



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro

Kátia Marie Simões e Senna

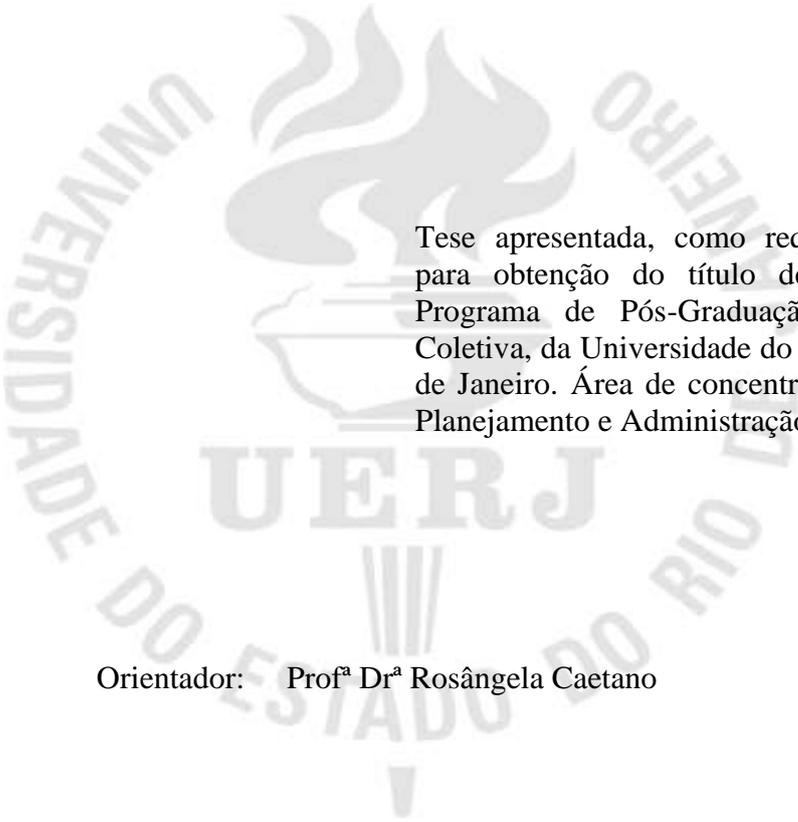
**Análise de custo-efetividade do rastreamento com tomografia
computadorizada de baixa dose para detecção precoce de
câncer de pulmão sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde**

Rio de Janeiro

2023

Kátia Marie Simões e Senna

Análise de custo-efetividade do rastreamento com tomografia computadorizada de baixa dose para detecção precoce de câncer de pulmão sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde



Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Política, Planejamento e Administração em Saúde.

Orientador: Prof^ª Dr^ª Rosângela Caetano

Rio de Janeiro

2023

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CB/C

S478 Senna, Kátia Marie Simões e

Análise de custo-efetividade do rastreamento com tomografia computadorizada de baixa dose para detecção precoce de câncer de pulmão sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde / Kátia Marie Simões e Senna – 2023.
163 f.

Orientadora: Rosângela Caetano

Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro.

1. Neoplasias Pulmonares. 2. Detecção Precoce do Câncer. 3. Tomografia Computadorizada por Raios X. 4. Programas de Rastreamento. 5. Análise de Custo-Efetividade. 6. Sistema Único de Saúde. I. Caetano, Rosângela. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro. III. Título.

CDU 616-006

Bibliotecária: Julia Franco Barbosa – CRB 7 5945

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Kátia Marie Simões e Senna

Análise de custo-efetividade do rastreamento com tomografia computadorizada de baixa dose para detecção precoce de câncer de pulmão sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Política, Planejamento e Administração em Saúde.

Aprovado em: 27 de março de 2023.

Banca Examinadora: _____

Prof^a Dr.^a Rosângela Caetano (Orientadora)

Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof. Dr. Ricardo Steffen

Instituto de Medicina Social - UERJ

Prof. Dr. Denizar Vianna Araújo

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Ivan Ricardo Zimmermann

Universidade de Brasília

Prof^a Dr^a Milene Rangel da Costa

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2023

DEDICATÓRIA

Aos meus filhos

Fernanda, Gabriel e Fábio, meu maior sucesso!

Aos meus netos

Malu e Gil, que chegaram para iluminar meus dias

AGRADECIMENTOS

À Prof.^a Dr.^a Rosângela Caetano, pelo suporte e conhecimento dedicados ao longo de todo o período de orientação, e principalmente pela compreensão nos momentos mais difíceis pelos quais passei, nesses últimos dois anos, de caráter pessoal.

Aos membros da Banca Examinadora, pela gentileza e atenção comigo, ao aceitarem participar da banca.

Ao leitor da minha tese, Prof. Dr. Ricardo Steffen, para quem faltarão palavras que agradeçam o seu cuidado e disponibilidade ao aceitar fazer a leitura do meu texto.

À minha amiga e mentora Marisa Santos, por me estimular sempre e acreditar no meu potencial. Por fornecer a idéia inicial para a construção do projeto e me incentivar todo o tempo, oferecendo suporte e total liberdade para me dedicar ao doutorado. Você é especial!!

À Márcia Gisele, uma amiga generosa, e excelente parceira de trabalho. Sempre carinhosa, me incentivando nas horas de sufoco e me lembrando do que sou capaz.

A todos os meus amigos e parceiros do NATS-INC, que tanto colaboraram com incentivos, carinho e entenderam o meu afastamento em diversos períodos. Tenho muito orgulho e prazer em trabalhar com vocês!!

Aos professores do Instituto de Medicina Social, que tanto contribuíram com seu conhecimento sobre a história do Sistema Único de Saúde, e me levaram a conhecer melhor um campo até então pouco experienciado, o da atenção primária.

Raquel Lisboa e Tânia Beumer, minhas parceiras de estudos ao longo dessa trajetória, e amigas que ficaram para a vida.

RESUMO

Senna, Kátia Marie Simões e. *Análise de custo-efetividade do rastreamento com tomografia computadorizada de baixa dose para detecção precoce de câncer de pulmão sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde*. 2023. 163 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

O câncer de pulmão é reconhecidamente um dos mais agressivos dentre os tumores, com alta letalidade. A detecção precoce do câncer de pulmão com tomografia computadorizada de baixa dose tem sido avaliada em diversos países e implementada em alguns. Entretanto, a implementação do rastreamento com uso dessa tecnologia para detecção precoce de novos casos, permanece questionado no mundo, e no Brasil não está recomendado. Por esse motivo, foi elaborada uma avaliação de custo-efetividade do uso da tomografia computadorizada de baixa dose como estratégia de rastreamento para detecção precoce do câncer de pulmão em população de risco sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde como órgão financiador. Inicialmente uma revisão sistemática foi elaborada e descrita uma síntese das diferentes abordagens disponíveis nas avaliações econômicas. Os 30 estudos selecionados e incluídos na revisão mostraram qualidade global, com bom padrão metodológico, que atendeu a mais de 80% dos critérios estabelecidos pelo formulário (*Consensus Health Economic Criteria list*). A análise da eficiência comparativa entre duas alternativas (anual e bianual) para o diagnóstico precoce de câncer de pulmão, considerando a estratégia de rastreamento com tomografia computadorizada de baixa dose e a conduta clínica sem rastreio, como cenário de referência, teve por base uma coorte hipotética de 100.000 indivíduos assintomáticos, e tabagistas de alto risco. O horizonte temporal considerou a expectativa de vida dos indivíduos, e a perspectiva foi o Sistema Único de Saúde como financiador da assistência à saúde. Apenas os custos médicos diretos dos itens relacionados ao processo de diagnóstico e tratamento foram estimados. O desfecho foi medido em anos de vida ganhos. O desconto de 5% foi aplicado aos custos e benefícios. E realizadas análises de sensibilidade determinística univariada e probabilística. A razão de custo-efetividade incremental da estratégia de rastreamento anual com a tomografia computadorizada de baixa dose para a detecção precoce de câncer de pulmão foi estimada em R\$ 97.583,52 por cada ano de vida ganho e de R\$ 56.642,20 por ano de vida ganho, com o rastreio a cada dois anos. A análise determinística mostrou que o impacto da redução da incidência de câncer de pulmão, em ambas as alternativas (anual e bianual), chega a gerar quase o triplo dos gastos estimados para a razão de custo-efetividade incremental. Para o anual esse aumento chega a R\$ 176.834,47, fora do limiar de R\$105.000,00, enquanto o rastreamento bianual, mesmo dobrando os gastos, ainda se manteria dentro do limiar de custo-efetividade atualmente definido para o país. Os demais parâmetros de relevância (sensibilidade do rastreamento para detecção de câncer e a proporção de diagnósticos em estadio I/II com o rastreamento) não impactaram nos resultados finais. A análise probabilística das alternativas de rastreamento mostrou para o rastreamento anual 52% das simulações dentro do limiar estabelecido e 94,2% referente ao bianual. O resultado do modelo econômico mostrou resultados favoráveis com a adoção da estratégia de rastreamento de câncer de pulmão com uso de tomografia computadorizada de baixa dose comparada a condução clínica, realizada a cada dois anos em população de alto risco, sob a perspectiva do SUS.

Palavras-chave: análise de custo-benefício; detecção precoce de câncer; tomografia computadorizada por raios x. rastreamento.

ABSTRACT

Senna, Kátia Marie Simões e. *Cost-effectiveness analysis of low-dose computed tomography screening for early detection of lung cancer from the perspective of the Unified Health System*. 2023. 163 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

Lung cancer is one of the most aggressive tumors, with high lethality. Early detection of lung cancer with low-dose computed tomography has been evaluated in several countries and implemented in some. However, the implementation of screening using this technology for early detection of new cases remains questioned worldwide, but in Brazil, it has not been recommended. Thus, a cost-effectiveness assessment of a screening strategy with low-dose computed tomography for early lung cancer detection in a high-risk population under the Unified Health System perspective as a funding body. First, a systematic review was performed and synthesized the different approaches available in economic evaluations. Thirty studies selected and included in the review showed overall quality, with a well-designed methodological standard, which met more than 80% of the criteria established by the Consensus Health Economic Criteria (CHEC) list form. The analysis of the comparative efficiency between two alternatives (annual and biannual) for the early diagnosis of lung cancer, considering the screening strategy with low-dose computed tomography and the clinical management, without screening, as a reference scenario, was based on a cohort hypothetical 100,000 asymptomatic individuals, and high-risk smokers. The time horizon considered the individuals' life expectancy, and the perspective was the Brazilian Unified Health System as the funder of health care. Only the direct medical costs of items related to the diagnosis and treatment process were estimated. The outcome measure was life years gained. A discount of 5% has been applied to costs and benefits. A deterministic and probabilistic sensitivity analysis has been performed. The incremental cost-effectiveness ratio of the annual screening strategy for early lung cancer detection has been estimated at BRL 97,583.52 for each life-year gained and BRL 56,642.20 per year of life gained, with screening every two years. The deterministic analysis showed that the impact of reducing the incidence of lung cancer, in both alternatives (annual and biannual) generated almost three times the estimated expenses for the incremental cost-effectiveness ratio. For the annual survey, this increase reaches BRL 176,834.47, outside the BRL 105,000.00 threshold, while biannual screening, even doubling the expenses, would remain within the cost-effectiveness threshold currently defined for the country. The other relevant parameters (screening sensitivity for cancer detection and the proportion of stage I/II diagnoses with screening) have no impact on the final results. The probabilistic analysis showed that 52% of simulations within the established threshold correspond to the annual screening, and 94.2% to the biannual. The economic model designed to evaluate the cost-effectiveness of lung cancer screening using low-dose computed tomography compared to clinical care showed favorable results from the strategy performed every two years in a high-risk population, under the SUS perspective.

Keywords: lung neoplasms; early detection of cancer; low dose computed tomography; lung cancer screening.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação do modelo de Markov utilizado no estudo de custo-efetividade do rastreo do câncer de pulmão com Tomografia Computadorizada de Baixa Dose.....	58
Figura 2 - Análise de decisão utilizada no estudo de custo-efetividade com Tomografia Computadorizada de Baixa Dose.....	59
Artigo 1	
Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos para a Revisão Sistemática.....	94
Figura 2 - Análise global da qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	97
Artigo 2	
Figura 1 - Representação do modelo de Markov utilizado no estudo de custo-efetividade.....	105
Figura 2 - Árvore de decisão utilizada no estudo de custo-efetividade.....	106
Figura 3 - Diagrama de Tornado referente à análise de sensibilidade determinística da estratégia de rastreamento anual do câncer de pulmão com a TCBD.....	115
Figura 4 - Análise de sensibilidade probabilística (1000 simulações de Monte Carlo) da estratégia de rastreamento anual do câncer de pulmão com a TCBD.....	116
Figura 5 - Curva de aceitabilidade a pagar pela alternativa (rastreo com TCBD) anual versus não rastreo do câncer de pulmão.....	117
Figura 6 - Diagrama de Tornado referente à análise de sensibilidade determinística da estratégia de rastreamento bianual do câncer de pulmão com a TCBD.....	118
Figura 7 - Análise de sensibilidade probabilística (1.000 simulações) da estratégia de rastreamento bianual do câncer de pulmão com a TCBD.....	119
Figura 8 - Curva de análise de disposição a pagar pela alternativa de rastreo com TCBD bianual versus o não rastreo do câncer de pulmão.....	120

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Número estimado de novos casos de câncer, por topografia em ambos os sexos e todas as idades, no mundo (2020)	19
Gráfico 2 -	Número estimado de óbitos por câncer, conforme a topografia em ambos os sexos e todas as idades, no mundo (2020)	20
Gráfico 3 -	Distribuição de casos de câncer segundo estadiamento do tumor e topografias mais frequentes, de 2012 a 2016.....	21
Gráfico 4 -	Distribuição de casos de câncer segundo status de diagnóstico e tratamento anteriores e topografias mais frequentes, Brasil, de 2012 a 2016.....	22

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Classificação TMN dos tumores de pulmão pelo sistema de estadiamento do câncer de pulmão de não-pequenas células (8ª edição)	26
Quadro 2 -	Estadiamento por agrupamentos com base na 8ª edição do sistema de estadiamento do câncer de pulmão de não-pequenas células	27
Quadro 3 -	Tratamento do Câncer de Pulmão segundo Diretriz Diagnóstica e Terapêutica do Câncer de Pulmão do Ministério da Saúde de 2014.....	29
Quadro 4 -	Acurácia das estratégias de rastreamento observadas nos ensaios clínicos.....	32
Quadro 5 -	Acrônimo PICOS utilizado para estruturação da pergunta norteadora e das estratégias de busca empregadas na revisão sistemática.....	49
Quadro 6 -	Critérios de Elegibilidade dos estudos de avaliação econômica incluídos na revisão sistemática.....	51
Artigo 1		
Quadro 1-	Estratégias de busca utilizadas na revisão de escopo, por base de dados, e resultado, na data final (julho 2021)	90
Quadro 2 -	Critérios de Elegibilidade dos estudos de avaliação econômica incluídos na revisão sistemática.....	93
Quadro 3 -	Estudos excluídos na etapa de avaliação de texto completo, principais motivos de exclusão.....	95

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Parâmetros de probabilidades e custos empregados no modelo.....	64
	Artigo 1	
Tabela 1 -	Principais características dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	98
Tabela 2 -	Descrição das avaliações econômicas selecionadas para a revisão ...	99
	Artigo 2	
Tabela 1 –	Parâmetros de probabilidades e custos empregados no modelo.....	110
Tabela 2 –	Resultados da análise de custo-efetividade do rastreamento anual para câncer de pulmão com TCBD em comparação ao não rastreio. Valores em reais (R\$) ano 2022, descontados de 5% ...	113
Tabela 3 –	Resultados da análise de custo-efetividade do rastreamento bianual para câncer de pulmão com TCBD em comparação ao não rastreio. Valores em reais (R\$) ano 2022, descontados de 5% ...	113

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AATS	American Association for Thoracic Surgery
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
ACS	American Cancer Society
BRELT1	First Brazilian Lung Cancer Screening Trial
BRELT2	Second Brazilian Lung Cancer Screening Trial
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CHEST	American College of Chest Physicians
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde
CPNPC	Câncer de pulmão de não-pequenas células
CPPC	Câncer de pulmão de pequenas células
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DDT	Diretriz Diagnóstica e Terapêutica
ECCR	Ensaio Clínico Controlado e Randomizado
GBD	Global Burden Disease
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
I-ELCAP	International Early Lung Cancer Action Program
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
INCA	Instituto Nacional do Cancer
LEA	Linked Evidence Approach
MS	Ministério da Saúde
NATS	Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NELSON	Dutch-Belgian Lung Cancer Screening Trial
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLST	Nacional Lung Screening Trial
OMS	Organização Mundial de Saúde
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews

RCEI	Razão de Custo Efetividade Incremental
REDCap	Research Electronic Data Capture Platform
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
TCBD	Tomografia Computadorizada de baixa dose
UICC	União Internacional para Controle do Câncer
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO.....	16
1	CÂNCER DE PULMÃO.....	18
1.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	18
1.2	Manejo diagnóstico e terapêutico do câncer de pulmão.....	22
1.2.1	<u>Diagnóstico e avaliação de nódulos pulmonares.....</u>	22
1.2.2	<u>Procedimentos diagnósticos.....</u>	23
1.2.3	<u>Estadiamento do Câncer de Pulmão.....</u>	25
1.2.4	<u>Tratamento do câncer de pulmão.....</u>	28
2	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE BAIXA DOSE (TCBD).....	31
2.1	Aspectos gerais da Tomografia Computadorizada de Baixa Dose e sua acurácia na detecção do câncer de pulmão.....	31
2.2	Tomografia Computadorizada de baixa dose na detecção precoce do câncer de pulmão.....	33
2.3	Sobrediagnóstico como consequência da detecção precoce do câncer de pulmão.....	39
3	AVALIAÇÕES ECONÔMICAS DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE: E SEU PAPEL NA TOMADA DE DECISÃO.....	41
3.1	Avaliações econômicas do rastreamento do câncer de pulmão com TCBD.....	43
4	JUSTIFICATIVA.....	45
5	OBJETIVOS.....	47
5.1	Objetivo Principal.....	47
5.2	Objetivos específicos.....	47
6	CAMINHOS METODOLÓGICOS.....	48
6.1	Revisão sistemática de estudos de avaliação econômica do rastreamento do câncer de pulmão com TCBD.....	48
6.1.1	<u>Questão Norteadora.....</u>	49
6.1.2	<u>Busca na Literatura.....</u>	40
6.1.3	<u>Seleção dos estudos.....</u>	51

6.1.4	<u>Extração de dados dos estudos selecionados</u>	52
6.1.5	<u>Avaliação da qualidade metodológica das avaliações econômicas</u>	53
6.1.6	<u>Síntese de dados</u>	54
6.2	Estudo de custo-efetividade do rastreamento do câncer de pulmão com a tomografia computadorizada de baixa dose	54
6.2.1	<u>Tipo de estudo</u>	54
6.2.2	<u>População Alvo</u>	55
6.2.3	<u>Perspectiva do estudo</u>	56
6.2.4	<u>Estratégias de Comparação</u>	56
6.2.4.1	Intervalo do rastreamento.....	57
6.2.5	<u>Horizonte temporal</u>	57
6.2.6	<u>Estrutura do Modelo</u>	58
6.2.7	<u>Medidas de Efetividade</u>	60
6.2.8	<u>Parâmetros do Modelo</u>	61
6.2.8.1	Incidência do câncer de pulmão na população de risco.....	61
6.2.8.2	Sensibilidade e especificidade da TCBD para detecção de câncer.....	61
6.2.8.3	Proporção de pacientes diagnosticados em cada estágio de câncer.....	61
6.2.8.4	Mortalidade por câncer.....	62
6.2.8.5	Mortalidade por qualquer causa entre fumantes.....	62
6.2.9	<u>Determinação dos custos</u>	63
6.2.10	<u>Desconto</u>	63
6.2.11	<u>Cálculo da RCEI</u>	65
6.2.12	<u>Pressupostos do modelo</u>	65
6.2.13	<u>Mensuração dos resultados</u>	67
6.2.14	<u>Análises de Sensibilidade</u>	67
6.3	Aspectos Éticos	68
7	ARTIGO 1 - ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA DO RASTREAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO COM A TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE BAIXA DOSE: REVISÃO SISTEMÁTICA	69
8	ARTIGO 2 - RASTREAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO COM A TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE BAIXA DOSE NO BRASIL: UM ESTUDO DE CUSTO EFETIVIDADE	

NA PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DA SAÚDE.....	100
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	133
REFERÊNCIAS.....	136
APÊNDICE A - Estratégias de busca utilizadas na revisão sistemática, por base de dados.....	151
APÊNDICE B – Formulário de extração de dados.....	154
APÊNDICE C - Avaliação da qualidade metodológica das avaliações econômicas pelo formulário CHEC.....	158
APÊNDICE D. Estudos excluídos na etapa de avaliação de texto completo, e principais motivos de exclusão.....	160
APÊNDICE E – Custeio do diagnóstico e tratamento proposto para o modelo.....	162
ANEXO. Consensus on Health Economic Criteria – CHECK-LIS.....	163

INTRODUÇÃO

Nas últimas duas décadas, tem se observado crescente interesse na detecção precoce do câncer de pulmão por meio da Tomografia computadorizada em baixa dose (TCBD), uma tecnologia de alto custo. Interesse que estimulou alguns países a iniciarem ensaios clínicos sobre essa tecnologia. Os Estados Unidos da América (HENSCHKE et al., 1999) e Japão (NAWA et al., 2002; SOBUE et al., 2002), dentre outros, buscaram examinar a TCBD para o rastreamento da neoplasia pulmonar em populações de maior risco para a doença.

O estudo multicêntrico americano *National Lung Screening Trial* (NLST) publicou resultados em 2011, revelando uma redução significativa na mortalidade do câncer de pulmão em indivíduos que utilizaram a TCBD para detecção precoce. Incluiu mais de cinquenta mil participantes tabagistas que consumiam mais de 30 maços-ano e foram acompanhados por mais de seis anos (NLST et al., 2013; PROKOP, 2014). Diversos outros países seguiram com estudos clínicos (PEGNA et al., 2009; INFANTE et al., 2015; WILLE et al., 2016; PASTORINO et al., 2019; BECKER et al., 2020) que, em sua maioria, corroboraram os resultados apresentados pelo NLST.

Paralelamente aos ensaios clínicos, um crescente número de avaliações econômicas (BLACK et al., 2014; GOFFIN et al., 2015; RAYMAKERS et al., 2016; CRESSMAN et al., 2017; SNOWSILL et al., 2018) foram desenvolvidas, com o objetivo de verificar a eficiência dessa estratégia e avaliar sua possível incorporação em sistemas de saúde. Estes estudos são úteis para delineamento de políticas públicas de rastreamento do câncer de pulmão, em que pesem diferenças quanto a frequência, intervalo, e população alvo e localidade de execução.

Nesse contexto, os estudos de avaliação econômica se inserem como excelente ferramenta no processo de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), com o propósito de oferecer suporte à tomada de decisão (BRASIL, 2014a). Ressalta-se que a avaliação econômica é, por definição, uma análise comparativa de duas ou mais tecnologias, estratégias ou intervenções alternativas, em termos de custos e consequências (DRUMMOND et al., 2015).

Dessa forma, fornecem subsídios aos gestores para a adoção de tecnologias que agreguem, além da eficácia e segurança, um equilíbrio entre os benefícios e custos para sua incorporação pelos sistemas de saúde, mormente os públicos (BRASIL, 2014a). Medida de suma importância para um país como o Brasil, que possui um modelo assistencial instituído

pelo Sistema Único de Saúde (SUS) desde 1988, com o propósito de garantir um acesso integral e equitativo da população, a todos os serviços de saúde (BRASIL, 2011).

Apesar de diferentes estudos de avaliação econômica sobre o uso da tecnologia já terem sido publicados em diversos países (BLACK et al., 2014; GOFFIN et al., 2015; RAYMAKERS et al., 2016; CRESSMAN et al., 2017), não foram identificados trabalhos semelhantes sobre o uso dessa tecnologia na população brasileira, que poderiam auxiliar a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde do SUS (CONITEC) e os decisores em futuras demandas relacionadas à essa estratégia diagnóstica.

Esta tese buscou avaliar o impacto econômico do uso da TCBD para detecção precoce do câncer de pulmão em indivíduos assintomáticos com maior risco de desenvolver a doença, considerando a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) como financiador das ações de saúde no Brasil. Para tal, foram definidos dois caminhos metodológicos: uma revisão sistemática de avaliações econômicas e um estudo de custo efetividade da estratégia de rastreamento em população de risco.

A escolha do tema pela pesquisadora se deu a partir de sua atuação como servidora pública do Ministério da Saúde (MS) em um Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), onde participa diretamente da elaboração de relatórios técnicos para a CONITEC, aliado ao interesse pelo tema de desenvolvimento de estudos com modelagem econômica de tecnologias em saúde.

O presente estudo se insere no campo da avaliação de tecnologias em saúde (ATS) e de avaliações econômicas, que integram a linha de pesquisa Complexo Médico-industrial, Avaliação Econômica e de Tecnologias em Saúde do Instituto de Medicina Social (IMS). Pretende-se examinar a relação de custo-efetividade da estratégia de rastreamento com o uso da Tomografia Computadorizada em Baixa Dose para a detecção precoce do câncer de pulmão em população de risco, sob a perspectiva do SUS financiador das ações de saúde, levando em consideração as consequências clínicas e econômicas que a incorporação de tal estratégia poderia gerar ao sistema de saúde brasileiro, se adotada.

