aumento dos custos e pode ou não ser compatível com os recursos disponíveis, enquanto um impacto negativo reflete uma economia de recurso imediato. A análise desses resultados e suas consequências econômicas, clínicas e sociais em curto, médio e longo prazo não são contempladas em uma AIO. Porém, esta avaliação permite prever como a mudança na oferta de uma tecnologia influenciará o custeio futuro de um problema de saúde, determinando o quanto de recurso adicional o gestor terá de dispor para cobrir as despesas dessa incorporação.<sup>11</sup>

Os relatórios do Sistema MV® de gestão hospitalar usado no Instituto foram utilizados como fonte de coleta dos dados sobre custos, quantitativo de medicamentos dispensados e população alvo no cenário do INTO para desenvolver as estimativas, dentro do horizonte temporal proposto no estudo. Foram desenvolvidas planilhas eletrônicas no Excel para auxílio no planejamento, extração dos dados e consolidação das estimativas.

Também foi realizada busca dos estudos comparativos e análises econômicas quanto ao uso da diacereína em pacientes com OA de joelho nas bases de artigos científicos MEDLINE (PubMed), Cochrane

e LILACS, utilizando descritores oficiais Decs e MeSh, sinônimos e entre-termos, para a comparação de parâmetros e definição de conceitos.

Diante dos diferentes graus de incerteza que são gerados nos estudos econômicos devido aos parâmetros e pressupostos empregados é recomendada uma análise de sensibilidade no modelo proposto.<sup>7, 12</sup> Assim, para estimar parâmetros como população alvo e a prevalência do uso da diacereína e dos demais medicamentos, foi realizada análise de sensibilidade determinística com intervalo de confiança IC 95%, para adequada avaliação desses fatores de incertezas. Quanto ao pressuposto de uma população constante no horizonte temporal, foi realizada análise de sensibilidade com aumento anual da população alvo em 5% ao ano, no horizonte de cinco anos.

O trabalho obteve aprovação da Comissão Científica do INTO, sob o REG nº 042/2017 e não recebeu nenhum financiamento específico de agências de financiamento dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

### *Tecnologia avaliada*

O tratamento medicamentoso padrão da OA de joelho, segundo os guias de prática clínicas nacionais e internacionais<sup>1,13, 14</sup>, consiste na prescrição de analgésico, AINES e opióides.<sup>1,13</sup> Aguardando a atualização de uma diretriz terapêutica nacional, esse também é o tratamento praticado na rede pública de assistência ambulatorial ortopédica dos pacientes com OA de joelho.

A diacereína é um inibidor dos efeitos da IL-1b, reduzindo a síntese de macromoléculas específicas da cartilagem. Além disso, o medicamento também diminui a secreção estimulada por IL-1b das metaloproteinases e agreganases, prevenindo assim os danos à cartilagem provocados por estas enzimas<sup>15</sup>. Administrada por via oral, a diacereína tem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) com validade até 2020 sob o número 103410052 e encontra-se entre uma gama de medicamentos ainda considerados como segunda linha para o tratamento da OA de joelho. Assim, o medicamento é recomendado em algumas diretrizes clínicas internacionais baseadas em evidências, dado seu resultado nos desfechos mais relevantes para a doença articular nos estudos científicos.<sup>5</sup>

No presente estudo, foi considerada como tecnologia em avaliação o tratamento com a diacereína de 50 a 100mg por via oral, enquanto foi considerado como tratamento medicamentoso instituído e utilizado no PACTO o uso oral de paracetamol ou dipirona, AINES, opioide fraco (tramadol/codeína), além da viscosuplementação intra-articular com ácido hialurônico.

### ***Desfechos considerados***

Os principais desfechos para os tratamento da OA são o controle da dor e a melhora da função articular, mensurados por resultados de escalas e escores.

