

**Ampliação da DUT da rizotomia
percutânea com ou sem radiofrequência
para tratamento de osteoartrite em joelho
- Modelo de custo efetividade**

São Paulo, abril de 2019

Sumário

Lista de figuras	4
Lista de tabelas.....	5
Sumário executivo	6
1. INTRODUÇÃO	8
1.1. Aspectos epidemiológicos da doença.....	8
1.2. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da doença	9
1.3. Tratamentos recomendados	10
1.4. Descrição da tecnologia.....	11
1.4.1. Indicação	12
2. MÉTODOS	14
2.1. População em estudo e subgrupos.....	14
2.2. Perspectiva da análise.....	14
2.3. Alternativas comparadas	14
2.3.1. Tratamento atual	14
2.3.2. Tratamento avaliado	14
2.4. Horizonte temporal	15
2.5. Taxa de desconto	15
2.6. Desfecho de saúde utilizado para o modelo	15
2.7. Medidas de efetividade	15
2.7.1. Utilidade	15
2.8. Estimativa de recursos despendidos e de custos	15
2.8.1. Procedimento da rizotomia	15
2.8.2. Injeção de esteroides intra-articular	16
2.9. Faixa de custo utilidade	16
2.10. Método de modelagem.....	17
2.11. Pressupostos do modelo.....	18
2.12. Métodos analíticos de apoio.....	19
2.12.1. Análise de sensibilidade probabilística	19
2.12.2. Análise de sensibilidade probabilística	20
3. RESULTADOS	20
3.1. Caso base	20
3.2. Análise de sensibilidade univariável	20
3.2.1. CE por QALY em 6 meses.....	20

3.2.2.	CE por QALY em 12 meses.....	21
3.3.	Análise de sensibilidade probabilística.....	21
3.3.1.	CE por QALY em 6 meses.....	21
3.3.2.	CE por QALY em 12 meses.....	22
4.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	22
5.	REFERÊNCIAS	24

Lista de figuras

Figura 1. Comparação entre a radiofrequência padrão e a radiofrequência resfriada	12
Figura 2. Análise de sensibilidade probabilística com 10.000 iterações	21
Figura 3. Análise de sensibilidade probabilística com 10.000 iterações	22

Lista de tabelas

Tabela 1. Dados de QALY	15
Tabela 2. Descrição dos custos para o teste de avaliação de resposta	15
Tabela 3. Descrição dos custos para o COOLIEF*.	16
Tabela 4. Parâmetros variados na análise univariável	19
Tabela 5. Parâmetros variados na análise probabilística	20
Tabela 6. Resultado no caso base.....	20
Tabela 7. Análise de sensibilidade univariável.....	21
Tabela 8. Análise de sensibilidade univariável.....	21

Sumário executivo

Objetivos: avaliar a custo efetividade da rizotomia com ou sem radiofrequência para tratamento de osteoartrite em joelho. Esta submissão está sendo feita pela distribuidora OPTIKA do produto COOLIEF* da AVANOS, portanto a análise será feita para o dispositivo COOLIEF*.

Perspectiva da análise: sistema de saúde privado brasileiro (ROL da ANS 2019-2020).

Justificativa: pacientes diagnosticados com osteoartrite dolorosa no joelho, tem sua qualidade de vida prejudicada, necessitando de alívio sintomático de longo prazo. A ablação por radiofrequência resfriada demonstrou melhorias importantes no processo da dor, função física e ganho de qualidade de vida relacionada à saúde em comparação com a terapia conservadora que se baseia na administração de injeções de esteroides intra-articulares (IAS). Este relatório tem como objetivo ampliar a indicação de uso da rizotomia já inclusa no ROL de procedimentos e que suas diretrizes de utilização, publicadas em 2018⁽¹⁾, contempla o seu uso em dor facetária (lombalgia, dorsalgia ou cervicalgia) na qual o paciente tenha limitação das Atividades da Vida Diária (AVDs) por pelo menos 6 semanas, redução >50% da dor referida medida pela VAS após infiltração facetária utilizando anestésico local e falha no tratamento conservador adequado, acrescentando a indicação para o uso em osteoartrite de joelho.

Métodos: o modelo econômico foi construído com base nos dados de eficácia (*Knee Score Oxford [OKS]*), a partir de um estudo randomizado. Foram comparados os resultados de pacientes que foram submetidos a rizotomia com COOLIEF* com pacientes que fizeram uso de injeção intra-articular com esteroides, em 6 meses de tratamento e 12 meses de tratamento. Foram considerados os resultados de custos dos tratamentos comparados, com base no sistema privado brasileiro.

Resultados: de acordo com o presente modelo, a utilização do COOLIEF* quando comparado com a injeção intra-articular com corticoide mostra um aumento de 0,091 de QALY em 6 meses e 0,229 de QALY em 12 meses com uma diferença de custo de R\$ 18.525,92

Conclusões: tratar pacientes com COOLIEF* resultou em melhorias significativas no OKS comparado com a injeção intra-articular, que se traduziu em ganhos QALY em 6 e 12 meses de 0,091 e 0,229 por paciente, respectivamente, com base na OKS. O emprego de pressupostos de custo que refletiam as configurações de cuidados utilizados no estudo clínico (todos os pacientes ambulatoriais) resultou em ICER de R\$ 200.581,54 por QALY aos 6 meses e R\$ 80.525,92 por QALY aos 12 meses. Estas estimativas refletem o benefício sustentado de CRFA durante 12 meses, enquanto o efeito do IAS parece diminuir ao longo deste horizonte de tempo.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Aspectos epidemiológicos da doença

Um aumento crescente das doenças reumáticas tem sido observado ao longo dos últimos anos. Nos EUA, estima-se que 54,4 milhões de adultos tenham diagnóstico médico de algum tipo de artrite, com prevalência significativamente maior em mulheres (23,5%) do que em homens (18,1%)⁽²⁾.