A presente tese encontra-se organizada em nove capítulos: (1) contextualização do câncer de pulmão, e seu manejo diagnóstico e terapêutico; (2) descrição da tomografia computadorizada de baixa dose; (3) discussão sobre a importância de modelos econômicos na tomada de decisão em saúde; (4) justificativa da escolha do objeto de estudo; (5) objetivos da pesquisa; (6) metodologia, incluindo revisão sistemática de avaliações econômicas e modelo de custo-efetividade; (7) e (8) resultados apresentados em dois artigos; (9) considerações finais e sugestões de pesquisa.

1 CÂNCER DE PULMÃO

1.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Câncer ou tumor maligno é a denominação estabelecida para a proliferação descontrolada de células normais (neoplasia ou tumor) que surgem em determinado tecido do corpo humano com autonomia e capacidade de invasão a outros órgãos (metástases), o que escapa ao controle do organismo humano. No entanto, também pode ocorrer uma proliferação celular (tumor benigno), que é mais controlada e gera uma formação tecidual bem delimitada. A sua detecção deve ser idealmente na forma *in situ*, que permite na maioria dos casos sua excisão cirúrgica e, algumas vezes, cura. Ao se ter o conhecimento sobre as diferentes formas de evolução dos tumores, abre-se a possibilidade de prever sua identificação ainda em uma fase inicial (BRASIL, 2011).

O câncer de pulmão ou carcinoma broncogênico se manifesta a partir de células malignas que se desenvolvem nas vias aéreas ou parênquima pulmonar em diferentes formas histopatológicas do câncer de pulmão. A grande maioria dos casos identificados se apresentam divididos em dois principais grupos histopatológicos (BRASIL, 2014b).

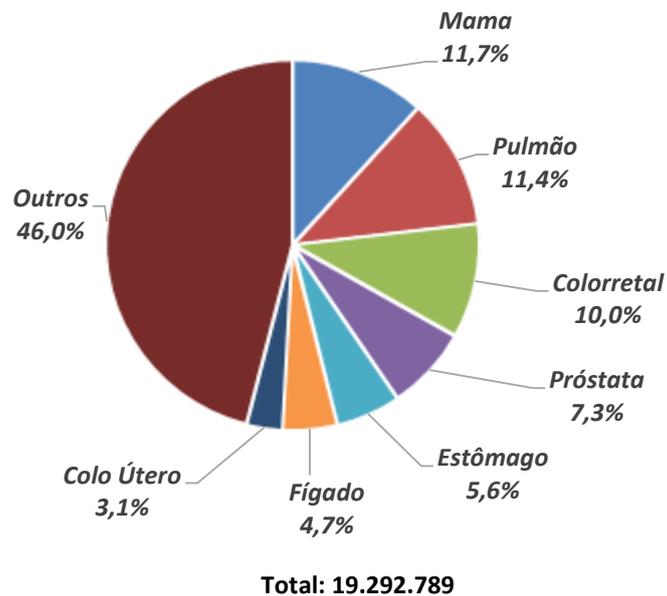
Cerca de 85% dos casos correspondem a câncer de pulmão de não-pequenas células (CPNPC), grupo composto por três subtipos (adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de grandes células), diferenciados conforme as características histológicas das células afetadas. De acordo com sua história natural, apresentam uma resposta diferente ao tratamento, permitindo em alguns casos uma intervenção mais precoce e melhor prognóstico. Se identificados em estágio inicial, permitem a ressecção cirúrgica com prognóstico razoável, e sobrevida em cinco anos de até 70% para tumores pequenos e localizados (estadio I). No entanto, a maioria dos pacientes (em torno de 75%), quando diagnosticados, já apresentam doença avançada (estadio III / IV), com pior prognóstico (KNIGHT et al., 2017).

O câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) constitui o segundo tipo e responde pelos demais 15% dos casos. Possui maior agressividade e, com isso, pior prognóstico, por ser de rápido crescimento, grande capacidade de disseminação e invasão cerebral. A sobrevida global de apenas 5% em cinco anos, é determinada por sua disseminação acelerada, que tem por consequência a detecção da maioria dos casos em estágio avançado da doença (estádios

III/IV). Nos raros casos identificados em estágio inicial, a cirurgia pode ser benéfica, com sobrevida de até 40% em cinco anos após ressecção isolada e 52% com quimioterapia adjuvante somados à radioterapia (KNIGHT et al., 2017).

No mundo, o câncer de pulmão é uma das neoplasias de maior ocorrência, com incidência de 22,1 novos casos/100.000 indivíduos em 2020, e representa aproximadamente 11,4% da carga global de câncer (Gráfico 1).

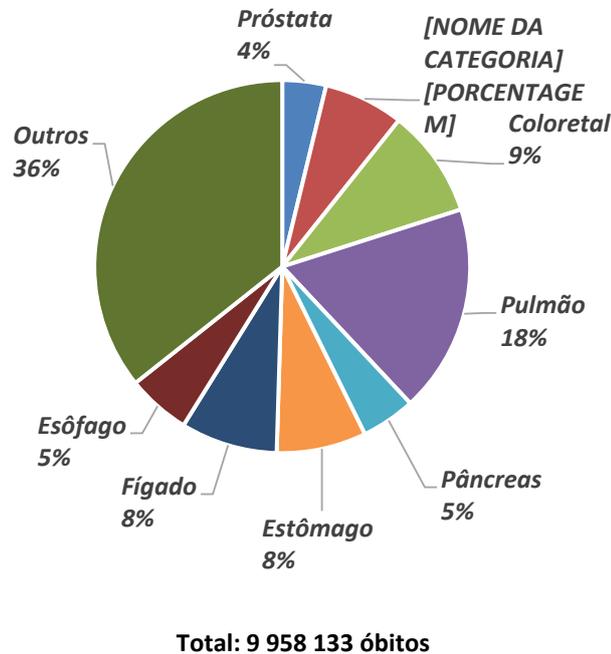
Gráfico 1 – Número estimado de novos casos de câncer, por topografia em ambos os sexos e todas as idades, no mundo (2020)



Fonte: Elaboração da autora a partir de GLOBOCAN, 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie> (acesso em 20/01/2023)

É um dos mais agressivos dentre os tumores malignos, sendo reconhecido como a principal causa de óbito em homens e a terceira em mulheres, chegando a causar quase dois milhões de óbitos, segundo estimativa global de 2020 apresentada no Gráfico 2 para ambos os sexos (SUNG et al., 2021).

Gráfico 2 – Número estimado de óbitos por câncer, conforme a topografia em ambos os sexos e todas as idades, no mundo (2020)



Fonte: Elaboração da autora a partir de GLOBOCAN, 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie> (acesso em 20/01/2023)

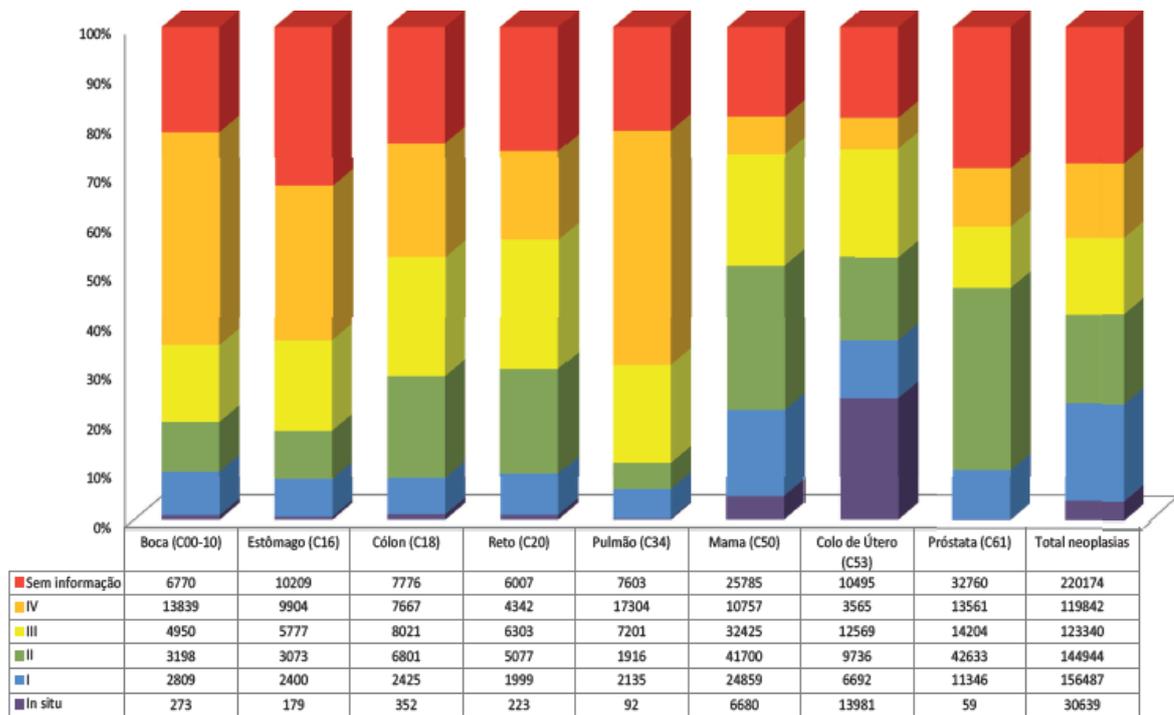
No Brasil, estima-se que, no triênio 2023-2025, ocorram 32.560 casos novos anuais de câncer de pulmão, sendo 18.020 em homens e 14.540 em mulheres, o que corresponde a um risco estimado de 15,06 casos/100.000 habitantes (17/100.000 homens e 13,1/100.000 mulheres) (INCA, 2022)

A taxa de sobrevida em cinco anos para os brasileiros com câncer de pulmão é de 18% (15% para homens e 21% para mulheres), que aumenta para 56% para os pacientes diagnosticados em estágio inicial (INCA, 2022). No mundo, as taxas de sobrevida dessa neoplasia, de modo geral, também se situam abaixo de 20% (MAO et al., 2016; TORRE et al., 2016), reforçando a importância de seu diagnóstico precoce.

De acordo com o perfil epidemiológico da assistência oncológica no Brasil, apresentado no Gráfico 3, em torno de 86% dos casos de câncer de pulmão informados entre 2012 e 2016 foram diagnosticados nos estádios III/IV. E a detecção *in situ* ou estadio I esteve presente em apenas 10% dos casos. Estes dados são apresentados com base nos casos de

câncer atendidos nas unidades hospitalares habilitadas para atenção especializada em oncologia, obtidas em base de dados oncológicos brasileira (INCA, 2020).

Gráfico 3 - Distribuição de casos de câncer segundo estadiamento do tumor e topografias mais frequentes, de 2012 a 2016

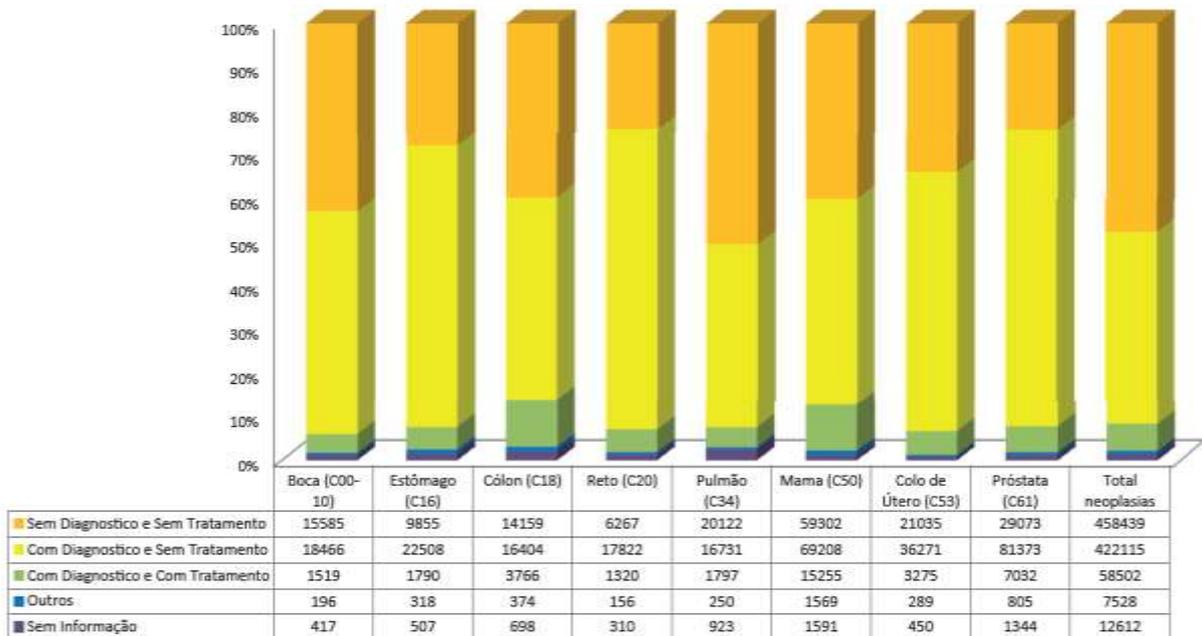


Nota: Considerados apenas estadiamento com base no TNM (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2012) e casos cujo estadiamento não pode ser aplicado.

Fonte: INCA. Informativo Vigilância do Câncer. Perfil da Assistência Oncológica no Brasil entre 2012 E 2016. Divisão de Vigilância e Análise de Situação (Divasi). n.º 7 janeiro/junho – 2020, p.13.

O Gráfico 4 ilustra a demora e as dificuldades no diagnóstico do câncer em algumas localizações anatômicas, com dados obtidos de atendimentos nas unidades especializadas do país. O câncer de pulmão apresenta os mais elevados percentuais de diagnóstico tardio ou sem tratamento. Isso pode ser atribuído à dificuldade de diagnóstico fora de instituições especializadas ou à demora no surgimento dos sinais e sintomas, conforme já citado. Ressalta-se ainda que cerca de 48% de todas as topografias são referenciadas às instituições especializadas como caso suspeito, ainda sem diagnóstico confirmado e sem tratamento (INCA, 2020).

Gráfico 4 - Distribuição de casos de câncer segundo status de diagnóstico e tratamento anteriores e topografias mais frequentes, Brasil, de 2012 a 2016



Nota: Considerados apenas estadiamento com base no TNM (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2012) e casos cujo estadiamento não pode ser aplicado.

Fonte: INCA. Informativo Vigilância do Câncer. Perfil da Assistência Oncológica no Brasil entre 2012 E 2016. Divisão de Vigilância e Análise de Situação (Divasi). n.º 7 janeiro/junho – 2020, p.12.

1.2 Manejo diagnóstico e terapêutico do câncer de pulmão

1.2.1. Diagnóstico e avaliação de nódulos pulmonares

O diagnóstico presuntivo do câncer de pulmão se inicia com a presença de sintomas respiratórios como tosse, dispneia, dor torácica e hemoptise, além de sinais de fadiga e emagrecimento. No entanto, grande parte dos casos suspeitos de câncer de pulmão não conseguem ser diagnosticados em fase inicial da doença, e a maioria só consegue ser identificada a partir de pacientes encaminhados para confirmação do diagnóstico por suspeita a partir de algum achado inesperado em exames de imagem radiológica do tórax, em sua maioria um nódulo pulmonar (BRASIL, 2014b).

Nem todos os nódulos contudo representam casos de câncer pulmonar, sobretudo se isolados. Estes podem decorrer de infecção prévia por fungos, tuberculose, bactérias ou parasitas e, menos comumente, de uma infecção ativa. Outras causas incluem tumores pulmonares benignos, cistos, anormalidades dos vasos sanguíneos pulmonares, inflamação pulmonar por artrite reumatóide ou sarcoidose. E podem, ainda, representar metástase única de outras neoplasias, mais frequentemente mama, cabeça e pescoço, cólon, rim, pele (melanoma), ossos e tecidos moles (sarcoma) (ANDERSON; DAVIS, 2018; MCWILLIAMS et al., 2013).

Os nódulos pulmonares podem ser classificados como sólidos ou subsólidos (não sólidos ou parcialmente sólidos). Nódulos subsólidos apresentam maior risco de malignidade (59% para não sólidos e 48% para parcialmente sólidos), enquanto nódulos sólidos têm apenas 11% de risco (LI et al., 2002)."

O tamanho do nódulo possui forte correlação com o risco de malignidade, conforme demonstrado em uma meta-análise de ensaios clínicos de triagem com TCBD. A prevalência de malignidade esteve associada ao tamanho do nódulo, em torno de 1% para os de tamanho < 5 mm, de 6% a 28% para os que mediam entre 5 e 10 mm e de 64% a 82% para nódulos de 20 mm (RAMPINELI et al., 2012).

1.2.2. Procedimentos diagnósticos

O procedimento diagnóstico se inicia com uma avaliação clínica e laboratorial de casos suspeitos com manifestações clínicas de tosse e hemoptise, que estão descritas como as de maior ocorrência, seguidas por dispneia e dor torácica. Nesses casos, o exame de imagem com uma tomografia computadorizada de tórax, convencional ou preferencialmente de baixa dose, está indicada para detecção de possíveis nódulos pulmonares. Caso o exame apresente resultado positivo, uma tomografia computadorizada de tórax com contraste deve ser realizada com o objetivo de fornecer imagens que auxiliem no estadiamento, ao verificar se a doença está restrita ao pulmão ou disseminada por outros órgãos (NICE, 2022a).

As imagens detectadas que estejam presentes por mais de dois anos, confirmadas por exames prévios e sem alteração de tamanho, são altamente improváveis de serem malignas (BRASIL, 2014b; THOMAS; GOULD; NAERGE, 2022), enquanto crescimento rápido ou mudança na velocidade de crescimento aponta para risco aumentado.

As imagens consideradas como suspeitas devem ser diferenciadas de um tecido normal, e costumam ser definidas inicialmente como um nódulo pulmonar. Importante que esse nódulo seja adequadamente descrito, conforme suas principais características (aparência, tamanho, bordas irregulares e localização), face a relação destas com o aumento de chance para malignidade.

Os exames de imagem auxiliam também na seleção do melhor alvo para a realização da biópsia, a qual consiste essencialmente na remoção de pequenos fragmentos de tecido com o auxílio de alguma técnica que permita acesso ao tumor, seguida de exame histopatológico que definirá o grupo celular. Diversas são as técnicas utilizadas para a coleta de tecido para conseguir atender as diferentes necessidades de abordagem dos tumores, variando conforme sua localização e tamanho do nódulo, na relação deste com as vias aéreas e no risco de complicações (BRASIL, 2014b; THOMAS; GOULD; NAERGE, 2022).

Dentre as técnicas para a biópsia, tem-se a punção aspirativa por agulha fina transtorácica ou endobrônquica (PAAF), a excisional (retirada completa do tumor), a inserção de agulha transtorácica guiada por TC e, mais recentemente, a ecobroncoscopia com punção aspirativa por agulha fina (EBUS-TBNA) (SANTOS et al., 2018).

Os índices de sucesso na coleta de material adequado para análise e na obtenção de diagnóstico específico com biópsias percutâneas variam em função das características do paciente e da lesão, experiência do profissional e serviço, e tipo de agulha utilizada. São fatores preditivos de maior índice de sucesso na obtenção de diagnóstico com a biópsia percutânea, a ausência de DPOC, dimensões da lesão > 2 cm, localização periférica e utilização de agulhas cortantes (CHOJNIAK et al., 2011).

Em um estudo retrospectivo de 1.300 procedimentos consecutivos de biópsia realizados em um hospital paulista (CHOJNIAK et al., 2006), as taxas de material adequado e de diagnóstico específico foram melhores para as 530 lesões pulmonares em que a biópsia foi feita com agulha grossa (respectivamente, 95% e 82%) do que com a PAAF (85% e 67%, respectivamente).

Estas técnicas invasivas oferecem riscos ao paciente e são, por vezes, contraindicadas em situações de hipertensão pulmonar, diátese hemorrágica, doença pulmonar obstrutiva crônica grave ou malformação vascular (XU et al., 2013). As complicações mais frequentes incluem pneumotórax, hemorragia pulmonar, hemotórax e hematoma de parede, existindo outras mais raras, como hemomediastino, tamponamento cardíaco, embolismo gasoso, reações vasovagais e disseminação tumoral no trajeto da agulha (LAL et al., 2012).

A acurácia das biópsias de lesões pulmonares se apresenta variável, com estudos mostrando acurácia superior a 90% (BIRCHARD, 2011). Biópsias com agulha grossa, de bisel cortante (*Bcore*), permitem amostras tissulares maiores, geralmente mais apropriadas para avaliação histológica, possibilitando que o diagnóstico de lesões benignas seja feito com maior certeza, melhorando dessa forma a acurácia global dessa técnica (BOSKOVIC et al., 2014).

1.2.3 Estadiamento do Câncer de Pulmão

O estadiamento se baseia na combinação de avaliação clínica (exame físico, radiologia e exames laboratoriais) e anátomo-patológica (biópsia de linfonodos, broncoscopia, mediastinoscopia e mediastinotomia anterior) (HOCKING et al., 2010). Após o resultado de todos os exames, poderá ser determinado o estadiamento da neoplasia, permitindo o adequado planejamento do tratamento e predizendo as possibilidades de sobrevida. Conforme descrito na Diretriz Diagnóstica e Terapêutica do Câncer de Pulmão (DDT), publicada em 2014 pelo Ministério da Saúde e ainda vigente, que apresenta as principais condutas clínicas e terapêuticas para o acompanhamento de um paciente com câncer de pulmão (BRASIL, 2014b).

O nível do estadiamento da lesão necessita ser determinado em função das diferentes taxas de sobrevida da doença, de acordo com a extensão e tipo do tumor ou a presença de metástases. Os procedimentos comumente empregados para documentar metástases à distância incluem exames de medula óssea, Tomografia Computadorizada ou MRI cerebral, TC de tórax e abdômen, e cintilografia óssea (TRUONG et al, 2004).

Os procedimentos de estadiamento da doença são fundamentais para distinguir os pacientes com doença limitada ao tórax, daqueles que têm metástases à distância, diferenciando a estratégia terapêutica a ser utilizada e informando o prognóstico do paciente (TRUONG et al., 2004). Para tal, o sistema de Classificação de Tumores Malignos (TNM), publicado e preconizado pela União Internacional para Controle do Câncer (UICC), vem sendo utilizado universalmente, e já está em sua oitava e mais recente versão de 2017, conforme apresentado no Quadro 1 (RAMI-PORTA et al., 2017).

Quadro 1 - Classificação TMN dos tumores de pulmão pelo sistema de estadiamento do câncer de pulmão de não-pequenas células (8ª edição)

Classificação dos tumores de pulmão pelo sistema do câncer de pulmão de não-pequenas células TNM (8ª edição)	
Tumor (T)	
TX .	Tumor primário não individualizado
T0	Sem evidência de tumor.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
T1	Tumor ≤ 3cm, circundado por pulmão e pleura visceral:
T1a	Tumor ≤ 2cm
T1b	Tumor > 2cm e ≤ 3cm
T2	Tumor >2 cm e ≤ 7cm, e outros achados
T2a	Tumor > 3cm e ≤ 5 cm
T2b	Tumor > 5cm e ≤ 7 cm
T3	Tumor > 7cm ou que invadiu outras estruturas.
T4	Tumor de qualquer tamanho que invade qualquer outra estrutura.
Linfonodos (N)	
NX	Linfonodo regional não foram avaliados.
N0	Sem metástase em linfonodo regional.
N1	Metástase em linfonodo peribrônquico ipsilateral e/ou hilar ipsilateral e intrapulmonares.
N2	Metástase em linfonodo mediastinal ipsilateral e/ou subcarinal
N3	Metástase em linfonodo mediastinal contralateral ou supraclavicular.
Metástases a distância (M)	
MX	Metástase a distância não estudada
M0	Sem evidência de metástase a distância
M1	Metástase a distância:
M1a –	Nódulo (s) tumoral (ais) em lobo contralateral; tumor com nódulo pleural ou derrame pleural ou pericárdico maligno.

Fonte: Adaptado de INCA, 2022. (disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pulmao/profissional-de-saude>)

A combinação das características do tumor (Quadro 2) pelo sistema TNM permite uma classificação mais precisa e uniforme do diagnóstico. Inovações recentes nas classificações patológicas e anatômicas do câncer de pulmão, bem como nos procedimentos de imagem, endoscópicos e cirúrgicos, complementam o rigor no processo de estadiamento (FENG et al., 2019; RAMI-PORTA et al., 2018).

Quadro 2 - Estadiamento por agrupamentos com base na 8ª edição do sistema de estadiamento do câncer de pulmão de não-pequenas células

Estadiamento	T (Tumor) *	N (Nódulo) **	M (Metástase) ***
Carcinoma oculto	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a, b, c	N1	M0
	T2a, b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, b, c	N2	M0
	T2a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a, b, c	N3	M0
	T2a, b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a
	Qualquer T	Qualquer N	M1b
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1c

Nota: *extensão anatômica do tumor (Tis a T4); **presença ou ausência de comprometimento em linfonodos e sua extensão (N0 a N3); ***presença ou ausência de metástases à distância (M0 a M1c).
Fonte: Adaptado de RAMI-PORTA et al., 2018, p. 4.

Antes de iniciar um planejamento terapêutico, principalmente em pacientes com potencial curativo, está indicada a realização de uma tomografia de emissão de pósitrons com 18-fluorodeoxiglicose (18FDG-PET) com TC. Esse exame se utiliza de técnica minimamente invasiva para avaliar a atividade metabólica tissular a partir de traçadores radioativos. A combinação dos dados funcionais do PET com as informações anatômicas detalhadas da TC em um único exame permite a detecção de metástases para o estadiamento inicial, antes do tratamento, ou mesmo no reestadiamento após o tratamento (SAHINER; VURAL; 2014; XU; ZHAO; HE, 2012). Entretanto, o desempenho do exame tem acurácia inferior em doenças em linfonodos mediastinais de pacientes de áreas endêmicas para tuberculose e outras doenças granulomatosas, o que requer abordagem cirúrgica complementar, por mediastinoscopia

cervical ou toracoscopia, para minimizar a indicação de toracotomias desnecessárias (KIM et al., 2020).