Embora os estudos<sup>5, 15, 16, 17, 18</sup> demonstrem resultados de eficácia clínica da diacereína, nesta AIO não foi incluída a avaliação dos desfechos alcançados pelo tratamento adjunto com este medicamento nos pacientes que constituíram a coorte do PACTO em relação aos custos. Porém, na análise de sensibilidade foi considerada a possível ocorrência da diarreia como evento adverso e realizada a composição de um cenário com pressuposto de 10% de ocorrência do evento nos pacientes, sem tolerabilidade.

### ***Cenários***

Neste estudo, foram comparados dois cenários. O cenário 1 foi constituído pela terapia utilizada no tratamento ambulatorial do INTO: analgésicos (paracetamol e dipirona), AINES (ibuprofeno, cetoprofeno, celecoxibe e etoricoxibe), inibidores da bomba de próton (omeprazol e ranitidina), condroprotetor (diacereína), opioide fraco (tramadol e codeína) e viscosuplementação (hilano GF20). O cenário 2 foi constituído pelos mesmos medicamentos, exceto a diacereína.

### ***População alvo***

Foram determinados como população do estudo os 1.121 pacientes com diagnóstico de OA de joelho tratados no ambulatório PACTO do INTO, desde sua implantação no fim 2014 até o ano de 2016. A estimativa anual dos pacientes para os quais é prescrita a diacereína, assim como os demais medicamentos, foi obtida a partir da aferição da demanda anual de atendimento nesse ambulatório por meio do sistema institucional MV(PORTAL)®. Após a estimativa, assumimos um modelo estático, onde esse número de pacientes se manterá anualmente constante den-

tro do horizonte temporal. Tal decisão se deve ao fato de esses pacientes serem provenientes da fila de espera por atroplastia de joelho no INTO, que atualmente é de aproximadamente 2 anos.

### ***Perspectiva e horizonte temporal***

Para esta AIO foram considerados os custos diretos da diacereína e dos demais medicamentos sob a perspectiva do gestor do INTO. Um horizonte temporal de cinco anos foi considerado.

### ***Custos***

Os valores de custos, tanto da diacereína quanto dos demais medicamentos do tratamento, foram obtidos por meio do sistema de informações e registro de preços de licitações do INTO, além do site de compras governamentais (COMPRASNET). Somente o custo direto com a diacereína foi considerado, ou seja, o custo de aquisição da nova tecnologia. Seguindo as recomendações da literatura, para o horizonte temporal de até 5 anos, não foi utilizado ajustes inflacionários nesta avaliação.<sup>7, 8, 9, 10</sup> As estimativas foram convertidas em dólares e euros, utilizando a taxa de câmbio do dia 29 de dezembro de 2017, segundo banco central.

## **Resultados**

### ***Perfil dos pacientes***

Com os dados coletados no sistema de registro eletrônico institucional, portal MV, foi possível conhecer o perfil dos pacientes atendidos no ambulatório do INTO para acompanhamento da OA de acordo com: sexo, idade e condição articular.

É importante ressaltar que, do total de 1.121 pacientes atendidos no PACTO, com média de 760 atendimentos ao ano, 56% passaram somente pela primeira consulta e 44% foram atendidos em consultas subsequentes. Porém, apenas 20% dessa população foi avaliada com o escore específico para articulação do joelho *Knee Society Score* (KSS)<sup>19</sup>, em versão traduzida e validada transculturalmente. O que correspondeu a 220 pacientes e 360 articulações.

Como pode ser visto na Tabela 1, essa população é composta, em sua maioria (63%), por mulheres com média de idade de 60 anos. Os homens apresentam uma média de idade ligeiramente menor: 57 anos.