A osteoartrite (também conhecido como artrose) é a doença mais comum do grupo das artrites. A prevalência e incidência da osteoartrite dos joelhos foi estudada na metanálise de Pereira et al (2011), que apontou uma prevalência geral da doença de 23,9%, com uma notável diferença entre a prevalência em homens (21,0%) e mulheres (27,3%)⁽³⁾.

Por se tratar de um desgaste da cartilagem e alterações ósseas, a osteoartrite ocorre com maior frequência com o aumento da idade, e, considerando o aumento da expectativa de vida, a tendência é de que ocorra um aumento da prevalência e incidência da doença⁽⁴⁾.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Reumatologia, evidência radiológica ou clínica da osteoartrite ocorre em 85% dos pacientes com idade em torno dos 75 anos, mas somente 30% a 50% desses indivíduos referem dor crônica, classificada como osteoartrite sintomática⁽⁵⁾. A literatura aponta que a prevalência da osteoartrite sintomática em pacientes idosos (idade ≥ 60 anos) é de 24,3% em homens e de 33,6% em mulheres⁽⁴⁾. Além disso, a incidência da osteoartrite ajustada por sexo e faixa etária é de 0,24 pessoas/ano⁽⁶⁾.

A osteoartrite é responsável por uma significativa carga econômica: nos EUA, a osteoartrite está entre as condições de saúde mais caras para tratar quando há indicação de artroplastia total de joelho; em 2013, foi a segunda condição de saúde mais cara tratada nos hospitais dos EUA, representando cerca de 4,3% dos custos combinados para todas as hospitalizações no país (cerca de US\$16,5 bilhões)⁽⁷⁾.

No Brasil, a osteoartrite é responsável por 7,5% de todos os afastamentos do trabalho, e a quarta doença a determinar aposentadoria (6,2%)⁽⁸⁾.

1.2. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da doença

A osteoartrite é uma doença crônica que pode, progressivamente, levar à incapacidade funcional. A etiologia da doença é multifatorial, e acomete com maior frequência as mãos, quadris e joelhos.

A doença é caracterizada por áreas focais de perda de cartilagem articular dentro das articulações sinoviais, associadas à hipertrofia do osso e espessamento da cápsula⁽⁴⁾.

As manifestações clínicas da doença são, em geral, dores nas articulações, sensibilidade, diminuição da flexibilidade de movimentos e inflamação local de graus variáveis.

Quando no início das manifestações, a dor relatada é geralmente relacionada à atividade física, enquanto que a dor constante costuma se manifestar numa fase mais avançada da doença⁽⁹⁾. Assim, há uma importante interação entre a dor e o movimento: movimentos físicos desencadeiam dor no paciente, e a dor, por sua vez, causa limitações físicas. Além disso, rigidez e crepitação também estão associadas à incapacidade funcional.

As alterações radiográficas e diretrizes clínicas são usadas como uma referência diagnóstica, dado que os sinais e sintomas podem diferir entre os sítios articulares afetados. Para a osteoartrite do joelho, um diagnóstico confiável pode ser feito em pacientes com idade maior que 40 anos que apresentem dor no joelho relacionada à atividade, rigidez matinal de curta duração, limitação funcional e um ou mais achados típicos de exame, como crepitação, restrição de movimentos ou alteração óssea. Essa definição é válida tanto para pacientes que não realizaram a radiografia, quanto para aqueles em que a radiografia aparente estar normal⁽¹⁰⁾.

Alguns fatores de risco estão fortemente associados à incidência de osteoartrite do joelho, e podem ajudar a identificar os pacientes nos quais o diagnóstico da doença seja mais provável. São eles: idade (pacientes acima de 50 anos), sexo feminino, maior índice de massa corporal (IMC), lesão anterior no joelho, frouxidão articular, histórico familiar e a presença de nódulos de Heberden⁽¹⁰⁾.

1.3. Tratamentos recomendados

A estratégia convencional para o tratamento da osteoartrite tem sido empregar tratamento terapêutico conservador para reduzir a dor e a inflamação através de analgésicos orais, incluindo anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou opioides, injeções de corticosteroides ou injeção de agentes biológicos (como o hialuronato de sódio ou plasma rico em plaquetas).

Está bem documentado que tanto o uso crônico de AINEs como de opioides podem levar a complicações sistêmicas envolvendo os sistemas gastrointestinal, renal e cardiovascular⁽¹¹⁾. O uso de opioides apresenta risco significativo de tolerância e dependência, bem como efeitos adversos graves, incluindo overdose e morte. Outros tratamentos conservadores, incluindo fisioterapia e quiropraxia, exigem visitas de rotina que podem aumentar o impacto econômico da dor musculoesquelética crônica, aumentando o custo da assistência médica. Uma revisão recente feita por Epstein (2018)⁽¹²⁾ relata evidências clínicas que também apontam para a duração limitada e a eficácia de injeções de esteroides para as quais os efeitos negativos de longo prazo também foram bem documentados.