1.2.4. Tratamento do câncer de pulmão

O planejamento terapêutico do carcinoma de pulmão consiste em procedimentos invasivos, combinados ou não à quimioterapia e radioterapia, conforme o estadiamento e localização da lesão. A ressecção cirúrgica é a principal modalidade terapêutica a ser recomendada em casos de doença localizada, após seu estadiamento. No entanto, nem sempre um tumor ressecável pode ser removido, a depender da evolução do tumor, de comorbidades ou função pulmonar do paciente (MIDTHUN, 2022).

Para os casos em que a doença acometeu pulmão e linfonodos, o tratamento indicado é a radioterapia e quimioterapia. Nos pacientes com metástases, pode estar indicada além da quimioterapia, a terapia-alvo para pacientes cujo tumor tenha características moleculares específicas. Graças ao avanço em estudos genéticos e de biologia molecular, esses tratamentos, ditos personalizados, tem proporcionado melhores resultados em casos específicos (PACHECO et al., 2002; BRASIL, 2014b).

Essa terapia se baseia na identificação de marcadores tumorais, tais como o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)¹, uma proteína que regula sua progressão e pode ser identificada sua presença em cada indivíduo, com o propósito de interferir no ciclo biológico da célula maligna ao identificá-la precocemente. O tratamento é então “personalizado”, com um medicamento que terá por alvo exclusivamente as células tumorais, sem atingir as células saudáveis. Esse tipo de abordagem tem, por princípio, a melhora em desfechos clínicos, o tempo de sobrevivência e a segurança do paciente (BRASIL, 2014b; PACHECO et al., 2002; MANSER et al., 2013).

O avanço no desenvolvimento de medicamentos específicos atende pacientes com diversas mutações associadas ao câncer de pulmão não pequenas células, proporcionando melhora significativa nos desfechos em comparação à quimioterapia citotóxica. A mutação EGFR, que é a mais comum, está presente em aproximadamente 15% dos adenocarcinomas

¹ O EGFR foi o primeiro receptor utilizado como alvo na terapia anticâncer. Desde então, diversos outros foram identificados: KRAS, que apresenta mutações em aproximadamente 20% dos CPCNP, fusão do EML4-ALK1 (Echinoderm Microtubule Associated Protein like 4-AL-Kinase 1), ROS1 (receptor tyrosine kinase 1), c-ros oncogene 1, DDR2 (discoidin domain receptor tyrosine kinase 2), FGFR1 (fibroblast growth factor receptor). E cada gene é um alvo para uma nova molécula terapêutica (POPPER et al., 2014).

pulmonares nos EUA e em até 60% dos pacientes asiáticos. A prevalência da mutação do EGFR no Brasil é de 25,5%–30,4% e, na América Latina, de 26%, mas esses dados podem não refletir a real situação de nossa população por causa do acesso restrito ao teste em várias regiões (SÁ et al., 2016).

A diretriz nacional recomenda que os portadores de CPCNP idealmente sejam identificados quanto à presença de mutações ativadoras do gene EGFR nos casos de adenocarcinoma. Se confirmada, devem receber tratamento de primeira linha com medicamento que inibe a atividade da proteína EGFR, como erlotinibe, gefitinibe ou afatinibe, o que leva a uma melhor taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e qualidade de vida quando comparado com quimioterapia citotóxica (DE SÁ *et al.*, 2016; BRASIL, 2014b). Até o momento, os dois primeiros foram incorporados ao tratamento quimioterápico do câncer de pulmão e foram disponibilizados no SUS em novembro de 2013.

Conforme anteriormente citada, a DDT de 2014, em vigência, apresenta as principais condutas terapêuticas conforme os diferentes estádios do câncer de pulmão preconizadas no SUS, e seguem apresentadas no Quadro 3, a seguir. Elas são importantes de serem especificadas, porque ajudaram a definir o modelo de custo-efetividade elaborado para essa tese.

Quadro 3 - Tratamento do Câncer de Pulmão segundo Diretriz Diagnóstica e Terapêutica do Câncer de Pulmão do Ministério da Saúde de 2014 (continua)

ESTADIAMENTO CLÍNICO	OPÇÕES TERAPÊUTICAS
Estádio 0	Ressecção cirúrgica conservadora: segmentectomia ou ressecção em cunha.
Estádio I	Ressecção cirúrgica conservadora: lobectomia, segmentectomia ou ressecção em cunha
	Radioterapia torácica radical, para doentes com contraindicação médica para cirurgia.
Estádio II	Ressecção cirúrgica: pneumectomia, lobectomia ou ressecção segmentar pulmonar
	Radioterapia torácica radical, para doentes com contraindicação médica para cirurgia
	Quimioterapia adjuvante, após a cirurgia Radioterapia torácica associada ou não à quimioterapia, seguida ou não por ressecção cirúrgica
Estádio IIIA	Ressecção cirúrgica (T3N1M0): pneumectomia, lobectomia ou ressecção segmentar pulmonar
	Radioterapia torácica radical associada à quimioterapia, para doentes com invasão linfática N2 ou contraindicação médica para cirurgia;
	Radioterapia torácica radical, para doentes com contra-indicação médica para quimiorradioterapia;
	Quimioterapia adjuvante, após cirurgia;
	Radioterapia torácica associada ou não à quimioterapia, seguida ou não por ressecção cirúrgica (tumor de Pancoast ou invasão de parede torácica).

Quadro 3 - Opções terapêuticas para tratamento do Câncer de Pulmão segundo Diretriz Diagnóstica e Terapêutica do Câncer de Pulmão do Ministério da Saúde de 2014 (conclusão)

Estádio IIIB, IV e recidiva	Radioterapia torácica associada ou não à quimioterapia;
	Quimioterapia paliativa;
	Ressecção cirúrgica de metástase cerebral isolada, seguida ou não por radioterapia craniana;
	Radioterapia externa, associada ou não à radioterapia intersticial, para lesões endobrônquicas sintomáticas;
	Radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática.

Fonte: A autora, 2021. Adaptado de Diretriz Diagnóstica e Terapêutica, 2014 (BRASIL, 2014b)

2 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE BAIXA DOSE (TCBD)

2.1 Aspectos gerais da Tomografia Computadorizada de Baixa Dose e sua acurácia na detecção do câncer de pulmão

A tomografia computadorizada de baixa dose (TCBD) é um procedimento médico de imagem que permite a detecção precoce do câncer de pulmão, com uma exposição reduzida à radiação em comparação com a tomografia convencional. A tomografia computadorizada (TC) é um procedimento realizado a partir de um equipamento de raio-x especializado, que permite criar imagens bastante detalhadas, por meio de uma varredura de diversas áreas do corpo. O termo tomografia é proveniente do grego (tomos = fatia e graphein = gravar). Cada imagem gerada durante o procedimento detalha os órgãos e tecidos em finas camadas ou fatias. As imagens podem ser geradas em formato bidimensional, com as camadas apresentadas individualmente, ou em formato tridimensional, mostrando toda a área analisada (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2019).

Atualmente, a tecnologia *multi-slice* ou multidetectores é utilizada nos equipamentos de tomografia computadorizada, gerando imagens contínuas em formato helicoidal (ou espiral). Essa tecnologia permite produzir um maior número de imagens milimétricas em um curto período de tempo, além de oferecer alta resolução, facilitando a detecção de pequenas anormalidades (KNIGHT et al., 2017).

Essa tecnologia tem sido utilizada como auxiliar diagnóstica em diversas condições de saúde. Ao fornecer imagens mais detalhadas do tórax do que a imagem em uma telerradiografia de tórax, a tomografia computadorizada tem sido mais útil para o diagnóstico de câncer. No entanto, a dose efetiva média de radiação para uma TC padrão do tórax é de aproximadamente 8 mSv, cem vezes maior que a telerradiografia de tórax, e seus benefícios para um diagnóstico precoce devem ser balanceados com os riscos da exposição à essa alta dose de radiação (KNIGHT et al., 2017).

O procedimento com baixa dose de radiação, a TCBD, expõe o indivíduo a uma dose efetiva de radiação em torno de 1,5 mSv, que é 15 vezes menor do que a dose fornecida para obter uma radiografia de tórax convencional, mas bem menor do que a dose estimada de radiação com a TC convencional que é de aproximadamente 8 mSv (KNIGHT et al., 2017).

Os riscos do uso da TCBD têm sido avaliados e são baixos, mesmo que sejam realizados anualmente ao longo de vários anos ou décadas. Isso levando-se em consideração que também ocorre a exposição natural à radiação ambiente, que chega a uma absorção de aproximadamente 3 mSv por ano. A *American Association of Physicists in Medicine* cita que a dose de radiação potencialmente associada à carcinogênese é de 50 mSv (MIDTHUN, 2016).

Ressalta-se a importância da comprovada redução de mortalidade, face ao potencial dano, mesmo que pequeno, com o uso da TCBD para a detecção de câncer de pulmão. Com isso, sua utilidade diagnóstica em rastreamento do câncer de pulmão e colorretal foi validada (HOCKING et al., 2010). Metanálises recentes têm validado essa acurácia, renovando o interesse com o rastreamento do câncer de pulmão, uma vez que agora a dose de radiação, comparada às tecnologias anteriores, corresponde a 22% da dose de radiação efetiva de uma TC padrão (TANG et al., 2019; ZHANG et al., 2021).

A sensibilidade e especificidade são características dos testes importantes no contexto do rastreamento de doenças, pois indicam a capacidade do teste em identificar corretamente os indivíduos com e sem a doença. Vale ressaltar que testes diagnósticos, quando indicados para rastreamento de doenças, devem idealmente possuir maior sensibilidade do que os demais com a mesma finalidade, porque o que se deseja nesse uso é não perder casos da doença. A alta sensibilidade de um teste nos informa que ele tem mais chances de detectar a doença, ou seja, detectar os indivíduos com resultados verdadeiramente positivos (MEZA et al., 2021; SNOWSILL et al., 2018).

A acurácia da estratégia de rastreamento com TCBD pode ser verificada nas publicações dos principais ensaios clínicos randomizados, conforme apresentado no quadro 4 a seguir:

Quadro 4. Acurácia das estratégias de rastreamento com TCBD observadas nos ensaios clínicos

Ensaio Clínico Randomizado	sensibilidade	especificidade
DANTE	79,5%	75,5%
NELSON	59%	95,8%
ITALUNG	95%	26,4%
NLST	93,8%	73,4%

Fonte: Elaborado pela autora

Tais variações são decorrentes de diferenças nas definições de resultados positivos, como os pontos de corte para tamanho do nódulo. Como consequência, as taxas de falsos positivos nos estudos também mostram grandes variações, de 7,9% a 49,3% na triagem inicial e de 0,6% a 28,6% nas rodadas de triagem adicionais (NLST, 2013; JONAS et al., 2021).

O uso dessa tecnologia tem se ampliado no Brasil, nos últimos anos. No entanto, a extensa área geográfica do país e a capacidade instalada do equipamento gera permanentes barreiras de acesso da população aos tomógrafos do sistema público, que responde pela assistência de saúde de aproximadamente 80% da população brasileira. Enquanto isso, o sistema privado tem seis vezes mais tomógrafos, com números comparáveis aos encontrados em países de alta renda (HOCHHEGGER et al., 2022).

A tomografia computadorizada de baixa dose tem demonstrado ser uma ferramenta valiosa no diagnóstico precoce do câncer de pulmão, melhorando as chances de tratamento e sobrevivência dos pacientes. No entanto, é importante garantir o acesso à tecnologia para um maior número de pessoas, especialmente no sistema público de saúde.

2.2 Tomografia Computadorizada de baixa dose na detecção precoce do câncer de pulmão

Desde a década de 60, o rastreamento, como estratégia auxiliar no diagnóstico precoce do câncer de pulmão, vem sendo estudado, com foco na identificação de um teste de triagem ideal, que fosse seguro para o paciente e a um custo viável para o sistema de saúde. Os primeiros estudos analisaram o uso da radiografia de tórax associada à citologia de escarro e, em seguida, a tomografia computadorizada convencional, mas tais estudos não conseguiram apresentar bons resultados na redução da mortalidade pela doença (OKEN et al., 2011; SHARMA; NEWMAN; ARONOW, 2015).

Na década de 90, estudos avaliando o uso da TCBD sinalizaram para o desempenho superior dessa técnica sobre a radiografia de tórax na detecção precoce do câncer de pulmão, mas ainda sem a confirmação de seus benefícios sobre o desfecho de maior impacto, a mortalidade pela doença (KANEKO et al., 1996; SHARMA, NEWMAN et ARONOW, 2015).

O estudo *Early Lung Cancer Action Project* (ELCAP), publicado em 1999, destacou a TCBD por sua sensibilidade seis vezes maior em relação à radiografia de tórax. Esse estudo

também mostrou a capacidade da TCBD de detectar lesões pulmonares menores que 1 cm. O estudo contou com 1.000 participantes com histórico de tabagismo de 10 maços por ano ou mais que foram submetidos a raio-X e tomografia ao início e anualmente. Também foi verificado que a maioria dos tumores detectados pela TC tinham potencial de serem cirurgicamente ressecáveis (HENSCHKE et al., 1999).

Em 2006, o estudo de acompanhamento do *International Early Lung Cancer Action Program* (I-ELCAP), que incluiu 31.567 participantes com mais de 40 anos sujeitos a fatores de alto risco, como tabagismo, exposição ocupacional ou exposição ao fumo passivo, relatou uma taxa de detecção de rastreamento de câncer de pulmão em estadio I de 85%, com sobrevida global estimada de 80% em 10 anos, que aumentava para 92% se a ressecção pulmonar fosse precoce (1 mês após o diagnóstico) (HENSCHKE et al., 2001). Esses achados promissores encorajaram o desenvolvimento de mais ensaios clínicos randomizados confirmatórios.

Em 2011, o estudo multicêntrico americano *Nacional Lung Screening Trial* (NLST), composto por mais de cinquenta e três mil participantes de alto risco assintomáticos com mais de 50 anos, que foram submetidos ao exame com TCBD comparado com os exames de escarro e Raio X, relatou importante redução da mortalidade do câncer de pulmão para os indivíduos que detectaram precocemente a doença com a TCBD (20%) após acompanhamento por mais de seis anos (NLST, 2013; PROKOP et al., 2014).

Outro estudo relevante foi o *Dutch-Belgian Lung Cancer Screening Trial* (acrônimo NELSON), que envolveu 13.195 homens e 2.594 mulheres, com idades entre 50 e 74 anos e considerados de alto risco, aleatoriamente designados para realizar o rastreio com TCBD comparado ao não rastreio (KONING et al., 2020). Após 10 anos de acompanhamento, a incidência de câncer de pulmão foi de 5,58 casos por 1.000 pessoas-ano no grupo de rastreamento e 4,91 casos por 1.000 pessoas-ano no grupo controle, com evidências que o rastreio reduziu a mortalidade por câncer de pulmão: a mortalidade específica de 2,50 mortes por 1.000 pessoas-ano e de 3,30 mortes por 1.000 pessoas-ano, respectivamente. A razão de taxa cumulativa para morte por câncer de pulmão em 10 anos no grupo de rastreamento em comparação com o grupo controle foi de 0,76 com intervalo de confiança (IC de 95%) entre 0,61 e 0,94.

Diversos outros ensaios clínicos relacionados ao rastreio com a tecnologia foram desenvolvidos em diferentes países (PASTORINO et al., 2012; INFANTE et al., 2015; BECKER et al., 2020), com alguns resultados se mostrando contraditórios. Os resultados mais recentes correspondem ao ensaio realizado no Reino Unido, que randomicamente avaliou

4.055 participantes elegíveis (50-75 anos, com uma pontuação de risco $\geq 4,5\%$ de desenvolver câncer de pulmão ao longo de cinco anos) para um único rastreamento com TCBD ou nenhum rastreamento. Após uma mediana de seguimento de 7,3 anos, 86 cânceres foram diagnosticados no braço da tomografia e 75 no braço controle, com redução não significativa da taxa de morte por câncer de pulmão com risco relativo (RR) de 0,65 e IC 95% de 0,41–1,02 (FIELD et al., 2021).

Metanálise publicada em 2019 (TANG et al., 2019), incluindo 9 ensaios clínicos controlados e randomizados (ECCR) com participantes fumantes de mais de 49 anos (tabagistas há mais de 15 anos ou que cessaram o tabagismo com 10 a 15 anos), mostrou uma vantagem absoluta da TCBD em comparação com a radiografia torácica ou nenhum rastreamento, tanto no que se refere a proporção de detecção de câncer de pulmão (RR 1,58; IC 95% de 1,25-1,99) quanto de doença detectada em estadio I (RR 3,45; IC 95% 2,08-5,72), proporcionando redução da mortalidade específica pela neoplasia (RR 0,84; IC 95% 0,75-0,95).

Outras revisões sistemáticas e metanálises de ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia clínica da TCBD no rastreamento de populações de alto risco comparada ao não rastreamento e a outras técnicas, como o RX, também apontam que a TC esteve associada à detecção de número significativamente maior de câncer de pulmão em estágio inicial e a reduções na mortalidade do câncer pulmonar, ainda que nem sempre com diminuição estatisticamente significativa (SNOWSILL et al., 2018; YANG et al., 2019; HUANG et al., 2019).

Revisão mais recente da Colaboração Cochrane avaliando a mortalidade relacionada ao rastreamento do câncer de pulmão, realizou uma meta-análise de oito ensaios clínicos (91.122 participantes) com evidências de moderada qualidade pelo sistema GRADE. O resultado mostrou uma redução na mortalidade de 21% com o rastreamento por TCBD em comparação com grupos de controle sem rastreamento ou rastreamento por raios-X (RR 0,79, 95% CI 0,72 a 0,87). Houve também redução na mortalidade por todas as causas (incluindo câncer de pulmão) de 5% (RR 0,95, IC 95% 0,91 a 0,99; 8 ensaios, 91.107 participantes, evidência moderada) (BONNEY et al., 2022).

No Brasil, o *First Brazilian Lung Cancer Screening Trial* (BRELT1), conduzido pelo Hospital Israelita Albert Einstein, se iniciou em 2013. Este ensaio clínico randomizado tem população de estudo prevista de 1.000 indivíduos assintomáticos respiratórios, com idade entre 55 e 74 anos e fumante com história tabágica de pelo menos 30 anos-maço ou ser ex-tabagista há no máximo 15 anos (SANTOS, 2016).

Alguns resultados iniciais já foram divulgados, descrevendo o recrutamento de 790 participantes, de acordo com os critérios de inclusão do NLST e utilizando o mesmo limiar de nódulo positivo maior que 4 mm. A prevalência de câncer de pulmão foi bastante semelhante à do NLST (1,3%), com 80% dos casos diagnosticados no estágio IA ou IB. Entretanto, a taxa de exames de imagem positivos foi bem mais alta (39,6% vs. 26%) no estudo nacional, provavelmente devido à alta prevalência de tuberculose no país, resultando em um valor preditivo positivo menor. Os autores referem que, apesar do aumento do número de TCBD de acompanhamento, o número de procedimentos invasivos e diagnósticos de câncer de pulmão foram semelhantes aos de outros estudos, o que os levou a considerar que o rastreamento pela TCBD seria aplicável em populações com alta prevalência de tuberculose (SANTOS et al., 2016).

Uma coorte retrospectiva multicêntrica brasileira *Second Brazilian Early Lung Cancer Screening* (BRELT2) incluiu 3.470 indivíduos assintomáticos com histórico de tabagismo por mais de quinze anos, e consumo de 30 maços-ano, com idades entre 54 e 80 anos, no período entre dezembro de 2013 a janeiro de 2021. A prevalência do câncer de pulmão foi de 2,1% dos participantes, dos quais 59,8% do sexo masculino e idade média de 60 anos. Os tumores foram identificados em estadio I ou II em 70,3% dos casos. Os autores relataram não haver diferenças estatísticas na incidência de câncer de pulmão, biópsias, doença granulomatosa e nódulos Lung-RADS 4² entre pacientes participantes das seis instituições públicas e privadas, localizadas em São Paulo, Rio Grande do Sul e Bahia (HOCHHEGGER et al., 2022).

Também em 2022, foi publicado estudo de Svartman e colaboradores, produto de uma tese de doutorado³ e referente a um programa de rastreamento de câncer de pulmão usando TCBD conduzido em uma coorte de pacientes ambulatoriais com doença respiratória estável em uma unidade do sistema público de saúde do Rio Grande do Sul. São trazidos os resultados das duas primeiras rodadas de rastreamento de 712 pacientes (1ª rodada – 712; 2ª rodada = 266) que preencheram critérios de inclusão semelhantes ao NLST (idade entre 55 e 80 anos, ser fumante atual ou ex-tabagista, com cessação ≤ 15 anos, e carga tabágica ≥ 30

²Lung Imaging Reporting and Data System (Lung-RADS) é um sistema, desenvolvido pelo *American College of Radiology*, projetado para minimizar a taxa de resultados falso-positivos, sendo recomendado para uso em todos os exames de rastreamento de câncer de pulmão com TCBD. O Lung-RADS discrimina a variedade de nódulos em relação ao tamanho e morfologia, classificando-os nódulos em categorias 0-4. Lung-RADS 4 corresponde a nódulo sólido ou parcialmente sólido detectado incidentalmente com diâmetro maior que 8 mm (NOSCHANG et al., 2021).

³SVARTMAN FM. Rastreamento de neoplasia pulmonar com tomografia de tórax de baixa dose em um hospital público de grande porte no sul do Brasil: resultados com os primeiros 712 pacientes. 2021. 55 f. Tese (Doutorado em Ciências Pneumológicas) – Universidade Federal do RGS, 2021. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/245947>

anos-maço). Foram considerados exames positivos todos resultados com pontuação Lung-RADS 3 ou 4. Os resultados clínicos e radiológicos foram avaliados para cada paciente após o rastreamento positivo, incluindo resultados de TC de controle e resultados finais de investigação diagnóstica adicional (câncer ou doença benigna). Dos pacientes com rastreamento positivo, 19,3% (n = 22/114, T0 e T1 combinados) foram perdidos no seguimento sem completar a investigação: 18,3% com escore Lung-RADS 3 e 20,3% com Lung-RADS 4 (T0 e T1 combinados). A proporção de Lung-RADS 3 ou 4 foi de 14%, próxima daquela encontrada na reanálise do NLST (15%).

Câncer de pulmão foi detectado em 1,5% dos pacientes tanto na primeira quanto na segunda rodada, valores também próximos do NLST, que foi de 1% (valor preditivo positivo de 11,0% e 26,6%, respectivamente). A taxa de carcinoma de células não pequenas detectado em estágio inicial (TNM I ou II) foi de 64,3%. Proporção elevada de pacientes (78,5%) tinham enfisema relatado durante a primeira rodada de TCBD. Achados pleuropulmonares incidentais (além de enfisema) foram descritos em 64% das TC, incluindo bandas parenquimatosas/ atelectasia cicatricial em 37,9% dos casos, provavelmente refletindo infecções prévias, incluindo doenças granulomatosas localmente prevalentes. Os autores concluíram que o programa de rastreamento, aplicado a pacientes em acompanhamento respiratório no sistema público em uma área com alta incidência de doenças granulomatosas e com alto índice de achados inflamatórios residuais em TC obteve resultados satisfatórios, comparáveis aos de outras coortes em diferentes contextos, e que a alta taxa de estadiamento precoce se mostrou encorajadora (SVARTMAN et al., 2022).

Cabe destacar que, no Brasil, de acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão, publicada na portaria nº 957 do Ministério da Saúde (MS) de 2014 (BRASIL, 2014b), não há recomendação para o rastreamento radiológico (telerradiografia de tórax ou tomografia computadorizada de baixa dose) para indivíduos assintomáticos, mesmo após os resultados promissores apresentados pelo NLST. Consideraram à época que alguns pontos importantes permaneciam indefinidos, como a reprodutibilidade do método de aquisição e leitura das imagens, a frequência de realização do exame e as características da população brasileira sob risco (BRASIL, 2014b).

Entretanto, diversas organizações americanas como a *American Cancer Society* (ACS), *American College of Chest Physicians* (CHEST), *American Association for Thoracic Surgery* (AATS), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) já implementaram recomendações com base nos resultados dos ensaios clínicos mais recentes. A maioria dessas diretrizes recomenda oferecer triagem

anual com tomografia computadorizada (TCBD) de baixa dose para pacientes com idades entre 50 e 80 anos, que fumam ao menos 20 maços-ano e continuam a fumar ou pararam nos últimos 15 anos. IncaA USPSTF publicou, em 2021, uma atualização de suas recomendações, ampliando a faixa etária de 55 a 80 anos para 50 a 80 anos, e reduzindo a quantidade de maços-ano para 20 ao invés de 30 (USPSTF et al., 2021).

Na Europa, há um movimento capitaneado por organizações como *the European Respiratory Society (ERS)* and *The European Society of Radiology (ESR)*, requisitando aos principais órgãos deliberativos da administração da União Européia, que considerem a inclusão do rastreamento do câncer de pulmão em suas recomendações para 2022⁴.