Tabela 1. Perfil dos pacientes atendidos no PACTO\*

Sexo (IC 95%)				Idade Média (IC 95%)	
Homens		Mulheres		Homens	Mulheres
N	%	N	%		
415 (384-447)	37 (34-40)	706 (674-737)	63 (60-66)	57 (55-58)	60 (59-61)

Programa de acompanhamento da osteoartrite  
Fonte: elaboração própria - Dados do sistema MVPORTAL INTO

Quanto à primeira avaliação unilateral ou bilateral da articulação do joelho com o KSS, podemos observar (Tabela 2) que a média da pontuação e a nota da função articular inicial nas mulheres foi 65 e 63, respectivamente. Nos homens, a média dos resultados iniciais dessa avaliação foram de 63 e 64, respectivamente. Com um ou dois anos de tratamento, a avaliação com o KSS nas mulheres evoluiu para a média de 69 na pontuação articular, permanecendo com média de 63 na função. No mesmo período, a avaliação nos homens não mostrou evolução, permanecendo com a média de 63 na pontuação e 62 na média da função articular. É necessário salientar que o número de articulações avaliadas por meio do escore nas consultas subsequentes diminuiu consideravelmente, prejudicando uma melhor análise dos resultados de evolução da condição articular desses pacientes.

### Medicamentos utilizados no PACTO

Com o sistema de dispensação de medicamentos da farmácia do INTO, foi possível aferir a demanda da população para cada um dos medicamentos, como

pode ser visualizado na Tabela 3. Assim, foi observado que 62% dos pacientes atendidos no programa receberam diacereína para o tratamento de 180 dias e que 44% foram submetidos ao procedimento de viscosuplementação, tendo 21% dos pacientes do PACTO feito uso de ambos. A dipirona foi o medicamento analgésico mais dispensado seguido pelo opioide fraco cloridrato de tramadol, onde 36% e 25% dos pacientes receberam tais medicamentos, respectivamente. Entre os AINE prescritos para esses pacientes, os seletivos para COX2, celecoxibe e etoricoxibe, apresentaram juntos percentual de demanda até três vezes maior que os AINE não seletivos ibuprofeno e cetoprofeno. O analgésico paracetamol teve igual percentual de prescrição que a sua associação com o opioide fraco codeína, cerca de 6%. A codeína sem associação também foi prescrita para menos de 5% dos pacientes.

Apesar de recomendados para prevenir eventos gástricos provocados por uso contínuo de AINE, medicamentos protetores da bomba de próton, como omeprazol e ranitidina, foram prescritos apenas para 2,5% da população estudada.

Tabela 2. Perfil da condição articular dos pacientes atendidos no PACTO\*

KSS † inicial - méd (IC 95%)				KSS † final - méd (IC 95%)			
Pontuação joelho		Nota inicial da função		Pontuação final		Nota final da função	
Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher
N = 108 ‡	N = 124 ‡	N = 108 ‡	N = 252 ‡	N = 24 ‡	N = 55 ‡	N = 24 ‡	N = 22 ‡

\* Programa de acompanhamento da osteoartrite

† Knee Society Score Número

‡ Número de articulações avaliadas

Fonte: elaboração própria – Dados do sistema MVPORTAL INTO

**Tabela 3.** Prevalência do uso de medicamentos no PACTO\*

Medicamentos	N= 1121	%	(IC 95%)
Diacereína 50mg Cápsulas	698	62	59-65
Viscossuplementação (Hilano 8,0 mg/mL)	491	44	41-47
Dipirona Sódica 500mg comprimido	403	36	33-39
Cloridrato de tramadol 50mg cápsula	275	25	22-27
Celecoxibe 200mg cápsula	123	11	9-13
Paracetamol 500mg + Codeína 30mg comprimido	84	7	6-9
Paracetamol 500mg Comprimido	72	6	5-8
Ibuprofeno 600mg Comprimido	66	6	5-7
Etoricoxibe 90mg Comprimido	51	5	3-6
Fosfato de codeína 30mg Comprimido	41	4	3-5
Cloridrato de ranitidina 150mg Comprimido	26	2	1,6-3
Cetoprofeno 50mg cápsula	24	2	1-3
Omeprazol 20mg cápsula	2	0,2	0,05-0,6

\*Programa de acompanhamento da osteoartrite

Fonte: elaboração própria – Dados do sistema MVPORTAL INTO

**Cenários**

Os cenários 1 e 2 foram determinados de acordo com a demanda aferida dos medicamentos prescritos para os pacientes atendidos no PACTO e com seus custos, segundo o registro de preços de compras governamentais.