Intervenções cirúrgicas como a substituição total de articulações, fusões cervical ou lombar, fusões da articulação sacroilíaca, bem como a variedade de procedimentos de descompressão para tratar dor relacionada ao disco e nervo e déficit funcional são frequentemente indicados como progressos no *status* da doença.

Entretanto, o impacto resultante dos tratamentos atualmente disponibilizados é surpreendente: o gasto médico, o custo de prevenção, a detecção, o tratamento, a reabilitação, o cuidado de longo prazo e os gastos médicos e privados contínuos associados à dor musculoesquelética crônica lombar nos EUA resultou em aproximadamente US\$ 30 bilhões em custos médicos diretos anualmente, dos quais US\$ 18,3 bilhões estão relacionados ao atendimento ambulatorial⁽¹³⁾. Em 2009, aproximadamente 905.000 substituições de joelho e quadril foram realizadas a um custo de US \$ 42,3 bilhões⁽¹⁴⁾. E em 2013, o ônus econômico total de *overdose*, abuso e dependência de opioides prescritos foi estimado em US \$ 78,5 bilhões de dólares⁽¹⁵⁾.

1.4. Descrição da tecnologia

A tecnologia de radiofrequência tem sido usada há mais de 75 anos com um perfil de segurança apoiado por uso clínico de longo prazo e ampla disseminação em diversas áreas médicas, como neurologia, cardiologia e oncologia. Atualmente é usada para aliviar a dor resultante de disfunções das articulações da coluna cervical, torácica e lombar, bem como das articulações sacroilíacas, do joelho e do quadril, e dos discos intervertebrais⁽¹⁶⁾. COOLIEF* radiofrequência (RF) térmica resfriada otimiza a tecnologia de radiofrequência térmica padrão.

COOLIEF* RF é um procedimento ambulatorial minimamente invasivo e não cirúrgico, utilizado para atingir e tratar os nervos que causam dor crônica na coluna, quadril e joelho. O procedimento envolve sedação mínima e geralmente é concluído em menos de 45 minutos.

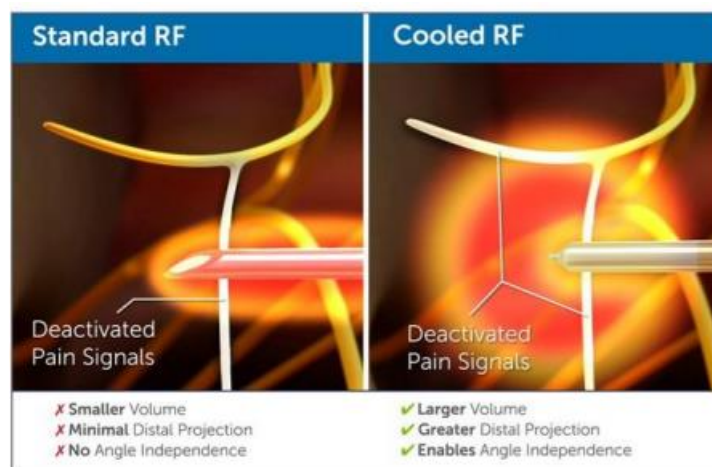
Trata-se de um procedimento avançado que usa energia térmica de radiofrequência resfriada para atingir com segurança os nervos sensoriais que causam dor. Um gerador de radiofrequência transmite uma pequena corrente de RF de energia térmica através de um eletrodo isolado colocado dentro do tecido. O aquecimento iônico, produzido pelo atrito de moléculas carregadas, desativa termicamente os nervos responsáveis por enviar sinais de dor ao cérebro. A entrega de RF de energia térmica através de eletrodos resfriados a água permite que mais energia térmica de RF seja transportada com segurança para os nervos alvo, criando lesões em formato esférico.

A distribuição de calor iônico de 60 °C cria temperaturas de 80 °C ou mais no tecido (Ball et al, 2014)⁽¹⁷⁾, resultando em um volume cinco vezes maior⁽¹⁸⁾ que a lesão de radiofrequência padrão, que se projeta distalmente 45% ou mais além da ponta da sonda e permite a independência de ângulo da sonda. Não mais limitado a colocação paralela, os médicos podem usar o melhor ângulo de abordagem para alcançar e tratar os nervos localizados dentro de cursos complexos de nervos. A água estéril circula internamente para resfriar a sonda COOLIEF * enquanto fornece energia térmica por radiofrequência e mede a temperatura do eletrodo resfriado durante todo o procedimento.

Estudos em articulação sacrílica demonstraram que o tratamento com radiofrequência resfriada pode proporcionar aos pacientes com dor crônica até 24 meses de alívio da dor, melhora da função física e redução do uso de medicação para dor⁽¹⁹⁾.

A figura 1 compara a lesão alvo com a RF padrão e com a RF resfriada. Com a RF padrão, o tamanho e a forma da lesão são limitados pelo calor gerado no tecido adjacente ao eletrodo. O calor iônico é concentrado na interface da sonda e do tecido, formando lesões de forma elíptica imediatamente adjacentes à ponta ativa. Com a RF resfriada, o fluido em movimento age como um dissipador de calor, removendo o calor de onde a ponta e a interface do tecido se unam. O calor iônico é distribuído a partir da ponta ativa da sonda, criando lesões em grande volume e com formato esférico, possibilitando uma área de ablação maior.