Localmente, observa-se por parte de alguns países um processo avaliativo ponderando os danos e benefícios esperados para o paciente, bem como a viabilidade da implementação de um programa nacional de rastreamento para câncer de pulmão com TCBD. A Inglaterra⁵ iniciou, em 2019, um programa que ainda não abrange todo o território nacional e a Austrália⁶ está em fase de preparação e investigação para a implementação nacional.

Embora o rastreamento do câncer de pulmão tenha mostrado os benefícios potenciais de diminuir a morbidade e a mortalidade pela doença, o indivíduo com achados falso-positivos (nódulos benignos) se expõe aos riscos inerentes a exames de imagem e a procedimentos invasivos que são requeridos para o monitoramento após uma avaliação de achados anormais, como a exposição à radiação, mesmo que esta seja de baixa dose, achados incidentais⁷, e o sobrediagnóstico (MIDTHUN, 2022). Deve também ser mencionado que a identificação de uma doença, que na verdade não existe, causa impacto emocional nos indivíduos, e tem sido citado como um dos possíveis danos associados a estratégias de rastreamento (NLST et al., 2013).

Ademais, as técnicas de biópsia torácica não estão isentas de complicações. Revisão recente das evidências disponíveis realizada para informar as recomendações da *US Preventive Services Task Force* sobre o rastreio do câncer pulmonar com TCBD mostrou que, de todos os pacientes rastreados, entre 0,09% e 0,56% foram submetidos a uma biópsia por

⁴ <https://www.ersnet.org/news-and-features/news/european-parliament-report-lung-cancer/>

⁵ <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/lung-cancer/getting-diagnosed/screening>

⁶ <https://www.cancer australia.gov.au/about-us/lung-cancer-screening>

⁷ A identificação de achados acidentais leva a consultas, exames de imagem adicionais e procedimentos invasivos. Segundo revisão sistemática recente da *US Preventive Services Task Force*, os principais achados identificados em estudos de rastreio com a TCBD são calcificação da artéria coronária; aneurismas aórticos; enfisema; processos infecciosos e inflamatórios, e massas, nódulos ou cistos no rim, mama, adrenal, fígado, tireóide, pâncreas, coluna e gânglios linfáticos. As taxas relatadas nos estudos incluídos variaram de 4,4% a 40,7%, em função principalmente da falta de uma definição consistente do que constitui um achado incidental, e dos achados que eram “clínicamente significativos” (JONAS et al., 2021).

agulha desnecessária por um resultado falso-positivo. Procedimentos cirúrgicos para resultados falso-positivos foram relatados em 0,5% a 1,3%, e ressecções cirúrgicas para esse tipo de resultados foram relatados em 0,1% a 0,5% de todos os participantes rastreados (JONAS et al., 2021).

A mesma publicação refere que, no estudo NLST, 1,7% dos resultados falso-positivos resultaram em biópsia com agulha, toracotomia, toracoscopia, mediastinoscopia e broncoscopia nos indivíduos rastreados. Complicações ocorreram em 0,1% dos pacientes rastreados (número necessário para prejudicar 1.000), com complicações maiores e moderadas ocorrendo em 0,03% e 0,05% dos pacientes rastreados, respectivamente. Morte nos primeiros 60 dias após o procedimento mais invasivo realizado ocorreu em 0,007% dos indivíduos rastreados.

2.3 Sobrediagnóstico como consequência da detecção precoce do câncer de pulmão

O sobrediagnóstico ou a detecção de tumores que nunca seriam clinicamente importantes (tumores indolentes) se caracteriza como um diagnóstico que, apesar de verdadeiro, não precisaria ser antecipado. Tumores esses, que não teriam alterado a sobrevivência do indivíduo diagnosticado quando comparado com a população normal, ou seja, ele teria morrido de uma causa diferente do câncer de pulmão. O que ocorre é uma alteração da história natural desses tumores com detecção e tratamento (MIDTHUN, 2009).

Isso ocorre devido a uma tendência da maioria dos adenocarcinomas de pulmão se constituírem em nódulos de crescimento lento, o que foi confirmado por um estudo de triagem japonês (AOKI; TANAKA; WATANABE et al., 2000), que relatou duplicação dos tumores em vidro fosco puro variando em média 880 dias (2,5 anos), enquanto outro estudo identificou que 27% dos cânceres detectados mostraram tempos de duplicação superiores a 400 dias, sugerindo sobrediagnóstico (BACH et al., 2012; MIDTHUN, 2016).

Uma análise de sobrediagnóstico foi realizada com base nos dados do ensaio clínico NLST e estimou que 22,5% (IC 95% 9,7%-34,3%) dos CPNPC detectados por TCBD e 78,9% (IC 95% 62,2%-93,5%) dos casos de câncer de pulmão broncoalveolar eram sobrediagnóstico (PATZ JUNIOR et al., 2014).

Ao considerar o rastreamento do câncer de pulmão com potencial para a detecção precoce de tumores indolentes, há que se pesar a magnitude do sobrediagnóstico na

elaboração de programas de triagem populacional. Sendo assim, novos estudos com foco em biomarcadores associados às técnicas de imagem têm vislumbrado a possibilidade de otimizar o programa de rastreamento, ao identificar qual indivíduo possui marcadores tumorais para câncer de pulmão presentes em fluidos corporais (PATZ JUNIOR et al., 2014).

Ainda carecendo de ensaios clínicos de maior porte, os biomarcadores específicos para câncer de pulmão podem avaliar a presença de risco para a doença e, dessa forma, a probabilidade de um nódulo ser maligno. Sua utilidade como teste de triagem primário antes da tomografia seria a de um preditor da presença de malignidade em um paciente com um nódulo detectado na tela (MIDTHUN, 2016). O estudo de Jett et al. (2014) mostrou um aumento na incidência de câncer com o uso de um teste de autoanticorpo utilizado de forma complementar à TCBD para a detecção de câncer de pulmão precoce.

Há que se ter em mente os problemas associados ao sobrediagnóstico. Além das consequências psicológicas de ser diagnosticado com câncer, o principal dano associado a essa detecção é o tratamento desnecessário (por exemplo, quimioterapia, radiação e ressecção cirúrgica) de algo que nunca teria causado um problema clinicamente relevante (JONAS et al., 2021).

3 AVALIAÇÕES ECONÔMICAS DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE: E SEU PAPEL NA TOMADA DE DECISÃO

Independente do modelo de financiamento para atenção à saúde (público ou privado) adotado por cada país, os gestores em sua maioria estão continuamente se deparando com elevados gastos derivados da aquisição de novas tecnologias e com dificuldade para atender às demandas de cuidado da população. A busca por solução para a alocação eficiente dos recursos consolidou a necessidade de conhecimento científico nos processos de tomada de decisão dos governos. Nesse contexto, se insere a relevância da aplicação do conhecimento, e com isso das ferramentas de economia da saúde e análise na produção técnico-científica (VIANNA; CAETANO, 2005).

Com avaliações econômicas informando as partes interessadas, sobre o impacto específico de novos investimentos em ambientes de recursos limitados, estimando a lacuna entre a necessidade e a disponibilidade dos recursos, bem como os custos de oportunidade de desviar os recursos de saúde de outras intervenções potenciais. Ajudando os países nos processos de tomada de decisão em saúde pública, a alcançar e manter uma cobertura universal de saúde (CHALKIDOU et al., 2016).

Ao longo dos últimos 30 anos, a avaliação econômica se destacou ao assumir um papel relevante na tomada de decisão em saúde, carregada pelas crescentes pressões orçamentárias que levaram gestores a um novo olhar da avaliação de tecnologias em saúde em consideração, e não somente a eficácia clínica. Isso levou ao uso regular, por parte de alguns países, das informações de custo-benefício apresentadas nas avaliações econômicas como parte integrante das decisões de financiamento, reembolso ou cobertura visando a promoção de um sistema de saúde eficiente e equitativo (DRUMMOND et al., 2015; VIANNA; CAETANO, 2005).

O uso da avaliação econômica das tecnologias em saúde implica em se ter muito claro o contexto da tomada de decisão, como por exemplo, o tipo de financiamento e organização do sistema de saúde na jurisdição avaliada. No caso de sistemas com pagador único, como um serviço nacional de saúde ou seguro nacional de saúde, a decisão do reembolso também está focada na população coberta. Dessa forma, fica claro que as avaliações econômicas tenham sido muito mais proeminentes em jurisdições com sistemas de pagador único, como Austrália, Canadá, países escandinavos e Reino Unido (DRUMMOND et al., 2015).

O principal objetivo dessas análises é comparar o valor relativo de distintas intervenções (medidos em unidades monetárias) dirigidas à promoção da saúde ou prolongamento da vida, fornecendo informações adequadas e concretas para a tomada de decisão na alocação dos recursos, a fim de selecionar a melhor opção para atingir maior eficiência (BRASIL, 2009; BRASIL, 2014a). Assim, uma intervenção em saúde pode ser considerada custo-efetiva se ela produzir um importante benefício clínico a um custo razoável frente às alternativas disponíveis (DRUMMOND et al., 2015).

No Brasil, a presença do SUS como um sistema universal de saúde, propõe um cuidado integral a toda a população, e essas avaliações vêm ganhando relevância, ainda mais em função de seu subfinanciamento crônico e da disputa pelos escassos recursos existentes.

Diante deste cenário, e atendendo a Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTS) formalizada em 2004, foi instituída a avaliação de tecnologias em saúde (ATS) do SUS como instrumento para contribuir com o aprimoramento da capacidade regulatória do Estado na incorporação de tecnologias no sistema de saúde (NOVAES; ELIAS, 2013). Em 2011 foi então criada a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS - Conitec, pela lei nº 12.401, com a responsabilidade pelo processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde regido pelo Decreto nº 11.161, de 2022, que informa sobre o processo administrativo de incorporação de tecnologias em saúde no Sistema Único de Saúde – SUS. A partir da criação da Conitec, toda solicitação de incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde está obrigatoriamente vinculado a elaboração de uma avaliação econômica completa (BRASIL, 2011; BRASIL, 2022).

Por outro lado, os sistemas denominados multipagadores, como por exemplo nos Estados Unidos e em países da Ásia e na América Latina, a importância da avaliação das tecnologias em saúde (ATS) costuma variar. Nesses casos, o paciente tem maior legitimidade como tomador de decisão por ser co-pagador, e as decisões ocorrem de forma descentralizada (DRUMMOND et al., 2015).

Um desafio das análises econômicas depende de determinadas medidas de efeito que, ao serem utilizadas para algum tratamento ou programa de saúde, não permite avaliar o custo de oportunidade (benefícios perdidos) de seu uso, por outros dentro do mesmo orçamento. Portanto, o decisor precisa considerar os benefícios obtidos com a introdução da nova intervenção, e em medidas adequadas que atendam as intervenções em análise (DRUMMOND et al., 2015).

3.1 Avaliações econômicas do rastreamento do câncer de pulmão com TCBD

O rastreamento de uma doença pode ser custoso, e os benefícios potenciais tendem a ser derivados da identificação e início do tratamento precoces. Portanto, para avaliar adequadamente um programa de rastreamento, esses benefícios devem ser mostrados em termos de ganho, seja em anos ou qualidade de vida, obtidos com o programa de rastreamento, em oposição aos custos evitados ou poupados com a detecção precoce da condição em saúde. Como resultado, diversos países buscaram identificar, a partir de avaliações econômicas, quais os reais benefícios e custos associados ao rastreamento para seus sistemas de saúde.

Isso se faz ainda mais importante no caso da detecção precoce do câncer de pulmão, a partir de um programa de rastreio usando a TCBD, dadas as preocupações sobre o ônus financeiro que um programa nacional de triagem baseado nesta tecnologia imporia aos sistemas nacionais de saúde em uma época em que a maioria deles luta para conter o aumento das despesas.

Em 2014, a análise de custo efetividade elaborada com base nos dados do NLST obteve como resultados um custo incremental de US\$52.000 por ano de vida salvo e US\$81.000 por QALY (*quality-adjusted life years*) /ganho com base no sistema de saúde americano (BLACK et al., 2014).

Vários estudos têm se sucedido em outros países, com resultados bastante diversos (GOFFIN et al., 2015; RAYMAKERS et al., 2016; CRESSMAN et al., 2017; SNOWSILL et al., 2018), fato comum em avaliações econômicas com diferentes modelagens, fontes de parâmetros e custos. As estimativas de custo-efetividade incremental podem variar de US\$ 1.464 por QALY/ganho, em um pequeno estudo israelense com fumantes moderados a pesados de 45 anos ou mais (SHMUELI et al., 2013), a US\$ 169.000 (realizado nos Estados Unidos com fumantes atuais e ex-fumantes com idade entre 50-74 anos com história tabágica de 20 maços/ano) (MCMAHON et al., 2011).

Estudos semelhantes ainda são escassos nos países de renda baixa e média (SAUL et al., 2020), e há que se considerar uma variabilidade em eficácia, acessibilidade, viabilidade e custo-efetividade do rastreio com TCBD, devido aos diferentes padrões epidemiológicos do câncer de pulmão (e de doenças que fazem parte do diagnóstico diferencial), além da capacidade de atendimento de seus sistemas de saúde, resultando na necessidade de análises direcionadas para a realidade de cada país (HENSCHKE et al., 2001).

Atualmente, com base nesses estudos demonstrando ser o rastreamento do câncer de pulmão com TCBD uma estratégia custo-efetiva, países como Canadá, Austrália, Polônia, Reino Unido e outros vem se preparando para a implementação em nível nacional do programa, enquanto nos Estados Unidos já se encontra em andamento (MIRANDA-FILHO et al., 2021).

Essa proliferação de estudos de custo-efetividade da TCBD para o rastreio do câncer de pulmão tem produzido também tentativas de síntese desse conhecimento, em forma de revisões sistemáticas de estudos de avaliação econômica (PETERS et al., 2021; SNOWSILL et al., 2018; GROVER et al., 2022).

Maiores detalhes sobre os estudos de avaliação econômica, tendo por foco o uso da TCBD, estão apresentados a seguir, nos resultados da revisão sistemática que compõe a primeira parte dessa tese.

4 JUSTIFICATIVA

A Organização Mundial de Saúde (OMS) previu a ocorrência de 28,4 milhões de casos novos de câncer no ano de 2040, o que significa um crescimento de 47% em relação a 2020, segundo publicação do *Global Cancer Statistics 2020* (SUNG et al., 2021). Algumas previsões são estabelecidas com base no índice de desenvolvimento humano (IDH) dos países. antevedendo aumento entre 64% e 95% para os países de baixo e muito baixo IDH e entre 32% e 56% para os de mais alto índice de desenvolvimento humano (SUNG et al., 2021). Esse conjunto de predições reforça a fundamental necessidade de unir esforços para a disseminação de medidas de prevenção do câncer e prestação de cuidados em países em transição para o controle global do câncer.

No tocante a este câncer (ainda que também a vários outros), tem grande relevância o tabagismo. O câncer de pulmão ocorre com um risco relativo cerca de 25 vezes maior na presença do tabagismo, quando comparado aos não fumantes. Nesse caso, a carga tabágica, e quanto maior for o consumo, mais de 30 maços/ano, associado à idade do indivíduo no início do tabagismo estão associados ao maior risco. Fatores como idade avançada, exposição passiva à fumaça e à poluição do ar, exposição ocupacional a agentes físico-químicos, como a sílica, e fatores genéticos também aumentam o risco dessa neoplasia (WHO, 2021; WILD; WEIDERPASS; STEWART, 2020), e são elementos importantes ao considerar um programa de rastreamento para detecção precoce desse câncer.

O atendimento e cuidado de pacientes com câncer demanda elevados gastos, tanto pela questão epidemiológica da doença, quanto pelo processo de incorporação de novas tecnologias com custos exponenciais. Estudo da carga econômica de doenças tabaco-relacionadas (PINTO et al., 2019) estimou um gasto de R\$ 39,4 bilhões em custo direto do atendimento a essas doenças e, de R\$ 2,3 bilhões exclusivamente com câncer de pulmão, sob a perspectiva da sociedade brasileira. Este custo financeiro substancial se impõe como um grande desafio, especialmente para os sistemas de saúde de acesso universal, como é o caso do Brasil (FEATHERSTONE; WHITHAM, 2010).

A alocação de recursos públicos e finitos na atenção à saúde tem sido uma difícil tarefa dos gestores, no momento da decisão de incorporações de tecnologias para atender às demandas do sistema público de saúde. Isso tem estimulado a consolidação de programas de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), que possuem ferramentas e oferecem subsídios aos gestores para a adoção responsável de tecnologias. Com uma incorporação pelos sistemas

de saúde, não só com base na eficácia e segurança da tecnologia, mas um equilíbrio entre os benefícios e custos (BRASIL, 2014a).

O uso das avaliações econômicas é, portanto, crucial no processo de tomada de decisão em saúde pública, principalmente em países com cobertura universal de saúde (CHALKIDOU *et al.*, 2016). Estas avaliações devem informar as partes interessadas sobre o impacto específico de novos investimentos em ambientes de recursos limitados, estimando a lacuna entre a necessidade e a disponibilidade dos recursos, bem como os custos de oportunidade de desviar os recursos de saúde de outras intervenções potenciais.

Por sua elevada frequência e letalidade, no Brasil e no mundo, além de boa resposta em termos de sobrevida quando diagnosticado precocemente, o câncer de pulmão é mais uma topografia, assim como o câncer de mama, que possui uma tecnologia de imagem validada com capacidade de detectar sua presença em fase inicial. Entretanto, apesar das recomendações de rastreamento com tomografia computadorizada de baixa dose para detecção precoce do câncer de pulmão por alguns países, os resultados associados ao elevado custo tem se mostrado ainda controversos para determinadas economias.

Compreendendo que a detecção precoce do câncer de pulmão pode se tornar uma futura demanda de análise para incorporação da tecnologia como política pública de rastreamento a ser implementada pelo SUS, a avaliação econômica realizada busca fornecer elementos que subsidiem decisões a serem tomadas em âmbito federal.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo Principal

Elaborar uma avaliação de custo-efetividade do uso da tomografia computadorizada de baixa dose (TCBD) como estratégia de rastreamento para detecção precoce do câncer de pulmão em população de risco no Brasil, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) como órgão financiador.

5.2 Objetivos específicos

- a) Sintetizar as evidências disponíveis em avaliações econômicas sobre o uso da tomografia computadorizada de baixa dose na detecção precoce do câncer de pulmão apresentando as diferentes abordagens metodológicas.
- b) Elaborar modelo de custo-efetividade do uso da tomografia computadorizada de baixa dose como estratégia de rastreamento populacional para a detecção precoce do câncer de pulmão no Brasil, frente ao não rastreio.
- c) Identificar as principais fontes de incerteza relacionadas aos parâmetros empregados no modelo de custo-efetividade e seu impacto sobre os resultados da análise econômica.

6 CAMINHOS METODOLÓGICOS

Consistente com os objetivos definidos, a presente tese se apoiou em dois caminhos metodológicos. Um deles envolveu empreender uma revisão sistemática de estudos de avaliação econômica do uso da TCBD para detecção precoce de câncer de pulmão e, o outro, no desenvolvimento de estudo de custo-efetividade da estratégia de rastreamento em população de risco, conforme detalhados na sequência.

A revisão sistemática teve o propósito de conhecer e sintetizar as abordagens de modelagens, os parâmetros utilizados e resultados de avaliações econômicas realizadas em outros países, como base para construir e alimentar o desenho do modelo aqui proposto.

6.1 Revisão sistemática de estudos de avaliação econômica do rastreamento do câncer de pulmão com a tomografia computadorizada de baixa dose

Revisões sistemáticas vêm sendo cada vez mais utilizadas em processos de avaliação de tecnologias e políticas de saúde. As revisões de estudos econômicos, especificamente, contribuem com informações secundárias para informar o desenvolvimento de uma árvore de decisão, ao mapear os principais tipos de modelagem empregados e levantar os desfechos mais relevantes para o problema de saúde abordado. Ajudam também a apresentar quais as lacunas existentes nos diferentes modelos já publicados, que possam vir a auxiliar no desenvolvimento de um modelo (ANDERSON, 2010; HIGGINS et al., 2021).

Assim sendo, a síntese obtida com a presente revisão sistemática se propôs apresentar um panorama do que já há conhecido sobre as diferentes configurações e componentes que são utilizados em estudos econômicos, que possibilitem ampliar a compreensão sobre o que é relevante em uma análise econômica do rastreamento com uso do TCBD para a detecção precoce do câncer de pulmão, auxiliando dessa forma na montagem do estudo de custo-efetividade empreendido.

6.1.1 Questão Norteadora

A revisão foi elaborada a partir de uma busca abrangente do que já se encontrava publicado nas principais bases de dados eletrônicas, objetivando responder à seguinte pergunta norteadora: Quais as evidências econômicas, disponíveis na literatura, sobre o uso da TCBD como estratégia de rastreamento para detecção precoce do câncer de pulmão em população adulta de risco?

A questão delineada com base no acrônimo PICOS, conforme detalhado no Quadro 5, definiu os limites para a estratégia de busca e os critérios de elegibilidade dos estudos.

O protocolo da revisão foi elaborado respeitando todas as etapas recomendadas na diretriz do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Protocols* (PRISMA-P) (MOHER et al., 2015) e registrado na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) com o ID CRD42020223548. O relatório final, apresentado em formato de artigo seguiu as recomendações do *checklist Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (PAGE et al., 2020).

Quadro 5 - Acrônimo PICOS utilizado para estruturação da pergunta norteadora e das estratégias de busca empregadas na revisão sistemática

Critério	Definição
População (P)	Indivíduos adultos ≥ 50 anos, sem sinais ou sintomas de câncer de pulmão + tabagismo atual (ou interrupção há ≤ 15 anos) de mais de 20 maços-ano
Intervenção (I)	Estratégia de rastreamento em população de risco para detecção precoce do câncer de pulmão com Tomografia computadorizada de baixa dose (TCBD).
Comparador (C)	Não rastreamento
Desfecho (O)	<ul style="list-style-type: none"> • RCEI (razão de custo efetividade incremental) • Ganho em anos de vida ajustados pela qualidade - QALY (quality-adjusted life Years) • Detecções precoces do câncer de pulmão em estágio I/II • Sobrevida • Mortalidade câncer de pulmão
Tipo de Estudo (S)	Avaliações econômicas completas (custo-utilidade, custo-efetividade, custo-benefício) e revisões sistemáticas de avaliações econômicas

Fonte: Elaboração própria, 2021.

6.1.2 Busca na Literatura

A busca por avaliações econômicas completas (estudos de custo-utilidade, custo-efetividade, custo-benefício) utilizou-se das bases de dados eletrônicas *MEDLINE* (via PUBMED), *EMBASE*, *LILACS*, *Scopus*, *Web of Science*, *International HTA Database (INAHTA)* e de algumas bases de dados específicas para estudos de avaliação econômica pertencentes ao *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*, como *National Health System Economic Evaluation Database (NHSEED)* e *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*.

Os estudos foram identificados a partir de estratégias de busca construídas considerando os descritores específicos combinados com termos livres relativos à condição de saúde e indicação em análise (câncer de pulmão e detecção precoce) e à intervenção (tomografia computadorizada de baixa dose), adaptados para cada base de dados, e acrescido de um filtro específico para captura de estudos econômicos.

As estratégias de busca e número de estudos identificados em cada base estão apresentadas no Apêndice A. A busca inicialmente foi realizada em setembro de 2021 e, posteriormente, revisada e atualizada usando as mesmas estratégias, com nova data limite para 7 de julho de 2022, sem restrições quanto a idioma ou período de publicação.

A busca pretendeu recuperar tanto avaliações econômicas completas como revisões sistemáticas de estudos econômicos sobre o tema, estas últimas com o propósito de busca de referências cruzadas. Adicionalmente, as publicações incluídas também foram examinadas com vista a busca por referências cruzadas, para maior completude possível na identificação de referências relevantes. Alerta por e-mail para atualização com novos estudos de interesse foi ativado para a base de dados MEDLINE.

O *software* de código aberto Zotero 6.0.10 foi utilizado como gerenciador das referências, permitindo eliminar as duplicatas identificadas nas bases de dados. As referências foram exportadas para a plataforma *Rayyan.ai*, *software* livre *web based* para o gerenciamento de revisões sistemáticas (OUZZANI et al., 2016).

6.1.3. Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas, por dois revisores (K.S. e B.B.), que atuaram de forma independente, com as discordâncias resolvidas por consenso, não necessitando da interferência do terceiro avaliador (R.C.), e respeitando os critérios de inclusão e exclusão definidos e dispostos no Quadro 6.

Na primeira etapa, foi realizada uma triagem, por títulos e resumos, de todos os estudos que permaneceram após exclusão das duplicatas. Nesse momento, as revisões sistemáticas foram excluídas, mas antes examinadas para resgatar referências não identificadas na busca inicial, de modo a ampliar a sua completude.

Na segunda etapa, os estudos de avaliações econômicas que atenderam aos critérios de inclusão foram recuperados para leitura integral de seu texto, assim como os títulos que não disponibilizavam inicialmente resumo no momento da triagem, sendo necessário acesso ao texto completo. Os dois avaliadores procederam à sua leitura integral, tomando por base todos os critérios apresentados no Quadro 6 para definição dos textos elegíveis.