**Cenário 1**

Para o Cenário 1 considerou-se a prescrição dos analgésicos, AINE, opióides fracos, protetores da

bomba de próton, viscossuplementação e diacereína de acordo com as posologias descritas nas bulas dos medicamentos registradas na Anvisa. Os analgésicos, AINE e opióides fracos, assim como os protetores gástricos foram estimados para um tratamento de 10 dias da crise álgica. A viscossuplementação foi estimada em uma infusão anual e a diacereína foi estimada para uso por um período máximo de 180 dias. Assim, observamos os custos por dose e por tratamento de cada medicamento (Tabela 4).

**Tabela 4.** Custo anual do tratamento da OA no Cenário 1

Medicamento	N=760	Dose diária	Custo por dose	Custo por Paciente (R\$)	Custo anual (R\$)
Diacereína 50mg Cápsulas	473	2	3,25	1.170,00	553.667,80
Viscossuplementação (Hilano 8,0 mg/mL)	333	1	950,00	950,00	316.237,29
Dipirona Sódica 500mg comprimido	273	4	0,06	2,40	655,73
Cloridrato de tramadol 50mg cápsula	186	4	0,10	4,00	745,76
Celecoxibe 200mg cápsula	83	1	2,49	24,90	2.076,41
Paracetamol 500mg + Codeína 30mg comprimido	57	6	0,27	16,20	922,58
Paracetamol 500mg Comprimido	49	4	0,09	3,60	175,73
Ibuprofeno 600mg Comprimido	45	3	0,07	2,10	93,97
Etoricoxibe 90mg Comprimido	35	1	4,06	40,60	1.403,80
Fosfato de codeína 30mg Comprimido	28	6	0,68	40,80	1.134,10
Cloridrato de ranitidina 150mg Comprimido	18	2	0,13	2,60	45,83
Cetoprofeno 50mg cápsula	16	4	0,22	8,80	143,19
Omeprazol 20mg cápsula	1	1	0,05	0,50	0,68
<b>TOTAL</b>					<b>877.302,85</b>

Fonte: elaboração própria – Atas de compras ano 2016 (COMPRASNET)

## Cenário 2

No Cenário 2 considerou-se as mesmas condições de prescrição dos analgésicos, AINE, opióides fracos, protetores da bomba de próton e viscosuplementação, porém sem a disponibilidade da diacereína (Tabela 5). Foram mantidos o período estimado para um tratamento de 10 dias da crise álgica e uma infusão anual da viscosuplementação.

## Análise

Ao comparar os custos entre os cenários 1 e 2 observamos que o uso da diacereína por seis meses ao ano resulta em um impacto orçamentário incremental de R\$ 553.667,80 anuais, cerca de US\$167.372,37 ou €116.228,78 (Tabela 6). Como foi assumido o

pressuposto de que a população alvo será anualmente constante, ao longo de cinco anos esse impacto total corresponderá a R\$ 2.768.338,98, cerca de US\$ 837.013,66 ou €697.806,76.

## Análises de sensibilidade

### Aumento anual da população alvo

Em um horizonte temporal de cinco anos, com um aumento anual de 5% da população alvo e mantendo o percentual proporcional da demanda dessa população, tanto para diacereína quanto para os demais medicamentos, o impacto orçamentário incremental do Cenário 1, que disponibiliza a diacereína, aumenta, em média, R\$47.328,18, cerca de US\$14.309,78 e €11.929,86, a partir do segundo ano.