Figura 1. Comparação entre a radiofrequência padrão e a radiofrequência resfriada



1.4.1. Indicação

O **KIT CÂNULA RADIOFREQUÊNCIA REFRIGERADA – COOLIEF** da HALYARD, em combinação com o gerador de radiofrequência (RF) COOLIEF da HALYARD (PMG-115-TD/PMG-230-TD/PMG-ADVANCED) (anteriormente gerador de gestão da dor da Baylis ou gerador de gestão da dor da KIMBERLY-CLARK) está indicado para ser utilizado para criar lesões por radiofrequência no tecido nervoso. Este dispositivo também é indicado para a criação de lesões por radiofrequência dos nervos geniculares para o manejo da dor moderada a grave mesmo após mais de 6 meses com terapia conservadora, incluindo medicação, em pacientes com osteoartrite confirmada radiologicamente (nota 2-4) e uma

resposta positiva (redução de 50% na dor) a um bloqueio do nervo genicular diagnosticado. A indicação proposta foi aprovada pelo FDA em 2017⁽²⁰⁾.

2. MÉTODOS

2.1. População em estudo e subgrupos

Pacientes adultos diagnosticados com osteoartrite de joelho crônica não elegíveis ao tratamento cirúrgico e não respondedores ao tratamento conservador.

Este modelo de custo-efetividade tem como objetivo ampliar a indicação de uso da rizotomia, já inclusa no ROL de procedimentos e que suas diretrizes de utilização, publicadas em 2018⁽¹⁾, contempla o seu uso em dor facetária (lombalgia, dorsalgia ou cervicalgia) na qual o paciente tenha limitação das Atividades da Vida Diária (AVDs) por pelo menos 6 semanas, redução >50% da dor referida medida pela VAS após infiltração facetária utilizando anestésico local e falha no tratamento conservador adequado, acrescentando a indicação para o uso em osteoartrite de joelho.

2.2. Perspectiva da análise

A perspectiva de análise é a do Sistema Suplementar de Saúde – sistema privado de saúde brasileiro.

2.3. Alternativas comparadas

2.3.1. Tratamento atual

Injeção de esteroides administradas de forma intra-articular guiadas pelo ultrassom. Segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia, as infiltrações profundas podem ser feitas com o auxílio da radioscopia ou do ultrassom¹, por questão de facilidade de acesso e/ou uso, foi escolhido o uso do ultrassom nessa análise.

2.3.2. Tratamento avaliado

Está sendo avaliado o procedimento da rizotomia percutânea com ou sem radiofrequência. Já existe uma da DUT rizotomia percutânea com ou sem radiofrequência, mas não tem indicação para osteoartrite de joelho. Portanto está sendo feita essa submissão pela empresa AVANOS. Desse modo, o dispositivo utilizado na análise é a da AVANOS, denominado COOLIEF*, um dispositivo de rizotomia percutânea com radiofrequência resfriada.

¹ <https://www.reumatologia.org.br/orientacoes-ao-paciente/infiltracoes-intra-articulares/>

2.4. Horizonte temporal

Foi considerado um horizonte temporal de 1 ano.

2.5. Taxa de desconto

Não é aplicável, pois o horizonte temporal é de um ano.

2.6. Desfecho de saúde utilizado para o modelo

O desfecho em saúde que consideramos para o modelo foi QALY.

2.7. Medidas de efetividade

2.7.1. Utilidade

As medidas de utilidades foram retiradas do artigo de custo-efetividade de Desai 2019, que foi submetido para publicação⁽²¹⁾.

Tabela 1. Dados de QALY

	COOLIEF*	Injeção intra-articular
Mês 6	0,256	0,347
Mês 12	0,714	0,485

2.8. Estimativa de recursos despendidos e de custos

2.8.1. Procedimento da rizotomia

Considerou-se que o procedimento será realizado de forma ambulatorial, sendo precedido por teste, onde será feito um bloqueio utilizando anestésico (Tabela 2).

Tabela 2. Descrição dos custos para o teste de avaliação de resposta

Produtos	Custo	Anotações
Bupivacaína	R\$ 22,43	CLORIDRATO DE BUPIVACAÍNA 0,5 PCC SOL INJ CX 10 EST X FA VD INC X 20ML, preço PF 18% segundo CMED de 15/04/2019
Consulta médica	R\$ 93,15	Consulta médica CBHPM: (código 1.01.01.01-2 Em consultório (no horário normal ou preestabelecido)
Fluoroscopia	R\$ 155,37	Fluoroscopia CBHPM
Custo total	R\$ 264,89	

Conforme descrito em Desai 2019⁽²¹⁾, 96% dos pacientes respondem ao teste e são elegíveis a receber o COOLIEF*. Para o procedimento, é necessário ser feito a compra do eletrodo ou sonda, pois o equipamento gerador de radiofrequência é comodato. Além disso, a aplicação é feita em ambiente ambulatorial com auxílio da fluoroscopia. O custo da aplicação está descrito na Tabela 3.

Tabela 3. Descrição dos custos para o COOLIEF*.

Produtos	Custo	Anotações
Materiais	R\$ 19.000,00	AVANOS
Consulta médica	R\$ 93,15	Consulta médica CBHPM: (código 1.01.01.01-2 Em consultório (no horário normal ou preestabelecido))
Fluoroscopia	R\$ 155,37	Fluoroscopia CBHPM
Custo total		R\$ 19.248,52

2.8.2. Injeção de esteroides intra-articular

Para a aplicação da injeção intra-articular foi considerado o uso da embalagem pronta para a aplicação do medicamento acetato de metilprednisolona- PREDI- MEDROL da UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A. O preço de um frasco de 40 mg/ml com 2 ml, tendo como base no PF 18% segundo CMED da data 15/04/2019, é de R\$ 14,07.