Quadro 6 - Critérios de Elegibilidade dos estudos de avaliação econômica incluídos na revisão sistemática

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO
<p><u>Tipo de Estudo</u> – avaliações econômicas completas (custo-utilidade, custo-efetividade, custo-benefício) sem restrição para o tipo de modelagem</p> <p><u>População</u> - adultos de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 50 anos, sem sinais ou sintomas de câncer de pulmão e carga tabágica maior ou igual a 20 maços/ano. O tabagismo deve ser atual ou interrompido há ≤ 15 anos).</p> <p><u>Intervenção</u> - tomografia computadorizada de baixa dose com tecnologia convencional, em espiral ou em multideteção, utilizado como estratégia na detecção precoce do câncer de pulmão.</p> <p><u>Comparador</u> - não rastreamento, que é o padrão de detecção de câncer de pulmão atualmente vigente no Brasil.</p>	<p>Avaliações econômicas parciais (análise de impacto orçamentário, análise de custos)</p> <p>Editoriais, cartas, artigos de revisão, resumos/anais de congresso, estudos de eficácia</p> <p>Datas de publicação anteriores ao ano 2000 (quando a TCBD ainda não era utilizada para o rastreamento de câncer de pulmão).</p> <p>Estudos sem definição de carga tabágica (tempo e número de cigarros dia ou maços-ano consumidos)</p> <p>Estudos com população de não fumantes</p> <p>Estudos com população já com diagnóstico prévio de câncer de pulmão</p> <p>Estudos de rastreamento utilizando tecnologias diferentes de TCBD ou mesmo associadas.</p> <p>Outro tipo de intervenção comparativa como medida de rastreamento (tomografia computadorizada convencional, radiografia de tórax, bópsias líquidas).</p>

<u>Desfechos:-</u> RCEI (razão de custo efetividade incremental) QALY (quality-adjusted life years) -ganho em anos de vida ajustados pela qualidade AVG (anos de vida ganhos)	Estudos publicados em idiomas diferentes do português, inglês e espanhol. Publicações diferentes, mas que utilizaram a mesma população e modelagem analisada. Estudos sem RCEI disponível Análise de impacto orçamentário ou de custos
--	---

Legenda: PET-TC: tomografia de emissão de pósitrons; TCBD: tomografia computadorizada de baixa dose. RCEI: razão de custo-efetividade incremental; QALY: quality-adjusted life years; AVG: anos de vida ganhos
Fonte: Elaboração própria, 2022.

6.1.4. Extração de dados dos estudos selecionados

A extração dos dados foi realizada de forma independente pelos mesmos dois revisores, que inseriram as informações em um formulário de coleta, elaborado pela autora e disponibilizado na plataforma eletrônica de pesquisa REDCap (*Research Electronic Data Capture Platform*), um *software* livre *web-based* (<https://www.redcapbrasil.com.br>).

Um teste piloto do formulário e coleta dos dados foi realizado, de forma a garantir a qualidade do processo de extração, com o formulário base elaborado pela autora testado pelos revisores, a partir de uma amostra composta por quatro estudos. O instrumento foi então validado, por consenso, entre os três revisores, após três versões que corrigiram inconsistências na extração dos dados e erros de preenchimento do instrumento (Apêndice B).

As divergências na extração foram resolvidas por consenso, sem necessitar do envolvimento do terceiro revisor (R.C.). Não houve necessidade de solicitar informações aos autores dos estudos.

O formulário foi elaborado considerando as seguintes informações:

- a) Identificação do estudo: título, autor(es), detalhes da publicação, país analisado no estudo, financiadores.
- b) Desenho: tipo de estudo (custo-efetividade, custo-utilidade, custo-benefício), avaliação econômica paralela a ensaio clínico ou avaliação baseada em modelo, tipo e características do modelo, perspectiva, horizonte de tempo, taxa de desconto.
- c) População alvo: número de participantes, dados demográficos, clínicos e epidemiológicos.
- d) Características das intervenções e comparadores, frequência/número de triagem e intervalo de tempo.

- e) Parâmetros e fontes: resultados de eficácia; custos (tipos, fontes e ano para dados de custeio), premissas relevantes.
- f) Resultados, conforme trazido pelos autores e considerando o definido nos critérios de elegibilidade (por exemplo, valor RCEI, custos incrementais, resultados incrementais de eficácia)
- g) Análise de incerteza: tipo de análise de sensibilidade e variáveis de impacto.
- h) Conclusões (por exemplo, estratégia considerada custo-efetiva, se o limite de custo-efetividade foi levado em consideração).
- i) Limitações do modelo e do estudo.

6.1.5 Avaliação da qualidade metodológica das avaliações econômicas

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi concomitante à extração dos dados, realizada pelos dois revisores (KS e BB), com as discordâncias resolvidas como anteriormente mencionado.

O instrumento utilizado para essa avaliação foi o *The Consensus Health Economic Criteria (CHEC) list*⁸ (EVERS et al., 2005), selecionado após análise dos diferentes tipos de instrumentos e suas aplicações e de se identificar que ainda não há um único formulário recomendado de forma consensual para avaliar a qualidade de estudos de avaliações econômicas (LANGER, 2012; MANDRIK et al., 2021).

De acordo com publicação recente da força tarefa para boas práticas da ISPOR (*Good Practices Task Force Report*), a seleção de um instrumento para avaliação da qualidade metodológica dos estudos econômicos deve ser ponderada, sempre levando em consideração a pergunta de pesquisa e os objetivos da revisão sistemática. Ressaltam, no entanto, a importância dos dois revisores avaliando a qualidade dos estudos incluídos na RS, de forma independente, como forma de reduzir erros sistemáticos e não sistemáticos (MANDRIK et al., 2021).

O CHEC-list é um instrumento composto por 19 questões que tem seu preenchimento baseado em orientações pré-definidas para cada item, e que deve ser respondido com um

⁸ O formulário CHEC foi elaborado como produto do projeto *Consensus on Health Economic Criteria*, que construiu uma lista com foco nos critérios que oferecessem um padrão mínimo de qualidade metodológica para avaliações econômicas. Para maiores detalhes, ver Evers et al., 2005.

‘sim’, quando se obteve informação suficiente para justificar a resposta, ou com ‘não’, nos casos em que não foi descrito ou não houve informação adequada ou suficiente. Os dados obtidos foram registrados por meio da plataforma *web-based* REDCap, para onde as questões foram transpostas, juntamente com o formulário base (ANEXO).

6.1.6. Síntese de dados

Os dados extraídos dos estudos registrados em formulário próprio do REDCap foram analisados e sumarizados, a partir de uma planilha do Microsoft Excel® 2019, e apresentados de forma descritiva em quadros, contemplando os principais itens de importância em uma análise econômica.

Os itens foram comentados em separado e discutidas as implicações de tais achados, no contexto de rastreamento do câncer de pulmão.

Uma medida síntese das medidas de custo-efetividade incremental não são comumente recomendadas em revisões sistemáticas de análises econômicas, dadas as previsíveis diferenças entre os estudos e consequente heterogeneidade de resultados (LUHNEN et al., 2019), não sendo realizada nesse estudo.

Na apresentação das medidas de custo-efetividade incremental, a moeda utilizada em cada estudo original foi mantida, uma vez que cada resultado está diretamente associado ao cenário construído para cada análise, com população, probabilidades e custos exclusivos para a perspectiva de cada modelo.

6.2 Estudo de custo-efetividade do rastreamento do câncer de pulmão com a tomografia computadorizada de baixa dose

6.2.1 Tipo de estudo

A análise econômica foi elaborada com o objetivo de estimar a razão de custo-efetividade incremental da implementação de estratégia de rastreamento com tomografia

computadorizada de baixa dose para detecção precoce de câncer de pulmão comparada às medidas convencionais de diagnóstico e manejo da detecção da doença em população de risco para a neoplasia, sob a perspectiva do SUS como financiador da saúde.

Desfechos medidos em preferências de pacientes são amplamente utilizados em estudos internacionais, conforme identificado em 73,3% dos estudos selecionados para a revisão sistemática de avaliações econômicas apresentada no capítulo 7 desta tese.

Inclusive, em recomendação brasileira recente, foi descrita a importância de se considerar o QALY como principal desfecho a ser utilizado em avaliações de custo-efetividade. No entanto, o mesmo documento ressalta que, face à indisponibilidade ou inadequação, o desfecho medido em Anos de Vida Ganhos (AVG) é uma opção relevante (BRASIL, 2022).

Dessa forma, a escolha pela realização de um estudo de custo-efetividade foi definida pela ausência de medidas de utilidade de base nacional para os diferentes estádios e tratamentos do câncer de pulmão, bem como referentes aos procedimentos de confirmação diagnóstica.

As condutas clínicas do fluxo de diagnóstico e tratamento recomendado para cada estágio do câncer de pulmão utilizou as recomendações presentes na Diretriz Diagnóstica e Terapêutica do Câncer de Pulmão do MS, publicada em 2014, mas que segue em vigência. Este documento é utilizado como base orientadora para o diagnóstico e tratamento dos diferentes tipos de câncer de pulmão no SUS.

Ainda, de forma complementar, foram utilizados os protocolos vigentes no Instituto Nacional do Câncer, instituição de referência nacional para tratamento do câncer no SUS e a consultoria de um especialista⁹.

6.2.2 População Alvo

A população de referência do estudo foi composta por uma coorte hipotética de 100.000 indivíduos adultos assintomáticos, de ambos os sexos, com idade inicial de 50 anos, em alto risco para aquisição de câncer de pulmão, ou seja, tabagistas de mais de 20 maços-ano

⁹ Médico com especialidade em pneumologia e cirurgia torácica, atuante em instituição pública de ensino no estado do RJ.

(atual ou com interrupção menor ou igual a 15 anos), seguindo a recente revisão do protocolo americano proposta pela *US Preventive Services Task Force Recommendation Statement* (US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2021).

O caso base definido para o modelo foi de um indivíduo de 50 anos ou mais, com câncer de pulmão do tipo células não pequenas, escolha essa devido à característica evolutiva mais lenta e pela grande representatividade dentre os tipos histológicos, correspondendo a 85% dos casos de câncer de pulmão (MIDTHUN; JETT; ROSS, 2021).

6.2.3 Perspectiva do estudo

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde como o financiador da assistência à saúde, conforme recomendado nas diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de avaliações econômicas (BRASIL, 2014b).

6.2.4 Estratégias de Comparação

Duas estratégias foram comparadas no modelo, cada uma delas representando um cenário composto pela população alvo descrita anteriormente. Na estratégia de referência denominada “estratégia sem rastreamento”, nenhum tipo de rastreio é realizado e o diagnóstico ocorre a partir de suspeita clínica, com base nas recomendações da Diretriz Diagnóstica e Terapêutica do Câncer de Pulmão do MS, publicada em 2014 ainda em vigência (BRASIL, 2014a).

Na estratégia alternativa, denominada “estratégia com rastreamento”, a população alvo, descrita na seção 6.2.2, é submetida ao exame com TCBD. Todos os indivíduos com a presença de imagem positiva na TCBD seguem o fluxo de confirmação com o procedimento diagnóstico TC de contraste com biópsia (broncoscopia ou punção percutânea guiada por tomografia computadorizada), que coleta o material necessário para a análise histopatológica. Os diferentes tipos de técnicas de biópsia pretendem atender a localização do nódulo (central ou periférico).

Em seguida, o estadiamento dos casos de câncer histologicamente confirmado é realizado com exames de imagem (tomografia computadorizada de tórax e abdômen com contraste, PET-TC, cintilografia cerebral), que são combinados conforme levantamento realizado com especialista.

Os pacientes foram rastreados a cada um ou dois anos até que completassem 70 anos de idade, o que corresponde a aproximadamente dez ou vinte rodadas de rastreio para os que iniciaram aos 50 anos de idade, conforme intervalo bianual ou anual. Na coorte, os indivíduos após os setenta anos que permaneceram no estado de saúde “câncer não diagnosticado” ficam sujeitos às mesmas probabilidades de detecção de câncer da estratégia sem rastreamento.

6.2.4.1 Intervalo do rastreamento

A utilização da TCBD na detecção precoce do câncer de pulmão foi modelada considerando dois intervalos: rastreio a cada ano e rastreio bianual. Ambos são intervalos usuais em várias estimativas de custo-efetividade realizadas em outras análises econômicas (HAAF et al., 2017; SNOWSILL et al., 2018; TOUMAZIS et al., 2019; DU et al., 2020).

Dessa forma, ao ponderar as dificuldades de acesso à tecnologia de imagem e às demais estratégias necessárias até a confirmação do diagnóstico para os casos positivos à TCBD, bem como ao estadiamento dos casos de câncer diagnosticados, um intervalo maior poderia ser mais adequado à realidade brasileira de recursos de saúde cronicamente escassos e desiguais em termos de suas distribuições regionais.

6.2.5 Horizonte temporal

A história natural da doença com os possíveis impactos na sobrevida global do paciente, bem como em sua qualidade de vida (DESANTIS et al., 2014), justificaram uma abordagem de horizonte temporal considerando a expectativa de vida da população brasileira. De acordo com dados do IBGE de 2019, a expectativa de vida da população brasileira aos 50 anos de idade, independente de sexo, era de 31,1 anos (IBGE, 2020).

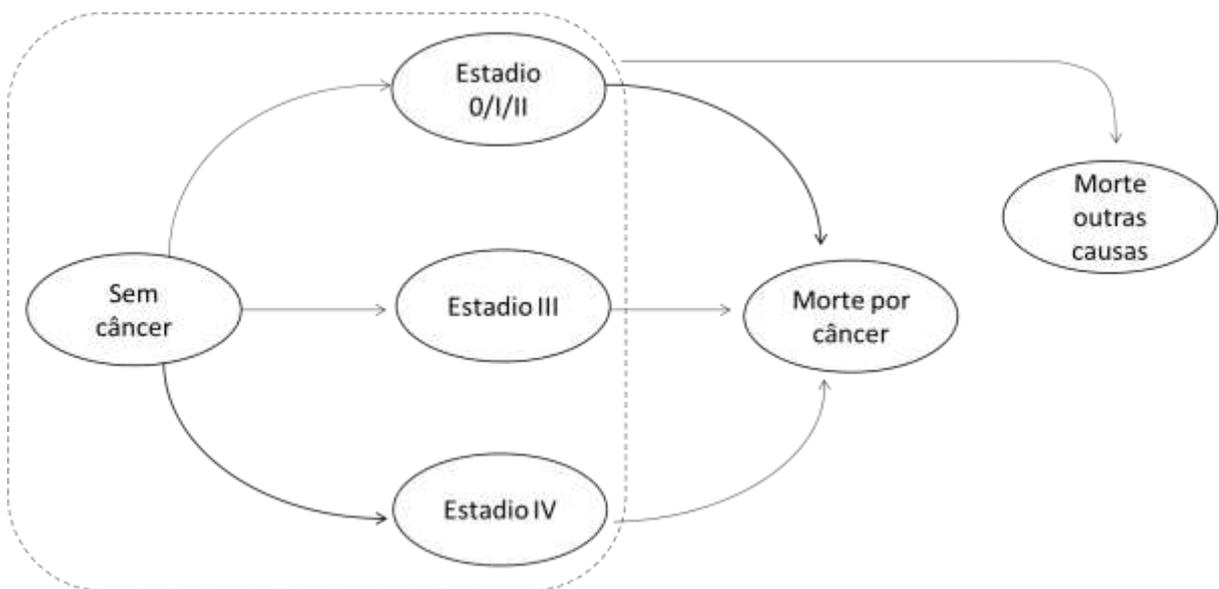
Um horizonte temporal de 30 anos foi determinado como suficiente para detectar os custos e desfechos relevantes das estratégias comparadas.

6.2.6 Estrutura do Modelo

As consequências econômicas em saúde, advindas com um programa de rastreamento de câncer de pulmão, foram avaliadas com base em um modelo de Markov. Ao se apoiar na hipótese de que a detecção precoce do câncer de pulmão resultará em um melhor prognóstico para o paciente, reduzindo mortalidade, esse modelo permitiria captar e apresentar os custos e desfechos da estratégia, que foram sendo apurados durante o horizonte temporal da análise, em especial, os de longo prazo, como anos de vida ganhos (DESANTIS et al., 2014; STURZA, 2010).

O modelo proposto foi construído considerando os ciclos com duração de um ano, levando em conta seis estados de saúde: “sem câncer diagnosticado”, “câncer em estádios I/II”, “câncer em estágio III”, “câncer em estágio IV”, “morte por câncer” e “morte por outras causas” (Figura 1).

Figura 1 – Representação do modelo de Markov utilizado no estudo de custo-efetividade do rastreio do câncer de pulmão com Tomografia Computadorizada de Baixa Dose



Fonte: Elaborado pela autora, 2022.

determinação do estadiamento do câncer é única e realizada apenas no momento do diagnóstico.

Em ambos os cenários, o paciente transita para o estado de saúde referente ao estadio do tumor (I/II, III ou IV) determinado aos exames, e nele permanece até que evolua à óbito por câncer de pulmão ou por outras causas.

Caso o resultado da TCBD seja um resultado falso positivo, o exame subsequente de diagnóstico descarta a doença, são computados os custos associados aos exames, e o indivíduo permanece no estado “sem câncer diagnosticado”.

Nos casos em que o resultado de TCBD foi negativo, seja verdadeiro negativo ou falso negativo, o paciente foi inserido nos respectivos estados de saúde, utilizando as probabilidades de uma detecção sem rastreio, mantendo a mesma chance de quem não é rastreado.

O modelo econômico foi construído utilizando o *software* Microsoft Excel[®] (versão 2019). Os pressupostos assumidos e suas limitações estão detalhados na seção correspondente.

6.2.7 Medidas de Efetividade

Devido à heterogeneidade encontrada nos estudos que utilizaram avaliação da qualidade de vida em pacientes com câncer de pulmão, em seus diferentes estádios, e a escassez de medidas de utilidade oriundas de estudos nacionais, optou-se pelo número de anos de vida ganhos, como medida de efetividade.

Este desfecho já foi utilizado em estudos econômicos sobre o rastreamento do câncer de pulmão (GROVER et al., 2022; FABBRO et al., 2022). E pode ser justificado porque o principal objetivo da estratégia de rastreamento é a detecção precoce da doença, o que oferece melhor prognóstico com aumento da sobrevida aos pacientes.

6.2.8 Parâmetros do Modelo

6.2.8.1 Incidência do câncer de pulmão na população de risco

A incidência do câncer de pulmão entre tabagistas foi calculada a partir das estimativas do Instituto Nacional do Câncer – INCA. De acordo com a publicação nacional das estimativas para o triênio 2023-2025, espera-se uma incidência de 14,24 casos de câncer de pulmão a cada 100 mil habitantes (INCA, 2022). Este risco foi ajustado para população de tabagistas, aplicando-se o risco relativo de câncer de pulmão entre fumantes e não fumantes obtido na metanálise de O’Keeffe et al. (2018).

6.2.8.2 Sensibilidade e especificidade da TCBD para detecção de câncer

Os dados de acurácia da tecnologia se basearam nos valores de sensibilidade e especificidade obtidos como resultado do rastreamento do câncer de pulmão com TCBD realizado pelo NLST (*The National Lung Screening Trial*). O estudo teve por objetivo avaliar a mortalidade por câncer de pulmão utilizando a TCBD como estratégia de rastreamento.

A escolha dos dados se baseou na semelhança da população, ao pretendido como caso base para essa modelagem. O estudo incluiu cerca de 53 mil americanos considerados de alto risco para o desenvolvimento do câncer de pulmão, ou seja, com idade entre 55 e 74 anos e uma história de fumo de pelo menos 30 pacotes de cigarro por ano atual ou nos 15 anos anteriores ao recrutamento. Os pacientes foram rastreados entre agosto de 2002 e abril de 2004 com monitoramento até dezembro de 2009 (NLST, 2013).

6.2.8.3 Proporção de pacientes diagnosticados em cada estágio de câncer

A distribuição percentual dos pacientes de acordo com o estágio do tumor ao diagnóstico foi obtida para os cenários com e sem rastreamento. Para o cenário sem rastreamento, as proporções de cada estágio foram obtidas a partir do estudo brasileiro de Nicolau et al. (2021), que consistiu em uma coorte retrospectiva a partir de registros

hospitalares de 17.422 pacientes com câncer de pulmão entre os anos de 2000 e 2009 em instituições públicas e privadas localizadas no estado de São Paulo (NICOLAU et al., 2021).

Para o cenário com rastreamento, os dados foram obtidos a partir do estudo americano NLST (NLST, 2013). Os estudos nacionais recentemente publicados (SVARTMAN et al., 2022; HOCHHEGGER et al., 2022) mostram resultados semelhantes ao NLST citado anteriormente. No entanto, não disponibilizam todos os parâmetros necessários à alimentação do modelo e, portanto, optou-se por manter os dados do estudo americano.

6.2.8.4 Mortalidade por câncer

A mortalidade por câncer foi estimada de acordo com cada estágio ao diagnóstico, utilizando dados das curvas de Kaplan Meier, do estudo brasileiro de Nicolau et al. (2021). Os dados das curvas estimados por estágio do tumor foram extraídos utilizando o aplicativo WebPlotDigitizer[®]. Para ajuste das curvas foram testados modelos paramétricos convencionais e escolhido aquele que melhor se ajustou aos dados de acordo com o critério de Informação de Akaike (AIC) e inspeção visual.

6.2.8.5 Mortalidade por qualquer causa entre fumantes

O risco de morte por outras causas, diferente do câncer de pulmão, entre fumantes foi estimado em duas etapas. Primeiramente, a probabilidade de morte da população geral de acordo com dados obtidos a partir das tábuas de mortalidade do IBGE (IBGE, 2021) foi ajustada pela presença de tabagismo, aplicando-se o risco relativo obtido no estudo de Thomson et al. (2022). Este estudo avaliou uma coorte de 551.388 americanos entre os anos de 1997 e 2018, a fim de quantificar a associação entre o tabagismo e mortalidade.

Em seguida, foi removida desta estimativa a proporção de mortes entre tabagistas atribuíveis ao câncer de pulmão, estimada no estudo brasileiro elaborado por Pinto et al. 2019.

Os parâmetros de probabilidade empregados no modelo e suas respectivas referências são apresentados na Tabela 1, disposta depois da seção de custos.

6.2.9 Determinação dos custos

Respeitando a perspectiva de análise para o presente modelo, do SUS como órgão financiador das ações e serviços ofertados no sistema, foram considerados apenas os custos médicos diretos relativos aos procedimentos para o rastreamento, confirmação diagnóstica e assistência médica ofertada ao paciente com câncer diagnosticado. As etapas de identificação e quantificação dos itens de custeio tiveram por base o protocolo de detecção precoce do câncer de pulmão do estudo *National Lung Screening Trial* (NLST) e na publicação das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão (BRASIL, 2014).

Os custos diretos relativos aos itens pertinentes a cada estratégia comparada foram levantados na moeda brasileira (R\$), em valores correntes de 2022. O valor referente ao custo de cada procedimento foi obtido pelo sistema de ressarcimento do SUS, que mantém registros na base de dados oficial denominada Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP) (BRASIL, 2023). Importante salientar que, os valores do SIGTAP correspondem apenas ao reembolso federal, o que equivale a uma parcela do valor total a ser gasto para a execução de cada procedimento. Os demais entes federais contribuem financeiramente para a efetiva execução dos procedimentos e tratamentos, mas não existe essa informação disponível e não foram considerados na análise.

Todos os parâmetros e custos do modelo estão discriminados na Tabela 1 e no APÊNDICE E.

6.2.10 Desconto

De acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014a), os custos e desfechos foram descontados conforme recomendação, em 5% a cada ano, uma vez que o horizonte temporal foi superior a um ano.

Tabela 1 – Parâmetros de probabilidades e custos empregados no modelo

Descrição do parâmetro	Valor Caso Base	Valores Análise de Sensibilidade (limite inferior e superior)		Função de distribuição (* utilizados na AS)	Variação AS (%/IC)	Referência
Incidência de câncer de pulmão na população de risco	0,021	0,0168	0,0252	Beta*	IC	INCA, 2022 e O'Keeffe et al., 2018
Sensibilidade do rastreamento com TCBD para detecção de câncer	0,9380	0,9060	0,9630	Beta*	IC	NLST, 2013
Especificidade do rastreamento TCDB para detecção de câncer	0,7340	0,7280	0,7390	Beta*	IC	NLST, 2013
Proporção de pacientes diagnosticados em estadio I/II com rastreamento	0,7020	0,6318	0,7722	Beta	-10%/+10%	NLST, 2011.
Proporção de pacientes diagnosticados em estadio I/II sem rastreamento	0,1386	0,1247	0,1524	Beta	-10%/+10%	Nicolau et al., 2021
Proporção de pacientes diagnosticados em estadio III com rastreamento	0,1700	0,1530	0,1870	Beta	-10%/+10%	NLST, 2011.
Proporção de pacientes diagnosticados em estadio III sem rastreamento	0,3201	0,2881	0,3521	Beta	-10%/+10%	Nicolau et al., 2021
Proporção de pacientes diagnosticados em estadio IV com rastreamento	0,1280	0,1152	0,1408	Beta	-10%/+10%	NLST, 2011.
Proporção de pacientes diagnosticados em estadio IV sem rastreamento	0,5414	0,4872	0,5955	Beta	-10%/+10%	Nicolau et al., 2021
Risco relativo de morte por qualquer causa entre tabagistas	2,8000	2,7300	2,8800	Lognormal	IC	Thompson et al., 2022
Proporção de mortes por câncer de pulmão entre fumantes	0,1520	0,1216	0,1824	Beta	-10%/+10%	Pinto et al., 2019
Custo da TCBD	136,41			Gama	-	SIGTAP (02.06.02.003-1)
Custo do diagnóstico verdadeiro positivo	827,65			Gama*	-	Custeio do diagnóstico e tratamento
Custo do diagnóstico falso positivo	201,96			Gama*	-	Custeio do diagnóstico e tratamento
Custos do estadiamento	1.573,63			Gama*	-	Custeio do diagnóstico e tratamento
Custo do tratamento estadio I/II	18.485,67			Gama*	-	Custeio do diagnóstico e tratamento
Custo do tratamento estadio III	12.139,06			Gama*	-	Custeio do diagnóstico e tratamento
Custo do tratamento estadio IV	12.814,49			Gama*	-	Custeio do diagnóstico e tratamento
Custo do acompanhamento anual a partir do 2º ano	550,57			Gama*	-	Custeio do diagnóstico e tratamento
Probabilidade de transição -> "câncer estadio I/II" com rastreamento	0,0013	-	-	Beta	-	Calculado Árvore Decisão
Probabilidade de transição -> "câncer estádio III" com rastreamento	0,0003	-	-	Beta	-	Calculado Árvore Decisão
Probabilidade de transição -> "câncer estádio IV" com rastreamento	0,0002	-	-	Beta	-	Calculado Árvore Decisão
Probabilidade de transição -> "câncer estádio I/II" sem rastreamento	0,0002	-	-	Beta	-	Calculado Árvore Decisão
Probabilidade de transição -> "câncer estádio III" sem rastreamento	0,0006	-	-	Beta	-	Calculado Árvore Decisão
Probabilidade de transição -> "câncer estádio IV" sem rastreamento	0,0011	-	-	Beta	-	Calculado Árvore Decisão
Probabilidade de TCBD falso positivo	0,2654	-	-	Beta	-	Calculado Árvore Decisão
Probabilidade de TCBD falso negativo	0,0001			Beta		Calculado Árvore Decisão
Taxa de desconto	0,0500	0	0,1000	nenhuma	100%	BRASIL, 2014a

Fonte: Elaborada pela autora.