**Tabela 5.** Custo anual do tratamento da OA no Cenário 2

Medicamento	N=760	Dose diária	Custo por dose	Custo por Paciente (R\$)	Custo anual (R\$)
Viscosuplementação (Hilano 8,0 mg/mL)	333	1	950,00	950,00	316.237,29
Dipirona Sódica 500mg comprimido	273	4	0,06	2,40	655,73
Cloridrato de tramadol 50mg cápsula	186	4	0,10	4,00	745,76
Celecoxibe 200mg cápsula	83	1	2,49	24,90	2.076,41
Paracetamol 500mg + Codeína 30mg comprimido	57	6	0,27	16,20	922,58
Paracetamol 500mg Comprimido	49	4	0,09	3,60	175,73
Ibuprofeno 600mg Comprimido	45	3	0,07	2,10	93,97
Etoricoxibe 90mg Comprimido	35	1	4,06	40,60	1.403,80
Fosfato de codeína 30mg Comprimido	28	6	0,68	40,80	1.134,10
Cloridrato de ranitidina 150mg Comprimido	18	2	0,13	2,60	45,83
Cetoprofeno 50mg cápsula	16	4	0,22	8,80	143,19
Omeprazol 20mg cápsula	1	1	0,05	0,50	0,68
TOTAL					323.635,05

Fonte: elaboração própria – Atas de compras ano 2016 (COMPRASNET)

**Tabela 6.** Impacto Orçamentário incremental (IOI) com a inserção da diacereína no tratamento da OA no horizonte temporal

Ano	Prevalência de atendimento	Cenário 1 (R\$)	Cenário 2 (R\$)	IOI (R\$)	IOI (R\$)
2017	760	877.302,85	323.635,05	553.667,80	2.768.338,98

Fonte: elaboração própria

Na Tabela 7 podemos observar que, ao final dos cinco anos, o IOI se eleva para R\$671.122,48 com o uso da diacereína no Cenário 1. Assim, com o pressuposto aumento de 164 pacientes neste cenário ao longo do período, o IOI total será de R\$3.051.665,09, cerca de US\$922.677,96 e €769.223,90, ao final do horizonte temporal proposto.

### ***Estimativa determinística da população e dos custos***

Na análise de sensibilidade determinística foram utilizados os intervalos de confiança dos percentuais de prevalência do uso dos medicamentos presentes na Tabela 3 para calcular os custos máximo e mínimo de cada cenário. Assim, como pode ser observado na Tabela 8, o cenário com a diacereína pode ter o custo mínimo de R\$826.531,81 (US\$249.903,79 / €208.341,35) e chegar ao custo máximo de R\$926.414,92 (US\$280.103,68 / €233.518,58).

**Tabela 7.** Análise de sensibilidade quanto ao aumento da população alvo (5%/ano)

Ano	2017	2018	2019	2020	2021
População atendida	760	798	838	880	924
Custo Cenário 1 (R\$)	877.302,85	921.167,99	967.341,82	1.015.824,35	1.066.615,57
Custo Cenário 2 (R\$)	323.635,05	341.834,80	358.869,23	376.755,32	395.493,09
IOI	553.667,80	579.333,19	608.472,60	639.069,03	671.122,48
IOI em 5 anos					3.051.665,09

Fonte: elaboração própria

**Tabela 8** - Análise sensibilidade determinística dos custos

Variável	Custo Mínimo (R\$)	Custo Base (R\$)	Custo Máximo (R\$)
Cenário 1 inserção da diacereína	826.531,81	877.302,85	926.414,92
Cenário 2 sem a diacereína	301.903,81	323.635,05	348.434,92
IOI	524.628,00	553.667,80	577.980,00

Fonte: elaboração própria

### ***Ocorrência de evento adverso***

Os eventos adversos mais comuns causados pelo uso da diacereína são os gastrointestinais. Até 10% dos pacientes podem apresentar diarreia ou aumento do trânsito intestinal. No entanto, a literatura ressalta que tal ocorrência pode ser manejada com diminuição da dose do medicamento de 2 para 1 comprimido por dia.<sup>16, 17, 18</sup> Os resultados dos estudos demonstraram que o risco relativo de eventos adversos gastrointestinais (diarreia, dispepsia e náuseas) causados pelo uso da diacereína é estatisticamente superior quando comparado ao placebo. Tal risco, porém, é estatisticamente similar quando comparado ao uso de AINES. Tanto a dispepsia quanto as reações dermatológicas como prurido, edema e *rush* foram mais intensas com o uso de AINES.<sup>5, 16, 17, 18</sup>