A administração do produto também é feita de forma ambulatorial e com o auxílio de um ultrassom. O custo da consulta é de R\$ 93,15, segundo CBHPM (código 1.01.01.01-2 Em consultório (no horário normal ou preestabelecido)). O custo do ultrassom (código 4.09.01.22-0 US – Articular (por articulação)) é de R\$ 165,24 por uso. Conforme utilizado na publicação de Desai 2019⁽²¹⁾, foi considerada uma injeção única durante o período de 12 meses.

2.9. Faixa de custo utilidade

Segundo as Diretrizes Metodológicas de Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicada pelo Ministério da Saúde, recomenda-se que nos estudos econômicos apresentados sejam inclusos as curvas de aceitabilidade com faixas amplas de análise, mas incluindo o valor de uma a três vezes o produto interno bruto *per capita* do país por QALY⁽²²⁾. Todavia, essa análise é apenas uma recomendação já que no Brasil

não há uma faixa de custo-utilidade incremental oficial para a incorporação de novas tecnologias na ANS.

Para a análise consideramos dois níveis de “valor limite”: o valor de um produto interno bruto *per capita* (R\$ 31.587,00, valor referente ao ano de 2017, disponível em ftp://ftp.ibge.gov.br/Contas_Nacionais/Contas_Nacionais_Trimestrais/Fasciculo_Indicadores_IBGE/2017/pib-vol-val_201704caderno.pdf), e três vezes o valor do produto interno bruto *per capita* (R\$ 94.761,00).

Deste modo, um procedimento em saúde com custo utilidade incremental menor que R\$ 94.761,00 é considerado custo efetivo, e caso a custo utilidade incremental seja menor que o valor de um PIB *per capita*, a intervenção é considerada “muito” custo efetiva, segundo os critérios da OMS, no Brasil.

2.10. Método de modelagem

A análise de custo-efetividade foi desenvolvida no Excel para avaliar os custos e resultados de saúde para os pacientes que realizaram a rizotomia percutânea com radiofrequência resfriada ou injeção intra-articular de corticoide. A análise foi baseada de acordo com ensaio clínico pivotal NCT02343003⁽²³⁾⁽²⁴⁾. Dados de eficácia comparativa (média de OKS) do estudo foram usados para determinar os ganhos em saúde obtidos pelos pacientes submetidos a cada terapia em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs). Os custos foram estimados a partir da perspectiva do mercado privado brasileiro. O desfecho primário foi o custo por QALY ganho, que captura tanto os ganhos em saúde quanto os custos com assistência médica associados ao tratamento.

O estudo clínico NCT02343003 foi um estudo prospectivo, randomizado, aberto, multicêntrico, cruzado e foi relatado em detalhes por Davis et al⁽²³⁾⁽²⁴⁾. A população considerada na análise econômica refletiu a população inscrita no estudo, sendo os pacientes com confirmação radiográfica da osteoartrose do joelho grau 2 a 4 nos 12 meses anteriores à triagem do estudo e dor no joelho por 6 meses ou mais que não respondiam aos tratamentos conservadores. Outros critérios de inclusão incluíram: escore de dor na escala de classificação numérica de 6 ou maior para o joelho indexado; OKS de 35 ou menos; bloqueio do nervo genicular diagnóstico positivo, definido como uma diminuição de $\geq 50\%$ na pontuação da escala de classificação numérica; se tomar um

medicamento opiáceo ou equivalente a outra morfina, a dose deve ter sido clinicamente estável.

No estudo clínico, os indivíduos foram randomizados 1: 1 para receber rizotomia percutânea com radiofrequência resfriada (N = 76) utilizando o sistema COOLIEF* (Avanos Medical, Alpharetta, GA, EUA) ou uma única injeção intra-articular com corticosteroide (N = 75), e foram avaliados em estudo inicial e em 1, 3, 6 e 12 meses pós-intervenção. De acordo com o estudo, nossa análise econômica comparou o COOLIEF* com o injeção intra-articular com corticosteroide usando horizontes de tempo de 6 ou 12 meses pós-tratamento, refletindo os períodos de acompanhamento dentro do estudo. Nossa análise não se estendeu além de 12 meses para evitar a necessidade de extrapolação presuntiva da eficácia das duas intervenções além do período experimental. De acordo com o estudo, nossa análise assumiu que os pacientes receberam um tratamento no início do estudo e os benefícios e custos incluídos na análise refletem aqueles associados a esse único tratamento. Então, nenhum tratamento repetido foi incluído.

Os pacientes selecionados para o estudo realizaram a bloqueio diagnóstico dos nervos geniculares para determinar seu potencial para responder ao COOLIEF* e, assim, determinar sua elegibilidade para inclusão no estudo; 233 pacientes foram selecionados, dos quais 151 preencheram os critérios de inclusão para o julgamento, com 6 não conseguiram uma resposta positiva do bloqueio do nervo genicular (3,8%). Na prática clínica, esse teste é realizado somente para pacientes que receberiam o COOLIEF* e não aqueles tratados com injeção intra-articular com corticosteroide, portanto, aplicamos de forma conservadora o custo do bloqueio do nervo genicular somente ao braço do COOLIEF*. Neste braço do CRFA, assumimos que 96,2% dos indivíduos (aqueles que tiveram uma resposta positiva ao bloqueio do nervo) acumularam os custos e benefícios associados ao COOLIEF*, enquanto que 3,8% que não obtiveram uma resposta positiva foram considerados para receber os custos e benefícios clínicos associados a injeção intra-articular com corticosteroide.