*Considerado intervalo de confiança de 95% quando disponível. Nos demais casos foi aplicado um percentual de variação aleatório de 10% para a análise de sensibilidade.

6.2.11 Cálculo da RCEI

A eficiência comparativa das estratégias, que é medida pela relação incremental entre o custo e a efetividade, calculada com base na fórmula disposta a seguir. A estratégia custo-efetiva foi a de menor razão de custo-efetividade incremental (RCEI).

$$CEI = \frac{\text{Diferenças nos custos entre rastrear e não rastrear}}{\text{Diferenças nos efeitos entre rastrear e não rastrear}}$$

6.2.12 Pressupostos do modelo

Modelagens econômicas de cenários sobre doenças como o câncer são complexas, nesse caso especial, do câncer do pulmão. Deve ser levado em conta a história natural da doença e variabilidade das condutas diagnósticas e de tratamento. Os estudos econômicos publicados apresentam grande heterogeneidade em diversos aspectos, conforme disposto na revisão sistemática elaborada e apresentada em formato de artigo no item 7.1. Não somente o tipo de modelo, mas os desfechos e, principalmente, a adoção de diversos pressupostos, que objetivam inclusive a simplificação dos modelos.

No presente modelo, alguns pressupostos foram também assumidos de forma a viabilizar sua elaboração, e de forma a evitar uma complexidade que poderia aumentar ainda mais os níveis de incerteza do modelo. A seguir, estão apresentados os pressupostos assumidos para esse modelo econômico:

- a) População – pressuposto de que todos os pacientes com resultado de TCBD positivo, com imagem suspeita, seguem para diagnóstico e estadiamento, sem considerar diferentes características nodulares (tamanho, aparência). E que todos estes apresentam condição clínica para proceder aos exames, não sendo considerada a possibilidade de recusa/não atendimento aos exames solicitados.
- b) Resultados de TCBD falso negativos – inseridos em cada estado clínico, mas com a mesma probabilidade de uma detecção sem rastreio, para simular a mesma chance de quem não é rastreado.

- c) Progressão do câncer - não foi modelada, sendo considerada a sobrevida global para cada estadio do câncer a partir do diagnóstico. Dessa forma, foram computados para o tratamento apenas os custos estimados com o microcusteio e que foram atribuídos durante toda a sobrevida do paciente, a partir do estadiamento do câncer no diagnóstico. Estes custos foram contabilizados logo no primeiro ano de diagnóstico, apesar de, na realidade, aqueles referentes à recidivas incorrerem após determinado tempo do diagnóstico.
- d) Mortalidade por câncer de pulmão não diagnosticado – ocorrência rara e, portanto, não considerada.
- e) Incidência e mortalidade do câncer de pulmão entre homens e mulheres não foram incluídas de forma diferenciada; os parâmetros consideraram a população sem especificidade por sexo.
- f) As mesmas curvas de sobrevida por estadio do câncer foram utilizadas para ambas as estratégias, e não foram realizados ajustes para mitigar os vieses relativos ao “tempo de espera” (*lead time bias*) ou “duração” (*length bias*)¹⁰.
- g) Sabe-se que a conduta terapêutica para diagnóstico confirmatório do câncer pode variar em termos de número e complexidade dos exames necessários, o que, necessariamente, refletirá nos custos associados. No entanto, neste estudo, assumiu-se que todos os pacientes seriam submetidos ao mesmo conjunto de exames diagnósticos e esta variabilidade foi explorada na análise de sensibilidade.
- h) Demais custos associados ao rastreamento não foram considerados, como por exemplo, os de implementação da estratégia como política pública, como o acesso ao equipamento de imagem (TCBD), campanhas publicitárias para recrutamento de pacientes, previsão de aumento da demanda dos outros exames (biópsias de lesões suspeitas de metástases, outros exames de laboratório, etc).
- i) Não foram modeladas possíveis complicações relacionadas ao rastreamento e ao processo diagnóstico como, por exemplo, aumento da exposição à radiação ou complicações resultantes de procedimentos como a biópsia ou cirurgia.

¹⁰ O primeiro diz respeito ao aumento das estimativas de sobrevida em estudos de rastreamento, devido ao fato de que a data de diagnóstico do câncer ocorre mais precocemente, mas sem necessariamente adiar a data do óbito. Já o viés de duração relaciona-se ao fato de que alguns tumores progridem mais rapidamente do que outros. Tumores mais agressivos apresentam menor probabilidade de serem detectados pelo rastreamento, enquanto tumores que crescem lentamente e que são detectados no rastreamento, poderiam nunca se tornar clinicamente significativos, levando à ocorrência de sobrediagnóstico (MIDTHUN, 2009).

6.2.13 Mensuração dos resultados

Os resultados da análise econômica foram expressos sob a forma de razão de custo-efetividade incremental, expressando o custo de cada ano de vida adicional proporcionado pelo rastreamento.

Para fins de interpretação dos resultados, foi considerado o limiar de custo-efetividade estabelecido nas recentes recomendações do Ministério da Saúde para desfechos de anos de vida ganhos. Por se tratar de uma doença grave, e como previsto no documento, considerou-se o valor de 3 vezes o limiar de custo-efetividade estabelecido de R\$ 35.000,00, ou seja R\$ 105.000,00 (BRASIL, 2022).

6.2.14 Análises de Sensibilidade

Uma avaliação econômica está sempre associada a possíveis incertezas em suas estimativas, que podem sofrer interferência da variabilidade dos parâmetros utilizados, da estrutura de modelo selecionada para aquela análise, ou mesmo com os pressupostos estabelecidos. As análises de sensibilidade em modelagem econômica são, assim, requisitos metodológicos de crucial importância e têm por objetivo examinar o impacto destas incertezas nos resultados obtidos.

Foram realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística. Na primeira, todos os parâmetros do modelo foram variados independentemente de acordo com os limites inferior e superior estabelecidos e os resultados apresentados sob a forma de um diagrama de Tornado.

Na análise de sensibilidade probabilística, os parâmetros foram variados de acordo com as distribuições de probabilidade assumidas (distribuição Beta para probabilidades, Lognormal para risco relativo e Gamma para custos). Foram realizadas mil simulações de Monte Carlo e os resultados foram apresentados em um plano de custo efetividade e curva de aceitabilidade.

6.3 Aspectos Éticos

Trata-se de estudo de avaliação econômica elaborado exclusivamente com informações procedentes de literatura e de dados secundários agregados, sem utilização de dados nominais, sem relação com seres humanos, disponíveis em bases de dados públicas, através de meios eletrônicos, o que dispensa sua aprovação prévia por Comissão de Ética em Pesquisa, de acordo com a Resolução CNS nº. 466/2012 (BRASIL, 2012).

Não há, também, qualquer conflito de interesse da pesquisadora relacionado à tecnologia sob exame, no que se refere a seus insumos, equipamentos ou provisão de serviços a serem eventualmente ofertados.

7 ARTIGO 1 - ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA DO RASTREAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO COM A TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE BAIXA DOSE: REVISÃO SISTEMÁTICA

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é uma neoplasia agressiva, de ocorrência frequente, representando aproximadamente 12% da carga global de câncer e a principal causa de óbito em homens e terceira em mulheres, chegando a causar quase dois milhões de óbitos, segundo estimativa global de 2020 para ambos os sexos (SUNG et al., 2021; INCA, 2019).

Para a prevenção do câncer de pulmão, o foco deve estar no principal fator de risco para doença, o tabagismo, que responde com mais de 80% dos casos tabaco-relacionados, e é a principal causa isolada e também evitável para a aquisição de diversos tipos de câncer. O alto risco está associado a alta carga tabágica, acima de 30 maços/ano, somada à idade do indivíduo no início do tabagismo (INCA, 2021).

Se diagnosticado a partir do surgimento de sintomas, o câncer de pulmão geralmente tem prognóstico ruim. Assim, por sua elevada frequência e letalidade, além de boa resposta em termos de sobrevida quando diagnosticado e tratado precocemente, tem ocorrido crescente interesse na detecção precoce deste câncer utilizando uma tecnologia de alto custo, a Tomografia Computadorizada de baixa dose (TCBD), para o rastreamento precoce em populações de alto risco (TANG et al., 2019; NLST, 2013; BONNEY et al., 2022).

A publicação, em 2011, dos resultados do estudo multicêntrico americano *National Lung Screening Trial* (NLST) sinalizou para importante redução da mortalidade por câncer de pulmão (20%) para os indivíduos que detectaram precocemente a doença com a tomografia computadorizada de baixa dose. O estudo incluiu mais de cinquenta mil participantes tabagistas que consumiam mais de 30 maços-ano e foram acompanhados por mais de seis anos (NLST, 2019). Diversos outros países também publicaram resultados de seus estudos clínicos (WILLE et al., 2016; INFANTE et al., 2015; PASTORINO et al., 2019; KONING et al., 2020), que corroboraram em parte com os resultados antes apresentados.

Revisões sistemáticas e metanálises de ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia clínica da TCBD no rastreamento de populações de alto risco comparada ao não rastreio e a outras técnicas, como o RX, apontam que a TC esteve associada à detecção de número significativamente maior de câncer de pulmão em estágio inicial e a reduções na mortalidade do câncer pulmonar, ainda que nem sempre com resultados estatisticamente significativos (MANSER et al., 2013; SNOWSILL et al., 2018; YANG et al., 2019; HUANG et al., 2019).

Revisão mais recente da Colaboração Cochrane avaliando a mortalidade relacionada ao rastreio do câncer de pulmão incluiu meta-análise de oito ensaios clínicos (91.122 participantes) com evidências de moderada qualidade pelo sistema GRADE. O resultado mostrou uma redução na mortalidade de 21% com o rastreamento por TCBD em comparação com grupos de controle sem rastreamento ou rastreamento por raios-X (RR 0,79, 95% CI 0,72 a 0,87). Houve também redução na mortalidade por todas as causas (incluindo câncer de pulmão) de 5% (RR 0,95, IC 95% 0,91 a 0,99; 8 ensaios, 91.107 participantes, evidência moderada) (BONNEY et al., 2022).

Em paralelo aos ensaios clínicos, um crescente número de avaliações econômicas (BLACK et al., 2014; GOFFIN et al., 2015; CRESSMAN et al., 2017; SNOWSILL et al., 2018) vem sendo desenvolvido, com o objetivo de verificar a eficiência dessa estratégia e avaliar sua possível incorporação em sistemas de saúde. Esses estudos são úteis para delinear políticas públicas, nesse caso, de rastreamento do câncer de pulmão, em que pesem diferenças quanto à frequência e intervalo do rastreio, população alvo e localidade de execução.

Algumas revisões sistemáticas de avaliações econômicas do rastreamento do câncer de pulmão com TCBD realizadas (PUGGINA et al., 2016; RAYMAKERS et al., 2016; SNOWSILL et al., 2018; PETERS et al., 2021; GROVER et al., 2022; FABBRO et al., 2022) apontam para uma ausência de consenso sobre sua custo-efetividade, dependente dentre outros da estratégia de rastreamento avaliada e de diversas decisões metodológicas (inclusão de programas de cessação de tabagismo, inclusão de sobrediagnóstico, etc). Com estimativas de custo-efetividade incremental que podem variar de US\$ 1.464 por QALY/ganho, em um pequeno estudo israelense com fumantes moderados a pesados de 45 anos ou mais (SHMUELI et al., 2013), a US\$ 126.000/QALY (realizado nos Estados Unidos com fumantes atuais e ex-fumantes com idade entre 50-74 anos com história tabágica de 20 maços/ano) (MCMAHON et al., 2011).

Entretanto, estudos semelhantes ainda são escassos nos países de renda baixa e média (SAUL *et al.*, 2020), e há que se considerar variabilidades em termos de eficácia, acessibilidade, viabilidade e custo-efetividade do rastreamento com TCBD, devido aos diferentes padrões epidemiológicos do câncer de pulmão (e de doenças que fazem parte do diagnóstico diferencial), além da capacidade de atendimento de seus sistemas de saúde, resultando na necessidade de análises direcionadas para a realidade de cada país (HENSCHKE *et al.*, 2001).

Esta revisão teve por objetivo sintetizar as evidências disponíveis sobre as diferentes abordagens metodológicas aplicadas em avaliações econômicas sobre o uso da tomografia computadorizada em baixa dose como estratégia para a detecção precoce do câncer de pulmão comparado ao diagnóstico clínico habitual de indivíduos fumantes, de alta carga tabágica, assintomáticos e com idade acima de 50 anos.

MÉTODO

O relato da revisão sistemática seguiu as recomendações do *checklist Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (PAGE *et al.*, 2021) e foi elaborada em conformidade com o protocolo registrado na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) com o ID CRD42020223548, que atendeu a todas as etapas recomendadas na diretriz do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Protocols* (PRISMA-P) (MOHER *et al.*, 2015).

Identificação dos estudos e estratégias de busca

A busca por avaliações econômicas completas (estudos de custo-utilidade, custo-efetividade, custo-benefício) utilizou-se das bases de dados eletrônicas *MEDLINE* (via PUBMED), *EMBASE*, *LILACS*, *Scopus*, *Web of Science*, *International HTA Database (INAHTA)* e de algumas bases de dados específicas para estudos de avaliação econômica pertencentes ao *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), como *National Health System*

Economic Evaluation Database (NHSEED) e *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE).

As estratégias de busca foram construídas com apoio de um profissional da área de biblioteconomia e ciência da informação, considerando os descritores específicos combinados com termos livres relativos à condição de saúde e indicação em análise (câncer de pulmão e detecção precoce/rastreamento) e à intervenção (tomografia computadorizada de baixa dose), adaptados para cada base de dados, e acrescido quando possível de filtro específico para captura de estudos econômicos publicados até julho de 2022.

Não houve restrição quanto a idioma ou período de publicação na busca, que recuperou tanto avaliações econômicas completas como revisões sistemáticas de estudos econômicos sobre o tema, estas últimas com objetivo de serem utilizadas para busca de referências cruzadas e verificação da completude da pesquisa realizada. Adicionalmente, as publicações incluídas também foram examinadas em busca por referências cruzadas, para maior completude possível na identificação de referências relevantes. Alerta por e-mail para atualização com novos estudos de interesse foi ativado para a base de dados MEDLINE.

As estratégias de busca e os quantitativos de referências capturadas nas bases citadas encontram-se dispostas no material suplementar (Quadro 1).

Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas, por dois revisores (K.S. e B.B.), que atuaram de forma independente e cega, com as discordâncias resolvidas por consenso, não necessitando da interferência do terceiro avaliador (R.C.), e respeitando os critérios de inclusão e exclusão dispostos na Quadro 2

Na primeira etapa, foram eliminadas as duplicatas identificadas nas bases de dados, com auxílio do *software* gerenciador de referências, de código aberto, Zotero 6.0.10. Em seguida, as referências foram exportadas para a plataforma *Rayyan.ai*, *software* livre *web based* de gerenciamento de revisões sistemáticas (OUZZANI et al., 2016). A triagem excluiu, pela leitura dos títulos e resumos, os estudos que não atenderam aos critérios de inclusão para responder à questão norteadora da revisão sistemática.

Na segunda etapa da seleção, os estudos de avaliações econômicas que atenderam aos critérios de inclusão foram recuperados para leitura integral de seu texto, assim como os títulos que não disponibilizavam inicialmente resumo no momento da triagem, sendo necessário acesso ao texto completo. Os dois avaliadores procederam à sua leitura integral, tomando por base todos os critérios de elegibilidade para definição dos textos elegíveis.

Extração de dados dos estudos selecionados

Os dados relevantes foram extraídos de forma independente pelos mesmos dois revisores, e registrados em formulário eletrônico padronizado, construído na plataforma eletrônica de pesquisa REDCap (*Research Electronic Data Capture Platform*), um *software* livre *web-based* (<https://www.redcapbrasil.com.br>), com as divergências na extração resolvidas por consenso. Não houve necessidade de solicitar informações aos autores dos estudos.

De forma a garantir a qualidade do processo de extração, teste piloto do formulário de coleta dos dados foi realizado com uma amostra composta por quatro estudos, para verificação de inconsistências na extração dos dados e erros de preenchimento.

Foram extraídos dados relacionados à (i) identificação do estudo (autor; ano; país); (ii) características gerais das avaliações econômicas (tipo, abordagem analítica, modelagem, perspectiva, horizonte temporal, principais desfechos em saúde, taxa de desconto, inflação e análise de incertezas); (iii) características da população (idade, gênero, carga tabágica ano e tempo de tabagismo), da intervenção (tipo de exame, acurácia do teste) e do comparador (conduta clínica); (iv) tipos de custos (itens, fonte, moeda e ano de referência); medida de efetividade adotada (qual e fonte de dados); presença de limiar de custo-efetividade; resultado da avaliação (RCEI); (v) principais conclusões e limitações do modelo; (vi) conflito interesses e financiamento; (vii) software utilizado para a modelagem.

Avaliação da qualidade metodológica das avaliações econômicas

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi concomitante à extração dos dados, realizada pelos dois revisores (KS e BB), com as discordâncias resolvidas como mencionado.

O instrumento utilizado para essa avaliação foi o *The Consensus Health Economic Criteria (CHEC) list* (EVERS et al., 2005), elaborado como produto do projeto *Consensus on Health Economic Criteria*. O CHEC foi selecionado após análise dos diferentes tipos de instrumentos e suas aplicações, e identificação de que não existe uma ferramenta consensualmente recomendada para avaliar a qualidade de estudos de avaliações econômicas (LANGER, 2012; MANDRIK et al., 2021).

O CHEC-list é um instrumento composto por 19 questões, cujo preenchimento está baseado em orientações pré-definidas para cada item. As questões foram respondidas com um ‘sim’, quando se obtinha informação suficiente para justificar a resposta, ou com ‘não’, nos casos em que não foi descrito ou não houve informação adequada ou suficiente.

Os dados obtidos foram registrados por meio da plataforma web-based (REDCap), para onde as questões foram transpostas, juntamente com o formulário base.

Síntese dos dados

Os dados extraídos dos estudos foram compilados e analisados com auxílio do *software Microsoft Excel® 2019*, e apresentados de forma descritiva em tabelas e quadros, contemplando os principais itens de importância em uma análise econômica.

Os itens foram comentados em separado e discutidas as implicações dos achados, no contexto de rastreamento do câncer de pulmão.

Uma síntese das medidas de custo-efetividade incremental não foi realizada nesse estudo, por não serem comumente recomendadas em revisões sistemáticas de análises econômicas, dadas as previsíveis diferenças entre os estudos e consequente heterogeneidade de resultados (LUHNEN et al., 2019).

As medidas de custo-efetividade incremental foram mantidas na moeda original de cada estudo, uma vez que cada resultado diz respeito ao cenário construído exclusivamente para cada análise, como por exemplo sua população e parâmetros de custos utilizados em cada modelo.

RESULTADOS

Foram recuperados 2.629 estudos nas diferentes bases de dados. Na primeira etapa da seleção, após exclusão de 370 duplicatas, os 1.864 resumos restantes foram examinados, sendo selecionados 49 estudos econômicos. Todas as revisões sistemáticas identificadas foram revisadas para detecção de algum estudo não recuperado nas bases pesquisadas, resultando em 7 estudos recuperados e não presentes na busca, totalizando 56 referências para leitura do texto completo.

Na segunda etapa, 26 estudos não atenderam aos critérios de elegibilidade anteriormente descritos, e 30 estudos foram incluídos na revisão sistemática. O fluxograma PRISMA (Figura 1) ilustra as etapas e resultados do processo de seleção. Os estudos excluídos nessa fase da seleção, com seus motivos para a exclusão, estão apresentados no material suplementar (Quadro 3).

Avaliação da qualidade metodológica das avaliações econômicas incluídas

A análise crítica global da qualidade dos 30 estudos, orientada pelo formulário CHEC, mostrou um percentual elevado de adequação aos itens questionados, configurando um conjunto com bom padrão metodológico, que atendeu a mais de 80% dos critérios estabelecidos.

Todos os itens de maior relevância em uma avaliação econômica foram devidamente atendidos. Os dois últimos itens, que avaliavam as declarações sobre questões éticas, foram os únicos com um percentual de adequação abaixo de 50% (Figura 2).

Principais características dos estudos selecionados

Os estudos incluídos na revisão focaram predominantemente em grupos de população de alto risco, com carga tabágica alta, usualmente igual ou maior que 20 maços/ano. Todos os estudos selecionados utilizaram por comparador o não rastreamento. Mais de 80% incluíram o rastreio de indivíduos acima de 50 anos e, em 16,7%, o ponto de corte foi de 60 anos de idade. Um único estudo que incluiu faixa etária abaixo de 50 anos foi mantido por apresentar análise de subgrupos com a faixa etária de interesse para a revisão sistemática (SUN et al., 2021). Os estudos com microsimulação fizeram análises de diferentes faixas etárias, inclusive combinando-as com diversas cargas tabágicas (Tabela 1).

Cerca de 77% dos estudos foram elaborados com dados obtidos entre 2010 e 2020, com os demais 23% anteriores a 2010, quando se iniciaram os primeiros ensaios clínicos com o uso da tomografia computadorizada (Tabela 1).

Maioria dos estudos (83%) avaliou a estratégia com periodicidade anual. Na tentativa de verificar o intervalo mais eficiente para a estratégia de rastreamento, quatro destes analisaram, por microsimulação, o rastreio também a cada dois anos (HAAF et al., 2017; SNOWSILL et al., 2018; TOUMAZIS et al., 2019; DU et al., 2020), enquanto um terceiro acrescentou a opção a cada três anos (TOMONAGA et al., 2018). Nos demais, a opção foi exclusiva para dois anos (JAINE et al., 2018; MCLEOD et al., 2020), três anos (DIAZ et al., 2021) ou ainda dois estudos com uma única análise no tempo (MARSHAL et al., 2001; HINDE et al., 2018).

Características dos modelos econômicos

As principais características das avaliações econômicas estão apresentadas na Tabela 3. A análise de custo-utilidade foi predominante (73,3%), com o desfecho medido por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) e, alguns, também em anos de vida ganhos (AVG). Em 22% dos estudos, a efetividade foi avaliada exclusivamente em AVG e uma única avaliação (THANH et al., 2022) teve por base o benefício monetário (custo-benefício).

Um terço das avaliações econômicas foram desenvolvidas usando modelos de Markov para criar o cenário de análise, outros 33% fizeram análises por microsimulação (um desses associado ao Markov), e o restante construiu modelos de decisão.

A expectativa de vida foi estimada como horizonte temporal em 83,3% dos estudos, com os demais simulando acompanhamento menor que 10 anos.

Grande parte dos estudos (77%) obteve os parâmetros para alimentar os modelos a partir das publicações dos resultados dos principais ensaios clínicos randomizados, como fonte de informação para a alimentação dos modelos. Apenas um dos estudos foi resultado de uma análise com dados obtidos diretamente do ensaio clínico (*Piggyback*) (BLACK et al., 2014).

A perspectiva do sistema de saúde foi prevalente dentre as avaliações, em vinte estudos; as perspectivas da sociedade e da seguradora de saúde foram as escolhidas para seis e quatro dos estudos, respectivamente. Os custos foram utilizados adequadamente, contemplando as perspectivas de todas as análises, com custos diretos, acrescido de custos indiretos quando a perspectiva era da sociedade.

Mais da metade dos resultados dos estudos revisados foram expressos em RCEI, todos estimando o rastreamento anual, exceto um que fez rastreamento único. Os demais estudos (40%) utilizaram uma razão de custo-efetividade média. A grande variação dentre esses resultados encontra-se diretamente dependente dos diversos fatores inerentes às avaliações em suas modelagens. Mesmo nos casos em que os valores de boa parte dos parâmetros foram semelhante, nos estudos com dados dos ensaios clínicos, encontram-se diferenças nas estimativas de custo-efetividade por estar relacionada à abordagem de modelagem adotada pelos autores, para se assemelhar à realidade do local em estudo.