**Tabela 9.** Análise de sensibilidade considerando migração de 10% dos pacientes em uso de diacereína para a viscosuplementação devido a evento adverso diarreia

Medicamento	N=760	Dose diária	Custo por dose (R\$)	Custo por Paciente (R\$)	Custo Anual (R\$)
Diacereína 50mg Cápsulas	426	2	3,25	1.170,00	498.420,00
Diacereína 50mg Cápsulas	47	2	3,25	390,00	18.330,00
Viscosuplementação (Hilano 8,0 mg/mL)	364	1	950,00	950,00	345.800,00
Dipirona Sódica 500mg comprimido	273	4	0,06	2,40	655,73
Cloridrato de tramadol 50mg cápsula	186	4	0,10	4,00	745,76
Celecoxibe 200mg cápsula	83	1	2,49	24,90	2.076,41
Paracetamol 500mg + Codeína 30mg comprimido	57	6	0,27	16,20	922,58
Paracetamol 500mg Comprimido	49	4	0,09	3,60	175,73
Ibuprofeno 600mg Comprimido	45	3	0,07	2,10	93,97
Etoricoxibe 90mg Comprimido	35	1	4,06	40,60	1.403,80
Fosfato de codeína 30mg Comprimido	28	6	0,68	40,80	1.134,10
Cloridrato de ranitidina 150mg Comprimido	18	2	0,13	2,60	45,83
Cetoprofeno 50mg cápsula	16	4	0,22	8,80	143,19
Omeprazol 20mg cápsula	1	1	0,05	0,50	0,68
<b>TOTAL</b>					<b>869.947,76</b>

Fonte: elaboração própria – Atas de compras ano 2016 (COMPRASNET)

Assim, uma mudança de conduta no atendimento do ambulatório do PACTO, influenciada pela ocorrência de diarreia como evento adverso, teria uma redução no custo da diacereína com o pressuposto que 10% dos pacientes apresentariam esse evento de forma intolerante, nos primeiros dois meses do tratamento. Tais pacientes migrariam para a viscosuplementação. Os demais pacientes (90%) seguiriam o tratamento na mesma posologia de 2 comprimidos/dia por 6 meses (180 dias) como podemos observar na Tabela 9.

### **Discussão e principais resultados**

Na análise dos cenários, foi possível observar que a incorporação do medicamento diacereína, sem caráter substitutivo mas como terapia adjunta para a OA, teve um IOI para o INTO com aumento dos custos diretos com medicamentos no PACTO. Este IOI alcançou 6% dos custos institucionais com medicamentos. A análise de sensibilidade determinística e probabilística, tanto para a população alvo para uso da diacereína quanto para uso dos demais medicamentos dispensados no PACTO, não refletiu mudanças consideráveis nos valores das estimativas. Os resultados foram muito próximos.

O aumento da população alvo é uma variável importante a ser considerada para a prospecção de custos

no PACTO. Apenas 5% de aumento anual nesta população refletiu em um crescimento considerável no IOI com a inserção da diacereína. Cerca de 164 pacientes a mais nesse ambulatório pode acarretar um custo incremental total acima de 3 milhões em 5 anos.

Entre outras observações que podem contribuir com variáveis a serem investigadas em futuros estudos estão: que um percentual maior de pacientes deve ser avaliado por escore (KSS) para gerar dados comparativos de efetividade; ainda, que o percentual de uso dos protetores gástricos não corresponde ao percentual do uso de AINE COX1.