2.11. Pressupostos do modelo

Alguns pressupostos foram adotados:

- Não foi considerado o custo de analgésico concomitante;

- Não foi considerado o custo do acompanhamento do paciente, seja em fisioterapia ou consulta médica de rotina, uma vez que a frequência seria similar em ambos os braços;
- Não foi considerado o tratamento cruzado, uma vez que hoje no sistema não é realizada a rizotomia em pacientes com osteoartrite de joelho.

2.12. Métodos analíticos de apoio

Análise de sensibilidade é uma forma de analisar o impacto da incerteza sobre uma análise econômica. Ela é baseada na modificação de parâmetros clínicos e econômicos básicos no modelo para testar a estabilidade das conclusões da análise variando-se os parâmetros.

A variação de cada parâmetro depende da variação nos dados obtidos das várias fontes. Se a estratégia em estudo permanecer estável ao longo da variação de valores plausíveis para um dado parâmetro, então o resultado do modelo é insensível à variação daquele parâmetro.

2.12.1. Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade univariada consiste na variação de um parâmetro por vez. A Tabela 4 apresenta os parâmetros variados, suas respectivas faixas de variação e as referências utilizadas como base. Essa análise foi realizada pelo *software* @RISK.

Tabela 4. Parâmetros variados na análise univariável

	Média	Mínimo	Máximo	Referência
Bupivacaína	R\$ 22,43	R\$ 8,45	R\$ 24,55	Marca mais cara e mais barata de acordo com a lista CMED
Acetato de metilprednisolona	R\$ 14,07	R\$ 13,85	R\$ 14,45	Marca mais cara e mais barata de acordo com a lista CMED
QALY do COOLIEF* em 6 meses	0,256	0,174	0,335	Dasai 2019 ⁽²¹⁾
QALY da injeção intra-articular em 6 meses	0,347	0,265	0,42	Dasai 2019 ⁽²¹⁾
QALY do COOLIEF* em 12 meses	0,714	0,543	0,853	Dasai 2019 ⁽²¹⁾
QALY da injeção intra-articular em 12 meses	0,485	0,323	0,62	Dasai 2019 ⁽²¹⁾

2.12.2. Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística consiste na variação de múltiplos parâmetros, realizada por meio de uma simulação de Monte Carlo de dez mil iterações os parâmetros do modelo são variados simultaneamente. Esta segunda análise foi realizada através do *software* @RISK da Palisade. Os parâmetros modificados nessa análise estão descritos na Tabela 5.

Tabela 5. Parâmetros variados na análise probabilística

	Média	Mínimo	Máximo	Distribuição	Referência
Bupivacaína	R\$ 22,43	R\$ 8,45	R\$ 24,55	Triangular	Marca mais cara e mais barata de acordo com a lista CMED
Acetato de metilprednisolona	R\$ 14,07	R\$ 13,85	R\$ 14,45	Triangular	Marca mais cara e mais barata de acordo com a lista CMED
QALY do COOLIEF* em 6 meses	0,256	0,174	0,335	Triangular	Dasai 2019 ⁽²¹⁾
QALY da injeção intra-articular em 6 meses	0,347	0,265	0,42	Triangular	Dasai 2019 ⁽²¹⁾
QALY do COOLIEF* em 12 meses	0,714	0,543	0,853	Triangular	Dasai 2019 ⁽²¹⁾
QALY da injeção intra-articular em 12 meses	0,485	0,323	0,62	Triangular	Dasai 2019 ⁽²¹⁾

3. RESULTADOS

3.1. Caso base

De acordo com o presente modelo, a utilização do COOLIEF*, quando comparado com a injeção intra-articular com corticoide, mostra um aumento de 0,091 de QALY em 6 meses e 0,229 de QALY em 12 meses com uma diferença de custo de R\$ 18.525,92 (Tabela 6).

Tabela 6. Resultado no caso base

	COOLIEF*	Injeção intra-articular	Diferença	ICER
QALY em 6 meses	0,347	0,256	0,091	R\$ 203.581,54
QALY em 12 meses	0,714	0,485	0,229	R\$ 80.899,22
Custo total	R\$ 18.798,38	R\$ 272,46	R\$ 18.525,92	

3.2. Análise de sensibilidade univariável

3.2.1. CE por QALY em 6 meses

O parâmetro que mais alterou o resultado da custo-efetividade por QALY em 6 meses foi o QALY da injeção intra-articular em 6 meses (Tabela 7).

Tabela 7. Análise de sensibilidade univariável

	Valor Mínimo	Média	Valor Máximo	Variação
QALY da injeção intra-articular em 6 meses	R\$ 2.058.435,61	R\$ 203.581,54	R\$ 112.962,93	65%
QALY do COOLIEF* em 6 meses	R\$ 107.086,25	R\$ 203.581,54	R\$ 1.543.826,71	35%
Bupivacaína	R\$ 203.427,92	R\$ 203.581,54	R\$ 203.604,84	0%
Acetato de metilprednisolona	R\$ 203.583,87	R\$ 203.581,54	R\$ 203.577,53	0%
QALY do COOLIEF* em 12 meses	R\$ 203.581,54	R\$ 203.581,54	R\$ 203.581,54	0%
QALY da injeção intra-articular em 12 meses	R\$ 203.581,54	R\$ 203.581,54	R\$ 203.581,54	0%

3.2.2. CE por QALY em 12 meses

O parâmetro que mais alterou o resultado da custo-efetividade por QALY em 6 meses foi o QALY do COOLIEF* em 12 meses (Tabela 8).