Todos os estudos examinaram as incertezas dos modelos realizando análises de sensibilidade para identificar a sua robustez. Entretanto, somente catorze deles apresentaram as duas análises, determinísticas e probabilística. Dentre os demais, outros catorzes realizaram apenas análises determinísticas, e dois somente a probabilística. Verificou-se grande variação nas análises por conta dos diferentes parâmetros considerados por cada estudo incluído. No entanto, alguns parâmetros mostraram maior impacto nos resultados, sendo os principais o custo do exame de TCBD, a desutilidade aplicada a resultados de exames positivos e a especificidade do rastreamento.

O limiar de custo-efetividade não estava definido em diversos países; portanto, o resultado favorável à tecnologia descrito em cada estudo foi determinado com base no relatado pelos autores do estudo original, tomando por base o limiar de custo-efetividade do país (se presente) ou em outra referência de limiar escolhida, como por exemplo o limiar de

disposição a pagar com valores entre 1 e 3 vezes o Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* do país mencionado em alguns trabalhos. Destaca-se, ainda que, em quatro estudos, o limiar não foi descrito explícita ou implicitamente (PYENSON et al., 2012; PYENSON et al., 2014; THANH et al., 2022; TRESKOVA et al., 2017).

Todos as publicações relataram as limitações apresentadas pelas análises e 43,3% não informaram conflitos de interesse.

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática sintetizou as evidências identificadas em 30 estudos de avaliação econômica que estimaram a custo-efetividade da estratégia de rastreamento com a tomografia computadorizada de baixa dose para detecção do câncer de pulmão, em população de risco, comparando com o acompanhamento clínico padrão.

Os estudos selecionados foram publicados entre 2000 e 2022, dos quais 70% a partir de 2015, indicando atualidade das evidências sumarizadas. O número de estudos incluídos na revisão, a diversidade de cenários nacionais presentes nos trabalhos e a elevada proporção de publicações em período recente sinalizam para as preocupações relacionadas aos ônus financeiros que um programa nacional de triagem baseado na TCBD impõe aos sistemas nacionais de saúde, em uma época em que a maioria deles luta para conter o aumento das despesas. Isso se faz ainda mais importante porque o rastreamento populacional em larga escala, mesmo que restrito a grupos de maior risco, requer grandes investimentos iniciais.

O predomínio de avaliações usando as perspectivas do sistema de saúde e dos seguradores reforça essa hipótese, ao mesmo tempo que destaca a relevância que medidas comparadas dos potenciais custos e benefícios de longo prazo associados à incorporação de novas tecnologias tem ganho nesse cenário de recursos limitados, podendo agregar informação relevante aos processos de decisão.

Todos os modelos foram elaborados com base em dados internacionais, mas não foram identificados estudos sulamericanos ou nacionais, o que reforça a importância de se avaliar os possíveis benefícios econômicos da estratégia de rastreamento para detecção do câncer de pulmão na população brasileira. Isso se faz ainda mais relevante porque nos últimos

anos tem se multiplicado estudos objetivando examinar a eficácia e efetividade do rastreamento no cenário brasileiro.

Desde 2013, vem sendo desenvolvido no país o ensaio clínico randomizado denominado *First Brazilian Lung Cancer Screening Trial* (BRELT1), conduzido pelo Hospital Israelita Albert Einstein, com população de estudo prevista de 1.000 indivíduos assintomáticos respiratórios, com idade entre 55 e 74 anos e fumante com história tabágica de pelo menos 30 anos-maço, atual ou ex-tabagista há no máximo 15 anos (SANTOS; SAAD JUNIOR, 2014).

Um segundo estudo nacional, de Svartman et al. (2022), implementou o rastreamento com TCBD em uma coorte composta por pacientes ambulatoriais de uma unidade pública de saúde do sul do país, que preencheram critérios de inclusão semelhantes ao NLST (idade entre 55 e 80 anos, ser fumante atual ou ex-tabagista, com cessação ≤ 15 anos, e carga tabágica ≥ 30 anos-maço). Seus resultados mostraram que, apesar das limitações inerentes ao contexto de uma unidade do sistema público de saúde, o resultado da detecção precoce (estadio I/II) de 64,3% foi semelhante aos do trabalho de Hochegger et al. (2022).

A proporção de estudos que examinaram a custo-utilidade do rastreamento com a TCBD foi expressiva, sobretudo nos anos mais recentes. Dois aspectos podem responder por essa prevalência. Por um lado, os impactos na qualidade de vida decorrentes de um diagnóstico tardio do câncer, que determina tratamentos menos curativos e mais impactantes na sobrevida. Por outro, os problemas decorrentes de resultados falso-positivos do rastreamento, que podem levar a procedimentos diagnósticos e terapêuticos desnecessários, gerando intercorrências, morbidades e stress (FIELD et al., 2016). Ademais, a escolha por QALY como medida de desfecho vem sendo reforçada nas diretrizes para realização de estudos econômicos em diversos países (NICE, 2022b; CADTH, 2017; BRASIL, 2022).

Existem diferenças importantes entre as abordagens adotadas nos estudos incluídos. As estratégias de rastreamento com TCBD nos estudos dessa revisão foram examinadas em mais de uma periodicidade (anual, bienal ou trienal), diferentes abordagens analíticas (Markov, Árvore de decisão e Microsimulação) e horizontes temporais variados, além de conterem pressupostos diversos sobre sobrevida, mortalidade e qualidade de vida. O que pode superestimar quanto subestimar os resultados obtidos em uma análise de custo-efetividade do rastreamento com TCBD para o câncer de pulmão.

Observa-se que alguns autores fornecem conclusões mais entusiasmadas sobre o rastreio (GOFFIN et al., 2015; YANG et al, 2017; DIAZ et al., 2021; YUAN et al., 2022), enquanto outros se mostraram mais conservadores (ZHAO et al, 2022; WADE et al., 2018; JAINE et al., 2018; MCMAHON et al., 2011; MAHADEVIA et al., 2003).

A grande maioria dos estudos examinou intervalos anuais de rastreio com a TCBD. Dos estudos que examinaram opções alternativas, Goffin (2016), comparando rastreio anual e binual com nenhum rastreio em população de risco (idade de 55 a 74 anos, história mínima de tabagismo de 30 maços-anos e tabagista ativo ou com menos de 15 anos de cessação antes do início da triagem), mostrou que a opção a cada dois anos utilizou menos recursos, gerou menor ganho em anos de vida (61.000 vs. 77.000), mas resultou em anos de vida ajustados pela qualidade muito semelhantes (24.000 vs. 23.000) em 20 anos, revelando-se mais custo-efetiva, dado aos menores custos associados. Intervalos maiores no rastreamento podem ser opções importantes para países com menor capacidade instalada de TC.

Os estudos incluídos apontam que, embora possa haver ganhos de sobrevida e qualidade de vida resultantes do rastreamento do câncer de pulmão (particularmente em populações de alto risco), há uma variação considerável nas razões de custo-efetividade incremental estimadas. Esta variabilidade encontrada tem gerado um consenso geral quanto às dificuldades de comparabilidade dos resultados de custo-efetividade do rastreamento do câncer de pulmão e tem sido uma das limitações ao se buscar uma síntese de evidências em estudos de rastreamento, até o momento. Há, ainda, a hipótese do desenho dos programas de rastreamento, em cada local avaliado, produzir interferência nos resultados.

Ao considerar os limiares de custo-efetividade apresentados para cada perspectiva dos estudos e os resultados das razões de custo-efetividade incremental, verificou-se que em quase 80% dos casos a estratégia de rastreio com a TCBD foi considerada custo-efetiva. Importante ratificar que o resultado, quando favorável à tecnologia, foi definido como custo-efetivo se inferior ao limiar para a incorporação de tecnologias em saúde que esteja determinado pelo país do estudo, o qual é necessariamente variado.

Cinco estudos sinalizaram o rastreio como sendo não custo-efetivo. Três fizeram suas análises sob a perspectiva da sociedade; dois (MAHADEVIA et al., 2003; MCMAHON et al., 2011) obtiveram RCEI acima de US\$ 100,000.00/QALY, enquanto o terceiro (ZHAO et al., 2022) estimou em moeda chinesa um custo acima de CNY 245,000.00/QALY. Esses valores mencionados ultrapassaram de forma importante o limiar determinado para cada local. As

outras duas estimativas não custo-efetivas (JAINE et al., 2018; WADE et al., 2018) foram realizadas sob a perspectiva do Sistema de Saúde e resultaram em RCEI bem elevados (US\$ 104.000/QALY e AU\$ 233.000/QALY).

Análises de sensibilidade que examinem a incerteza metodológica, dos pressupostos e dos parâmetros utilizados são consideradas fundamentais a serem realizadas nas avaliações econômicas (BILCKE et al., 2011; BRASIL, 2014b) e foram realizadas na totalidade dos estudos incluídos. As análises elaboradas confirmaram, modo geral, a robustez dos resultados apresentados nos estudos selecionados. Ainda assim, é importante considerar alguns aspectos que se mostram relevantes e com impacto nos resultados das análises, como a população de risco a ser rastreada, o custo do teste de imagem utilizado no rastreamento, a proporção de câncer de pulmão detectado como doença localizada e a redução na mortalidade associada ao rastreamento, assim como o viés de tempo de espera e a presença e características de um programa de cessação do tabagismo associado ao rastreamento.

Observa-se que, em alguns países, mesmo com resultados de custo-efetividade favoráveis à tecnologia de imagem, algumas medidas ainda precisam ser tomadas para que haja plena implementação da estratégia, entre as quais determinar o subgrupo dentro da população de alto risco (faixa etária e carga tabágica) que mais se beneficiaria da estratégia, assim como as características do nódulo identificado ao exame e seu manejo para a confirmação diagnóstica. Isso pode ser observado nos oito estudos que utilizaram a microssimulação para analisar mais detalhadamente essas variáveis (DIAZ et al., 2021; DU et al., 2020; GOFFIN et al., 2015; MCMAHON et al., 2011; SNOWSILL et al., 2018; HAAF et al., 2017; TOMONAGA et al., 2018; TOUMAZIS et al., 2019; TRESKOVA et al., 2017).

Outro questionamento importante discutido em alguns estudos foi o gerenciamento dos nódulos considerando seu tamanho, o que tem impacto face a populações com doenças granulomatosas endêmicas. Um dos estudos ressaltou a importância da implementação de protocolos de gerenciamento de nódulos determinando os limites de tamanho e taxa de crescimento, demonstrando que essa medida pode influenciar e melhorar resultados, reduzindo inclusive achados indeterminados. Tal medida deve ser considerada como auxiliar, ao se definir a estratégia de rastreamento ideal. Isso teria impacto positivo quando se pensa na expectativa dos indivíduos submetidos ao rastreamento (TRESKOVA et al., 2017).

Um outro ponto levantado nesses estudos foi a importância da associação da estratégia de rastreamento com a cessação do tabagismo. Estudo publicado em 2007 já apontava o benefício

diretamente relacionado com o rastreamento, que seria uma possível redução nas taxas de tabagismo, uma vez que a estratégia oferece um momento de aprendizado e oportunidade para promover campanhas de cessação do tabagismo (TAYLOR et al., 2007).

Mais recentemente, dois ensaios clínicos —*Yorkshire Enhanced Stop Smoking (YESS) study* e *Smoking cessation within the context of lung cancer screening (SCALE)* — sinalizam no mesmo sentido (MURRAY et al., 2020; JOSEPH et al., 2018). Os impactos dessa associação ficaram evidentes, por exemplo, no estudo de custo-efetividade realizado por Goffin et al (2016), na perspectiva do sistema de saúde canadense, onde a inclusão de uma intervenção para parar de fumar diminuía as razões de custo-efetividade incremental média em perto da metade, tanto para o rastreio executado em base anual como bianual.

Revisão sistemática recente dedicada a examinar a variação de intervalos de triagem do câncer de pulmão e suas implicações para as RCEI adverte que uma pequena gama de intervalos pode levar a falhas na identificação da estratégia de melhor custo-efetividade, conduzindo a adoção de políticas de rastreamento subótimas em termos da eficiência no uso dos recursos. Os autores fizeram uma análise crítica das diferentes abordagens com o propósito de determinar como estas afetavam as estimativas de custo-efetividade. No entanto, concluíram que, devido à multiplicidade de abordagens e decisões de modelagem, isso não é algo que pode ser alcançado realisticamente em uma revisão de modelos publicados. E optaram por sugerir que apenas se compreenda a diversidade dos modelos, antes de interpretá-los à luz da comparabilidade (FABBRO et al., 2022).

Ao longo do ano de 2022, período de finalização e preparação para publicação da atual revisão, foram publicadas três revisões sistemáticas com objetivos que guardam relação com a realizada (PETERS et al., 2022; GROVER et al., 2022; FABBRO et al., 2022). A revisão aqui apresentada buscou, em sua seleção, estudos que utilizaram exclusivamente a conduta clínica como comparador (sem rastreamento), população com alta carga tabágica (acima de 20 maços-ano) descrita e idade acima de 50 anos. Talvez por serem critérios de inclusão diferenciados das demais revisões, foram identificados dois estudos (THANH et al., 2022; ZHAO et al., 2022) recuperados que complementam a seleção de estudos de Grover et al. (2022). Da mesma forma, oito estudos presentes nesta revisão não foram incluídos na revisão de Peters et al. (2022) e seis na de Fabbro et al. (2022). Com isso, tem-se agora mais dados obtidos nesses estudos aqui apresentados.

Corroborando o que já foi extensamente apresentado em relação a custo-efetividade, a revisão identificou franca heterogeneidade nos modelos e parâmetros utilizados. Todas as revisões publicadas anteriormente concluíram ser desafiadora uma síntese de estudos sobre essa temática.

Como limitações dessa revisão sistemática, devem ser citados que não foram incluídos estudos em idiomas diferentes do inglês, espanhol e português, o que poderia configurar um viés de idioma, já que foram identificados quatro estudos (publicados em francês, japonês, chinês e húngaro) não inclusos (Quadro 2). Cabe ser mencionado, contudo, que várias das revisões anteriormente publicadas eram ainda mais restritas em termos dos idiomas contemplados. Os diferentes resultados de RCEI não foram convertidos à uma moeda única para comparabilidade, face ao anteriormente exposto, além de não ser objeto da presente análise a geração de uma medida sumária de custo-efetividade. Pontos fortes que merecem ser mencionados se referem a uma busca abrangente, que envolveu conjunto amplo de bases bibliográficas, inclusive algumas mais diretamente relacionadas à estudos econômicos, e atualizada pelo MEDLINE, após a busca inicial até julho de 2022, o que permitiu identificar estudos não presentes mesmo em revisões de mesmo escopo recentemente publicadas. Ademais, o estrito seguimento de diretrizes para a execução e relato desse tipo de produto, bem como a avaliação da qualidade metodológica dos estudos originais, em sua maioria com nível de qualidade bom a razoável, agrega valor aos achados trazidos.

CONCLUSÃO

O elevado custo associado ao tratamento de pacientes com câncer, associado à demora no diagnóstico, tem sido um desafio em escala mundial. O câncer de pulmão é uma doença de elevada letalidade e expressiva carga sanitária e econômica substancial, não apenas no Brasil mas em todo mundo. No caso dessa neoplasia, existem algumas evidências de que a detecção precoce pode levar a um aumento da sobrevida em cinco anos e a redução dos gastos dos sistemas de saúde com seu tratamento.

Com a presente revisão sistemática, ficou evidente a busca pela estratégia mais eficiente, que permita implementá-la como política de detecção precoce do câncer de pulmão.

Atendendo ao objetivo proposto, foram apresentadas de forma sumarizada as evidências econômicas sobre o uso da TCBD em comparação ao acompanhamento clínico (padrão) dos indivíduos com carga tabágica elevada para detecção precoce do câncer de pulmão. Seus resultados, oriundos de estudos de diversos países, mostraram essa estratégia com resultados favoráveis, ou seja, ganho em custos e em efetividade.

Avaliações econômicas são úteis no processo de tomada de decisão. No entanto, os resultados de diferentes abordagens devem sempre ser interpretados e comparados à luz das respectivas estruturas e sistemas de saúde. No caso do Brasil, com sua extensão continental, pairam incertezas quanto ao aumento da demanda de exames de imagem, procedimentos clínicos e cirurgias, além da logística para levar o equipamento até áreas remotas do país, dentre outras questões.

Com base no exposto, se torna imperiosa a elaboração de avaliação econômica com dados nacionais que possam dar suporte aos decisores na tomada de decisão em caso de implementação da estratégia de detecção precoce.

REFERÊNCIAS

Bilcke J, Beutels P, Brisson M, Jit M. Accounting for methodological, structural, and parameter uncertainty in decision-analytic models: a practical guide. *Med Decis Making*. 2011 Jul-Aug;31(4):675-92.

Black WC et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med*. 2014 Nov 6;371(19):1793-802.

Bonney A et al. Impact of low-dose computed tomography (LDCT) screening on lung cancer-related mortality. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Aug 3;8(8):CD013829.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº.957, de 26 de setembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2014 (BRASIL, 2014b)

BRASIL. Decreto nº 11.161, de 4 de agosto de 2022. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União nº 148, Brasília, DF, 05/08/2022, pág. nº 6, 2022.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada. 4. ed. Ottawa: CADTH; 2017. 76 p.

Castro Jr, G., Harada, G., Mello, E. The importance of molecular characterization in lung cancer. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2019; 45(3): p. e20190139.

Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190139>

Cressman S et al. The cost-effectiveness of high-risk lung cancer screening and drivers of program efficiency. *J Thorac Oncol*. 2017 Aug;12(8):1210-1222.

Diaz M *et al*. Health and economic impact at a population level of both primary and secondary preventive lung cancer interventions: A model-based cost-effectiveness analysis. *Lung Cancer*. 2021; 159:153-161.

Du Y *et al*. Cost-effectiveness of lung cancer screening with low-dose computed tomography in heavy smokers: a microsimulation modelling study. *Eur J Cancer*. 2020; 135:121-129.

Esmaili MH, Seyednejad F, Mahboub-Ahari A, Ameri H, Abdollahzad H, Safaei N, Alinezhad F, Yousefi M. Cost-effectiveness analysis of lung cancer screening with low-dose computed tomography in an Iranian high-risk population. *J Med Screen*. 2021 Dec;28(4):494-501.

Evers S et al. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005;21(2):240-5.

Fabbro M et al. Cost-Effectiveness Analyses of Lung Cancer Screening Using Low-Dose Computed Tomography: A Systematic Review Assessing Strategy Comparison and Risk Stratification. *Pharmacoecon Open [revista eletrônica]*. 2022;6(6):773-786. Disponível em: <http://doi.org/10.1007/s41669-022-00346-2>

Field JK et al. Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. *Thorax [revista eletrônica]*. 2016 Feb;71(2):161-170. Disponível em: <http://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207140>

Goffin JR et al. Cost-effectiveness of Lung Cancer Screening in Canada. *JAMA Oncology*. 2015; 1(6):813.

Grover, H.; King, W.; Bhattarai, N.; Moloney, E. et al. Systematic review of the cost-effectiveness of screening for lung cancer with low dose computed tomography. *Lung Cancer*. 2022; 170:20-33.

Haaf KT et al. Performance and Cost-Effectiveness of computed tomography lung cancer screening scenarios in a population-based setting: a microsimulation modeling analysis in Ontario, Canada. *PLoS Medicine*. 2017;14(2).

Henschke CI et al. Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings. *Cancer [revista eletrônica]*. 2001; 92(1):. Disponível em: [http://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010701\)92:1](http://doi.org/10.1002/1097-0142(20010701)92:1).

Hinde S et al. The cost-effectiveness of the Manchester ‘lung health checks’, a community-based lung cancer low-dose CT screening pilot. *Lung Cancer* [revista eletrônica]. 2018 [citado 2021 jun. 12]; 126: [aproximadamente 5p.]. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.10.029>

Hochhegger B. et al. Challenges of implementing lung cancer screening in a developing country: results of the second Brazilian early lung cancer screening trial (BRELT2). *JCO Glob Oncol*, [revista eletrônica]. 2022; 8:e2100257. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/GO.21.00257>

Huang, KL., Wang, SY., Lu, WC. et al. Effects of low-dose computed tomography on lung cancer screening: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *BMC Pulm Med* 19, 126 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0883-x>

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Detecção precoce do câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2021. 72 p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/deteccao-precoce-do-cancer.pdf>

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019, 122p.

Infante M et al. Long-term follow-up results of the DANTE Trial, a randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. [revista eletrônica]. 2015 [citado 2021 set 16]; 191(10): [aproximadamente 9p.]. Disponível em: <http://doi.oth/10.1164/rccm.201408-1475OC>.

Jaine R. et al. Cost-effectiveness of a low-dose computed tomography screening programme for lung cancer in New Zealand. *Lung Cancer*. 2018;124: 233-240.

Joseph AM et al. Lung cancer screening and smoking cessation clinical trials. SCALE (smoking cessation within the context of lung cancer screening), Collaboration. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(2):172–182.

Koning HJ et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):503-513. doi: 10.1056/NEJMoa1911793.

Langer AA Framework for assessing health economic evaluation (HEE) quality appraisal instruments. *BMC Health Serv Res*. [revista eletrônica]. 2012;12:253. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1472-6963-12-253> .

Luhnen M et al. Systematic reviews of health economic evaluations: A structured analysis of characteristics and methods applied. *Res Syn Meth*. [revista eletrônica]. 2019;10(2):195-206. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jrsm.1342>

- Mahadevia PJ et al. Lung cancer screening with helical computed tomography in older adult smokers: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* [revista eletrônica]. 2003;289(3):313-322. Disponível em: <http://doi.org/10.1001/jama.289.3.313>.
- Mandrik OL et al. Critical Appraisal of systematic reviews with costs and cost-effectiveness outcomes: An ISPOR Good Practices Task Force Report. *Value Health*. 2021; 24(4):463-472.
- Manser R et al. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [revista eletrônica]. 2013;6:CD001991. Disponível em: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD001991.pub3>
- Marshall D et al. Economic decision analysis model of screening for lung cancer. *Eur J Cancer* [revista eletrônica]; 2001;37(14):1759-1767. Disponível em: [http://doi.org/10.1016/s0959-8049\(01\)00205-2](http://doi.org/10.1016/s0959-8049(01)00205-2)
- McLeod M et al. Impact of low-dose CT screening for lung cancer on ethnic health inequities in New Zealand: a cost-effectiveness analysis. *BMJ Open*. 2020;10(9).
- McMahon P M et al. Cost-effectiveness of computed tomography screening for lung cancer in the United States. *J Thorac Oncol*. [revista eletrônica]. 2011; 6(11):1841-48. Disponível em: <http://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31822e59b3>.
- Moher D et al. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. [revista eletrônica]. 2015;4(1):1-9. Disponível em: <http://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
- Murray RL et al. Yorkshire Enhanced Stop Smoking (YESS) study: a protocol for a randomised controlled trial to evaluate the effect of adding a personalised smoking cessation intervention to a lung cancer screening programme, *BMJ Open*. 2020;10(9).
- NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Health technology evaluations: the manual (PMG36), 2022.
- National Lung Screening Trial Research Team (NLST). Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(21):1980- 91.
- Ouzzani M et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*, 2016.
- Page MJ et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Medicine* [revista eletrônica]. 2021;18(3). Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003583>
- Pastorino U et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* [revista eletrônica]. 2012 [citado 2022 jun. 19];21(3):[aproximadamente 7p.]. Disponível em: <http://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e328351e1b6>
- Peters JL et al. Variation in Model-Based Economic Evaluations of Low-Dose Computed Tomography Screening for Lung Cancer: A Methodological Review. *Value Health* [revista

eletrônica]. 2022 [citado 2022 jun. 19];25(4): [aproximadamente 9p.]. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.1352>

Puggina A et al. Cost-effectiveness of screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic literature review. *Eur J Public Health* [revista eletrônica]. 2016;26(1):168-171. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckv158>

Pyenson BS et al. An actuarial analysis shows that offering lung cancer screening as an insurance benefit would save lives at relatively low cost. *Health Affairs*. 2012;31(4):770-779.

Pyenson BS. et al. Offering lung cancer screening to high-risk medicare beneficiaries saves lives and is cost-effective: An actuarial analysis. *Am Health Drug Benefits*. 2014;7(5):272-281.

Raymakers AJN. et al. Cost-Effectiveness Analyses of Lung Cancer Screening Strategies Using Low-Dose Computed Tomography: a Systematic Review. *Appl Health Econ Health Policy*. 2016;14(4):409-418. Disponível em: <http://doi.org/10.1007/s40258-016-0226-5> .

Santos RS & Saad Junior R. Rastreamento de câncer de pulmão por meio de TC de baixa dosagem no Brasil: protocolo de pesquisa. *J. bras. pneumol*. 2014;40(2):196- 199.

Saul EE. et al. The challenges of implementing low-dose computed tomography for lung cancer screening in low- and middle-income countries. *Nat Cancer* [revista eletrônica]. 2020;1(12):1140–1152. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s43018-020-00142-z> .

Shmueli A et al. Cost-effectiveness of baseline low-dose computed tomography screening for lung cancer: the Israeli experience. *Value Health* [revista eletrônica]. 201;16(6). Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.jval.2013.05.007>

Snowsill T et al. Low-dose computed tomography for lung cancer screening in high-risk populations: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* [revista eletrônica]. 2018;22(69):[aproximadamente 276p.]. Disponível em: <http://doi.org/10.3310/hta22690>

Sung H et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [revista eletrônica]. 2021 [citado 2022 jun. 10];71(3) [aproximadamente 40p.]. Disponível em: <http://doi.org/10.3322/caac.21660>

Svartman FM et al. Lung cancer screening with low-dose CT integrated with pulmonary care in a public hospital in southern Brazil: results from the first 712 patients. *J Bras Pneumol*. 2022;48(5): e20220146.