### **Conclusões**

Considerando o impacto incremental observado com uso da diacereína, com consequente aumento dos custos ao orçamento institucional, percebe-se a necessidade da implantação de estratégias terapêuticas pelos gestores, assim como, elaboração de protocolo clínico e diretriz terapêutica para esta população específica, com melhor planejamento dos recursos.

Os resultados desta AIO também podem fornecer dados essenciais e subsídios para avaliações de custos e discussões sobre a incorporação deste tratamento em instituições semelhantes.

## Referências

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). National Clinical Guideline Centre. Guideline development group/ Clinical guideline CG177. Osteoarthritis - Care and management in adults: update 2014. London: NICE, 2008 [Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177>. Acesso em: ago. 2015].
2. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ*. 2003; 81(9):646-656.
3. 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.
4. Ministério da Previdência Social (Brasil) [homepage na internet]. Previdência Social. AEAT Infologo. Base de Dados Estatísticos de Acidentes do Trabalho. Estatísticas de Acidentes do Trabalho. Acidentes do Trabalho por CID. [Disponível em: <http://www.previdencia.gov.br/dados-abertos/dados-abertos-sst/>. Acesso em: dez.2015]
5. Kongtharvonskul J, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Woratanarat P, Thakkinstian A. Efficacy and safety of glucosamine, diacerein, and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2015; 20(24): 2-11.
6. Álvarez JS. Evaluación Económica de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias: Principios, métodos y aplicaciones em política sanitária. Springer Healthcare Iberica (Madrid). 2012; 10:127-46
7. Ferreira-Da-Silva *et al*. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad Saude Publica*. 2012;28(7):1223-38.
8. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, 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*. 2007; 10:336-47. 2.
9. Neumann PJ. Budget impact analyses get some respect. *Value Health*. 2007; 10:324-5.
10. Medeiros MFB, Okumura LM, Riveros BS, Lucchetta RC, Rosim M, Nita ME. Análise de Impacto Orçamentário. *J Bras Econ Saúde*. 2018. 10 (1): 75-79.
11. Silva MT, Silva EM, Pereira M. Análise de Impacto Orçamentário. *Epidemiol. Serv. Saude* (Brasília), 2017, 26(2):421-424.
12. Kristensen FB, Sigmund H. [ed.]. *Health Technology Assessment Handbook*. Copenhagen: Danish Center for Health Technology Assessment; National Board of Health, 2007.
13. Department of Defense (US). Department of Veterans Affairs (VA/DoD). Clinical Practice Guideline. The Non-Surgical Management of Hip & Knee Osteoarthritis. VA/DoD Evidence Based Practice. Washington: VA/DoD, 2014.
14. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia Colégio Brasileiro de Radiologia. *Artrose do Joelho: Tratamento Cirúrgico*. Brasília: Associação Médica Brasileira; Conselho Federal de Medicina, 2007.
15. Pujol JP, Chadjichristos C, Legendre F, Bauge C, Beauchef G, Andriamanalijaona R *et al*. Interleukin-1 and transforming growth factor-beta 1 as crucial factors in osteoarthritic cartilage metabolism. *Connect Tissue Res*. 2008;49(3):293-7. doi:10.1080/03008200802148355.
16. Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes MTV. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; 2, art. n. CD005117. doi: 10.1002/14651858.CD005117.pub3.
17. Bartelsyz EM, Bliddalyx H, Schondorffy PK, Altmank RD, Zhang W, Christenseny R. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2010; 18:289e296.
18. Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A Meta-analysis of Controlled Clinical Studies with Diacerein in the Treatment of Osteoarthritis. *Arch Intern Med*. 2006;166:1899-1906.
19. Silva ALP, Demange MK, Gobbi RG, Silva TFC, Pécora JR, Croci AT. Tradução e validação da escala Knee Society Score (KSS) para a língua portuguesa. *Acta Ortop Bras*. 2012; 20(1): 25-30.

*Recebida em: 05/02/2019.*

*Aceita para publicação em: 20/05/2019.*