Tabela 8. Análise de sensibilidade univariável

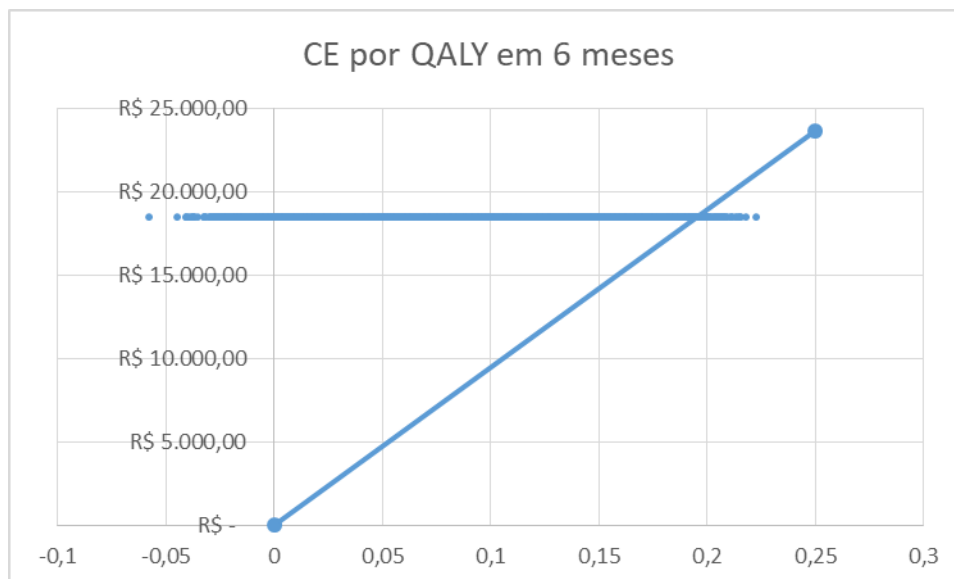
	Valor Mínimo	Média	Valor Máximo	Variação
QALY do COOLIEF* em 12 meses	R\$ 319.412,42	R\$ 80.899,22	R\$ 50.342,18	76%
QALY da injeção intra-articular em 12 meses	R\$ 47.380,87	R\$ 80.899,22	R\$ 197.084,26	24%
Bupivacaína	R\$ 80.838,17	R\$ 80.899,22	R\$ 80.908,47	0%
Acetato de metilprednisolona	R\$ 80.900,14	R\$ 80.899,22	R\$ 80.897,62	0%
QALY do COOLIEF* em 6 meses	R\$ 80.899,22	R\$ 80.899,22	R\$ 80.899,22	0%
QALY da injeção intra-articular em 6 meses	R\$ 80.899,22	R\$ 80.899,22	R\$ 80.899,22	0%

3.3. Análise de sensibilidade probabilística

3.3.1. CE por QALY em 6 meses

Ao realizar a análise de sensibilidade probabilística, observou-se que 97,57% dos pontos estão no primeiro quadrante, e desses 0,58% estão entre 1 e 3 PIBs *per capita*. O restante, 2,43% dos pontos estão no quarto quadrante (Figura 2).

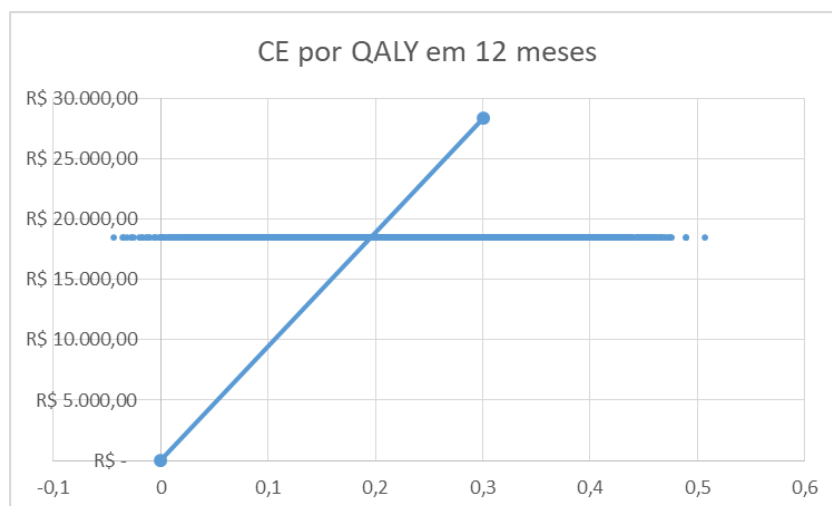
Figura 2. Análise de sensibilidade probabilística com 10.000 iterações



3.3.2. CE por QALY em 12 meses

Ao realizar a análise de sensibilidade probabilística, observou-se que 99,80% dos pontos estão no primeiro quadrante, e desses 63,91% estão entre 1 e 3 PIBs *per capita*. O restante, 0,20% dos pontos estão no quarto quadrante (Figura 2).

Figura 3. Análise de sensibilidade probabilística com 10.000 iterações



4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tratar pacientes com COOLIEF* resultou em melhorias significativas no OKS comparado com a injeção intra-articular, que se traduziu em ganhos QALY em 6 e 12 meses de 0,091

e 0,229 por paciente, respectivamente, com base no mapeamento do OKS como ferramenta de análise da utilidade de forma genérica. O emprego de pressupostos de custo que refletiam as configurações de cuidados utilizados no estudo clínico (todos os pacientes ambulatoriais) resultou em ICER de R\$ 203.581,54 por QALY aos 6 meses e R\$ 80.525,92 por QALY aos 12 meses. Estas estimativas refletem o benefício sustentado de CRFA durante 12 meses, enquanto o efeito do IAS parece diminuir ao longo deste horizonte de tempo. Essas análises também levaram em consideração o uso do bloqueio do nervo genicular, uma ferramenta diagnóstica usada para determinar o potencial para responder à ablação. Embora o bloqueio do nervo tenha sido utilizado em todos os indivíduos que entraram no estudo, independentemente de qual terapia eles eventualmente receberam (COOLIEF* ou injeção intra-articular), teria sido inadequado para a análise econômica incluir os custos do bloqueio do nervo no braço da injeção intra-articular. Como tal, assumimos que apenas os pacientes no braço do COOLIEF* recebiam bloqueio do nervo e acumulavam o custo associado.

5. REFERÊNCIAS

1. DUT da ANS. 60. RIZOTOMIA PERCUTÂNEA COM OU SEM RADIOFREQUENCIA [Internet]. Available from: http://www.ans.gov.br/images/stories/Participacao_da_sociedade/consultas_publicas/cp59/dut/cp_59_60.pdf
2. Barbour KE, Helmick CG, Boring M BT. Prevalence of doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation--United States, 2013-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2017;66(9):246–253. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24196662>
3. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: A systematic review. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2011;19(11):1270–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2011.08.009>
4. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: A systematic review. *Osteoarthr Cartil*. 2011;19(11):1270–85.
5. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Osteoartrite (Artrose) [Internet]. [cited 2019 Apr 24]. Available from: <https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/osteoartrite-artrose/>
6. Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum*. 1995;38(8):1134–41.
7. Torio CM, Moore BJ. Statistical brief #204 national inpatient hospital costs: The most expensive conditions by payer, 2013. *Hcup*. 2016;204:1–15.
8. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Osteoartrite (Artrose).
9. Pereira D, Ramos E, Branco J. Osteoarthritis. *Rev Científica da Ordem dos Médicos* [Internet]. 2015;28(1):99–106. Available from: www.actamedicaportuguesa.com
10. Zhang W, Doherty M, Peat G, Bierma-Zeinstra SMA, Arden NK, Bresnihan B, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):483–9.
11. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, Glaser SE VR. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008;11(2 Suppl):S105–

20.

12. Epstein NE. Major risks and complications of cervical epidural steroid injections: An updated review. *Surg Neurol Int.* 2018;0–4.
13. Soni A. Back Problems: Use and Expenditures for the U.S. Adult Population, 2007. Statistical Brief #289. 2010;(July):1–5. Available from: http://www.meps.ahrq.gov/mepsweb/data_files/publications/st289/stat289.pdf
14. Murphy L, Helmick CG. The Impact of Osteoarthritis in the. *Am J Nurs.* 2012;112(3):13–9.
15. Florence C, Luo F, Xu L, Zhou C. The Economic Burden of Prescription Opioid Overdose, Abuse and Dependence in the United States, 2013 HHS Public Access. *Med Care* [Internet]. 2018;54(10):901–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5975355/pdf/nihms966245.pdf>
16. Stelzer W. Use of Radiofrequency Lateral Branch Neurotomy for the Treatment of Sacroiliac Joint-Mediated Low Back Pain: A Large Case Series. *Pain Med.* 2013;1:29–35.
17. Ball R. The science of conventional and water-cooled monopolar lumbar radiofrequency rhizotomy; an electrical engineering point of view. *Pain Physician.* 2014;17:E175-211.
18. Cosman E, Dolensky J, Hoffman R. Factors that affect radiofrequency heat lesion size. *Pain Med.* 2014;15:2020–36.
19. Cohen S. Randomized Placebo-controlled Study Evaluating Lateral Branch Radiofrequency Denervation for Sacroiliac Joint Pain. *Anesthesiology.* 2008;109(2):279–87.
20. Administration. U.S. Food and Drug. Department of Health & Human Services. Coolief* Cooled RF Probe Device. 2017;
21. Mehul Desai, Anthony Bentley, William A Keck, Thomas Haag, Rod S Taylor HD. Cooled Radiofrequency Ablation of the Genicular Nerves for Chronic Pain due to Osteoarthritis of the knee: A Cost-Effectiveness Analysis Based on Trial Data. Submitted Publ BMC J.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed.-. 2014. 132 p.
23. Davis T, Loudermilk E, DePalma M, Hunter C, Lindley D, Patel N, et al. Prospective, Multicenter, Randomized, Crossover Clinical Trial Comparing the Safety and

Effectiveness of Cooled Radiofrequency Ablation With Corticosteroid Injection in the Management of Knee Pain From Osteoarthritis. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(1):84–91.

24. Davis T, Loudermilk E, DePalma M, Hunter C, Lindley DA, Patel N, et al. Twelve-month analgesia and rescue, by cooled radiofrequency ablation treatment of osteoarthritic knee pain: results from a prospective, multicenter, randomized, cross-over trial. *Reg Anesth Pain Med.* 2019;rapm-2018-100051.