Tang X et al. Low-dose CT screening can reduce cancer mortality: A meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras* (1992) [revista eletrônica]. 2019 [citado 2022 jun. 10];65(12):1508-1514. Disponível em: <http://doi.org/10.1590/1806-9282.65.12.1508>

Taylor KL. et al. Lung cancer screening as a teachable moment for smoking cessation. *Lung Cancer*. 2007;56(1):125–134.

Thanh NX. et al. Expected Cost Savings From Low-Dose Computed Tomography Scan Screening for Lung Cancer in Alberta, Canada. *JTO Clinical and Research Reports*. 2022;3(7).

Tomonaga Y et al. Cost-effectiveness of low-dose CT screening for lung cancer in a European country with high prevalence of smoking-A modelling study. *Lung Cancer [revista eletrônica]*. 2018; 121:61-69. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.05.008>

Toumazis I et al. Cost-effectiveness Evaluation of the 2021 US Preventive Services Task Force Recommendation for Lung Cancer Screening. *JAMA Oncol*, [revista eletrônica]. 2021;7(12):1833-42. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4942>

Treskova M et al. Trade-off between benefits, harms and economic efficiency of low-dose CT lung cancer screening: A microsimulation analysis of nodule management strategies in a population-based setting. *BMC Medicine*. 2017;15(1).

Wade S et al. Estimating the Cost-Effectiveness of Lung Cancer Screening with Low-Dose Computed Tomography for High-Risk Smokers in Australia. *J Thorac Oncol*. 2018;13(8):1094-1105.

Wille MM et al. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling. *Am J Respir Crit Care Med [revista eletrônica]*. 2016;193(5):542-55. Disponível em: <http://doi.org/10.1164/rccm.201505-1040OC>.

Yang H, Varley-Campbell J, Coelho H, Long L, Robinson S, Snowsill T, et al. Do we know enough about the effect of low-dose computed tomography screening for lung cancer on survival to act? A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Diagn Progn Res*. 2019;28(3):23. Disponível em: <http://doi.org/10.1186/s41512-019-0067-4>

Yang SC et al. Cost-effectiveness of implementing computed tomography screening for lung cancer in Taiwan. *Lung Cancer [revista eletrônica]*. 2017; 108:183-191. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.04.001> .

Yuan J et al. Cost effectiveness of lung cancer screening with low-dose ct in heavy smokers in China. *Cancer Prev Res (Phila) [revista eletrônica]*. 2022;15(3):37-44. Disponível em: <http://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-21-0155>

Zhao Z et al. Cost-effectiveness of lung cancer screening using low-dose computed tomography based on start age and interval in China: modeling Study. *JMIR Public Health Surveill [revista eletrônica]*. 2022; 8(7): e36425. Disponível em: <http://doi.org/10.2196/36425>

Quadro 1- Estratégias de busca utilizadas na revisão sistemática, por base de dados, e resultado, na data final (continua).

Base de Dados	Data Final	Estratégia de Busca	Resultado
Medline (Pubmed)	07/07/2022	(("Lung Neoplasms"[MeSH] OR "neoplasm, lung"[Title/Abstract] OR "lung neoplasm*"[Title/Abstract] OR "pulmonary neoplasm*"[Title/Abstract] OR "lung cancer*"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Lung"[Title/Abstract] OR "Pulmonary Cancer"[Title/Abstract] OR "lung carcinoma, non-small-cell"[Title/Abstract] OR "carcinoma non-small cell lung"[Title/Abstract] OR "carcinoma, non small cell lung"[Title/Abstract] OR "carcinoma non-small-cell lung"[Title/Abstract] OR "non small cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "non-small-cell lung carcinoma"[Title/Abstract] OR "non-small cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Carcinoma, small cell"[Title/Abstract] OR "Small cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Small Cell Cancer of The Lung"[Title/Abstract] OR "Carcinoma, Small Cell Lung"[Title/Abstract])) AND ("early diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis early"[Title/Abstract] OR "early diagnosis of cancer"[Title/Abstract] OR "cancer early diagnosis"[Title/Abstract] OR "early detection of disease"[Title/Abstract] OR "disease early detection"[Title/Abstract] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR "early detection of cancer"[Title/Abstract] OR "cancer early detection"[Title/Abstract] OR ("Early"[All Fields] AND "Detection"[All Fields] AND "Cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields] OR "cancer screening"[Title/Abstract] OR "screening cancer"[Title/Abstract] OR "cancer screening test*"[Title/Abstract] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("Mass"[All Fields] AND "Screening"[All Fields]) OR "screen*"[Title/Abstract] OR ("test*"[All Fields] AND "Cancer"[Title/Abstract]) OR ("test*"[All Fields] AND "cancer screening"[Title/Abstract]) OR "mass screening*"[Title/Abstract] OR ("screening*"[All Fields] AND "Mass"[Title/Abstract])) AND ("Tomography, X-Ray Computed"[MeSH Terms] OR "Computed X Ray Tomography"[Title/Abstract] OR "X-Ray Computer Assisted Tomography"[Title/Abstract] OR "X Ray Computer Assisted Tomography"[Title/Abstract] OR "X-Ray Computerized Tomography"[Title/Abstract] OR "CT X Ray"[Title/Abstract] OR "Tomography, X Ray Computed"[Title/Abstract] OR "X-Ray Tomography, Computed"[Title/Abstract] OR "Computed X-Ray Tomography"[Title/Abstract] OR "Tomography, Computed X-Ray"[Title/Abstract] OR "Computed Tomography, Transmission"[Title/Abstract] OR "Transmission Computed Tomography"[Title/Abstract] OR "CT Scan, X-Ray"[Title/Abstract] OR "CT Scan, X Ray"[Title/Abstract] OR "X-Ray CT Scan*"[Title/Abstract] OR "Computed Tomography, X-Ray"[Title/Abstract] OR "Computed Tomography, X Ray"[Title/Abstract] OR "X Ray Computerized Tomography"[Title/Abstract] OR "X-Ray Computerized Axial Tomography"[Title/Abstract] OR "X Ray Computerized Axial Tomography"[Title/Abstract] OR "Low dose CT"[Title/Abstract])) AND ("Economics" OR "Costs and Cost Analysis"[mh] OR "Economics, Nursing"[mh] OR "Economics, Medical"[mh] OR "Economics, Pharmaceutical"[mh] OR "Economics, Hospital"[mh] OR "Economics, Dental"[mh] OR "Fees and Charges"[mh] OR "Budgets"[mh] OR budget*[tiab] OR economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab] OR expenditure[tiab] OR expenditures[tiab] OR expense[tiab] OR expenses[tiab] OR financial[tiab] OR finance[tiab] OR finances[tiab] OR financed[tiab] OR value for money[tiab] OR monetary value*[tiab] OR "models, economic"[mh] OR economic model*[tiab] OR "markov chains"[mh] OR markov[tiab] OR "monte carlo method"[mh] OR monte carlo[tiab] OR "Decision Theory"[mh] OR decision tree*[tiab] OR decision analy*[tiab] OR decision model*[tiab])	700

Estratégias de busca utilizadas **na revisão** sistemática, por base de dados, e resultado, na data final (continua).

CRD (DARE, NHSEED, INAHTA)	07/07/2022	((lung cancer) AND (screening) AND (computed tomography)) and ((Systematic review:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Systematic review:ZDT and Abstract:ZPS) OR (Cochrane review:ZDT) OR (Cochrane related review record:ZDT) OR (Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) IN DARE, NHSEED, HTA	49
INAHTA	25/07/2022	(LUNG CANCER) AND (SCREENING)	40
Lilacs (BVS)	07/07/2022	("lung neoplasms" OR "neoplasias pulmonares" OR "cancer de pulmão" OR "lung cancer") AND ("early diagnosis" OR "diagnóstico precoce" OR "detecção precoce de câncer" OR "diagnóstico precoce do câncer" OR "early detection of cancer") AND (db:("LILACS") AND mj:("Detecção Precoce de Câncer" OR "Neoplasias Pulmonares" OR "Adenocarcinoma" OR "Neoplasias") AND type_of_study:("screening_studies" OR "diagnostic_studies" OR "evaluation_studies")) AND (db:("LILACS"))	25
EMBASE	07/07/2022	('lung tumor'/exp OR 'lung cancer':ab,ti OR 'lung carcinoma'/exp OR 'lung carcinoma':ab,ti OR 'small cell lung cancer'/exp OR 'small cell lung cancer':ab,ti OR 'non small cell lung cancer'/exp OR 'non small cell lung cancer':ab,ti OR 'non-small cell lung cancer':ab,ti OR 'lung adenocarcinoma'/exp OR 'squamous cell lung carcinoma':ab,ti) AND ('screening':ab,ti OR 'multiple screening':ab,ti OR 'project, screening':ab,ti OR 'screening method':ab,ti OR 'screening procedure':ab,ti OR 'screening program':ab,ti OR 'screening programme':ab,ti OR 'screening project':ab,ti OR 'mass screening':ab,ti OR 'health screening':ab,ti OR 'health screening program':ab,ti OR 'health screening programme':ab,ti OR 'longitudinal health screening program':ab,ti OR 'longitudinal health screening programme':ab,ti OR 'population screening':ab,ti OR 'screening, mass':ab,ti OR 'cancer screening'/exp OR 'early diagnosis'/exp) AND ('low-dose computed tomography'/exp OR 'low-dose computed tomography':ab,ti OR 'tomography':ab,ti OR 'computer assisted emission tomography'/exp OR 'computer assisted tomography':ab,ti OR 'x-ray computed tomography'/exp OR 'x-ray computed tomography':ab,ti OR 'computed tomography scanner'/exp OR 'computed tomography scanner':ab,ti) AND ('cost*':ab,ti OR 'cost analysis':ab,ti OR 'health care cost':ab,ti OR 'health economics'/exp OR 'economic evaluation'/exp OR 'cost benefit analysis':ab,ti OR 'cost control':ab,ti OR 'cost effectiveness analysis':ab,ti OR 'cost minimization analysis':ab,ti OR 'cost utility analysis':ab,ti OR 'cost effectiveness':ab,ti OR 'cost-effectiveness':ab,ti OR 'cost effectiveness ratio':ab,ti OR 'cost efficiency analysis':ab,ti OR 'decision model'/exp OR 'markov chain'/exp OR 'decision theory'/exp)	996

Estratégias de busca utilizadas **na revisão** sistemática, por base de dados, e resultado, na data final (conclusão).

Web of Science	07/07/2022	<p>TS=("Lung Neoplasm" OR "Lung Neoplasms" OR "Pulmonary Neoplasm" OR "Pulmonary Neoplasms" OR "Lung Cancer" OR "Cancer of the Lung" OR Pulmonary Cancer OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Cancer" OR "Small Cell Lung Carcinoma" OR "Small Cell Lung Cancer" OR "Small Cell Cancer of The Lung" OR "Lung Tumor" OR "Lung Tumour" OR "Lung Tumors" OR "Lung Tumours" OR "Lung Carcinoma" OR "Lung Carcinomas")</p> <p>AND TS=("Early Diagnosis" OR "Early Diagnostic" OR "Early Detection" OR "Early Detection of Cancer" OR "Screening Test" OR "Screening Tests" OR Diagnos* OR "Cancer Tests" OR "Mass Screening" OR Screen*)</p> <p>AND TS=("tomography, x ray computed" OR "x ray computer assisted tomography" OR "x ray tomography" OR "tomography x ray" OR ct x-ray* OR "x ray computerized tomography" OR "transmission computed tomography" OR "low dose ct" OR "x ray computerized" OR "axial tomography" OR "x-ray ct scan" OR "ct scan" OR x-ray)</p> <p>AND TS=("Costs and Cost Analysis" OR Cost OR Costs OR "Cost Analysis" OR "Cost Benefit Analysis" OR "Health Care Costs" OR "Cost Effectiveness" OR Pricing OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost-Utility Analysis" OR "Economic Evaluation")</p>	322
Scopus	07/07/2022	<p>TITLE-ABS-KEY("Lung Neoplasm" OR "Lung Neoplasms" OR "Pulmonary Neoplasm" OR "Pulmonary Neoplasms" OR "Lung Cancer" OR "Cancer of the Lung" OR Pulmonary Cancer OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Cancer" OR "Small Cell Lung Carcinoma" OR "Small Cell Lung Cancer" OR "Small Cell Cancer of The Lung" OR "Lung Tumor" OR "Lung Tumour" OR "Lung Tumors" OR "Lung Tumours" OR "Lung Carcinoma" OR "Lung Carcinomas")</p> <p>AND TITLE-ABS-KEY("Early Diagnosis" OR "Early Diagnostic" OR "Early Detection" OR "Early Detection of Cancer" OR "Screening Test" OR "Screening Tests" OR "Diagnostic Tests" OR "Cancer Tests" OR "Mass Screening" OR Screen*)</p> <p>AND TITLE-ABS-KEY("tomography, x ray computed" OR "x ray computer assisted tomography" OR "x ray tomography" OR "tomography x ray" OR ct x-ray* OR "x ray computerized tomography" OR "transmission computed tomography" OR "low dose ct" OR "x ray computerized" OR "axial tomography" OR "x-ray ct scan" OR "ct scan") AND TITLE-ABS-KEY("Costs and Cost Analysis" OR Cost OR Costs OR "Cost Analysis" OR "Cost Benefit Analysis" OR "Health Care Costs" OR "Cost Effectiveness" OR Pricing OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost-Utility Analysis" OR "Economic Evaluation") AND (LIMIT-TO(DOCTYPE, "ar") OR LIMIT-TO(DOCTYPE, "re"))</p>	497

Fonte: Elaboração própria, 2022

Quadro 2 - Critérios de Elegibilidade dos estudos de avaliação econômica incluídos na revisão sistemática

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO
Tipo de Estudo – avaliações econômicas completas (custo-utilidade, custo-efetividade, custo-benefício) sem restrição para o tipo de modelagem	Avaliações econômicas parciais (análise de impacto orçamentário, análise de custos) Editoriais, cartas, artigos de revisão, resumos/anais de congresso, estudos de eficácia Datas de publicação anteriores ao ano 2000 (quando a TCBD ainda não era utilizada para o rastreamento de câncer de pulmão).
População - adultos de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 50 anos, sem sinais ou sintomas de câncer de pulmão e carga tabágica maior ou igual a 20 maços/ano. O tabagismo deve ser atual ou interrompido há ≤ 15 anos).	Estudos sem definição de carga tabágica (tempo e número de cigarros dia ou maços-ano consumidos) Estudos com população de não fumantes Estudos com população já com diagnóstico prévio de câncer de pulmão
Intervenção - tomografia computadorizada de baixa dose com tecnologia convencional, em espiral ou em multidetecção, utilizado como estratégia na detecção precoce do câncer de pulmão.	Estudos de rastreamento utilizando tecnologias diferentes de TCBD ou mesmo associadas.
Comparador - não rastreamento, que é o padrão de detecção de câncer de pulmão atualmente vigente no Brasil.	Outro tipo de intervenção comparativa como medida de rastreamento (tomografia computadorizada convencional, radiografia de tórax, bópsias líquidas).
Desfechos - RCEI (razão de custo efetividade incremental) QALY (quality-adjusted life years) -ganho em anos de vida ajustados pela qualidade AVG (anos de vida ganhos)	Estudos publicados em idiomas diferentes do português, inglês e espanhol. Publicações diferentes, mas que utilizaram a mesma população e modelagem analisada. Estudos sem RCEI disponível Análise de impacto orçamentário ou de custos

Legenda: PET-TC: tomografia de emissão de pósitrons; TCBD: tomografia computadorizada de baixa dose. RCEI: razão de custo-efetividade incremental; QALY: quality-adjusted life years; AVG: anos de vida ganhos

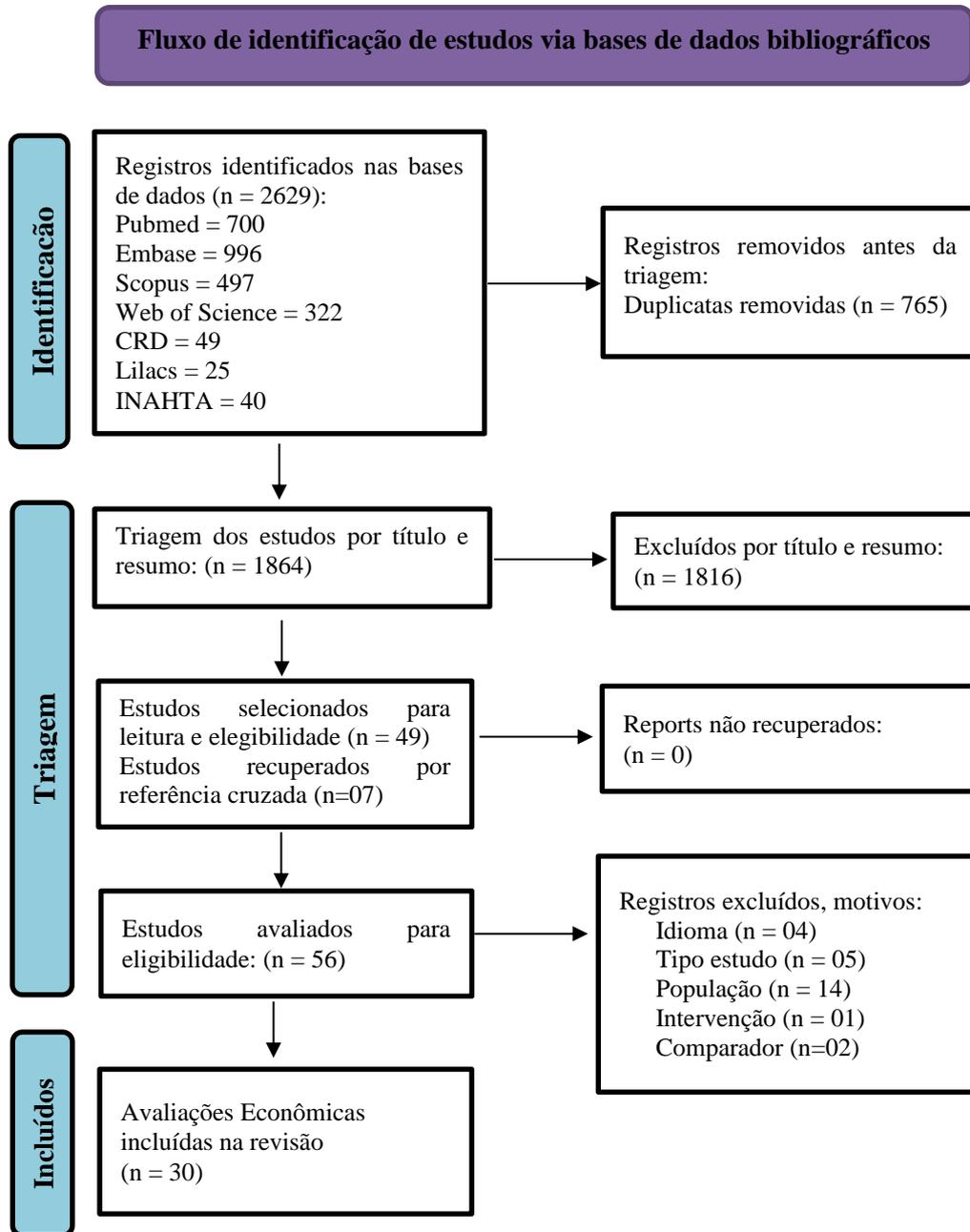
Fonte:

Elaboração

própria,

2022.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos para a Revisão Sistemática



Fonte: Autora, 2022 (adaptado do fluxograma PRISMA, 2020).

Quadro 3 - Estudos excluídos na etapa de avaliação de texto completo, e principais motivos de exclusão (continua)

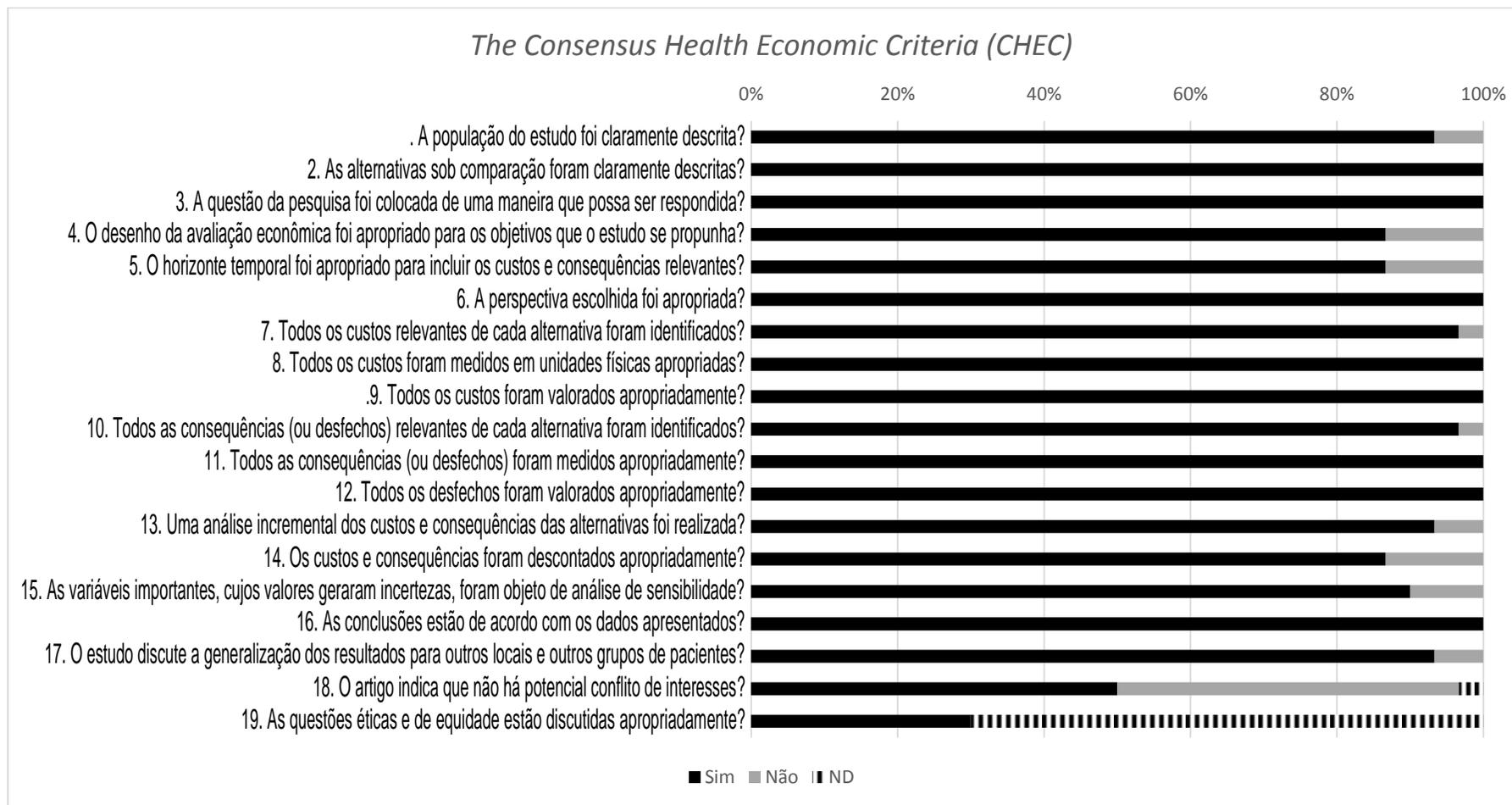
AUTOR	ANO	TÍTULO	MOTIVO EXCLUSÃO
ALLEN et al.	2020	Cost-effectiveness of lung MRI in lung cancer screening	Comparador - Ressonância Magnética
BLACK W. C.	2015	Computed tomography screening for lung cancer in the National Lung Screening Trial: a cost-effectiveness analysis	Tipo estudo (apenas o descritivo do modelo publicado em 2014)
CASTLEBERRY et al.	2009	Cost of a 5-year lung cancer survivor: symptomatic tumour identification vs proactive computed tomography screening.	População – carga tabágica a partir de 10 maços/ano sem análise de subgrupo
CHIRIKOS et al.	2002	Screening for lung cancer with CT: a preliminary cost-effectiveness analysis	População – risco tabágico não definido
CRISS et al.	2019	Cost-Effectiveness Analysis of Lung Cancer Screening in the United States: A Comparative Modeling Study	Tipo de estudo - análise comparativa de 4 modelos s/ detalhes individuais.
ESMAIELI et al.	2021	Cost-effectiveness analysis of lung cancer screening with low-dose computed tomography in an Iranian high-risk population	População – a partir de 10 maços/ano sem subgrupo
EVANS et al.	2020	Clinical impact and cost-effectiveness of integrating smoking cessation into lung cancer screening: a microsimulation model	Tecnologia – TCBD associado a estratégia anti-tabagismo
FIELD et al.	2016	UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening	População – não era somente de tabagistas
GENDARME et al.	2017	Economic impact of lung cancer screening in France: A modeling study	Idioma
GÓMEZ-CARBALLO N.; FERNÁNDEZ-SOBERÓN, S.; REJAS-GUTIÉRREZ, J.	2021	Cost-effectiveness analysis of a lung cancer screening programme in Spain	População - carga tabágica inferior a estabelecida (5 a 18 maços/ano)
GOULART et al.	2012	Lung cancer screening with low-dose computed tomography: costs, national expenditures, and cost-effectiveness	Tipo de estudo – não descreve a modelagem
GRANOVETTER M.	2014	CT screening for lung cancer shown to be cost-effective	Tipo estudo - s/ resumo e na verdade era um comentário
HOFER F. KAUCZOR, H. U.; STARGARDT, T.	2018	Cost-utility analysis of a potential lung cancer screening program for a high-risk population in Germany: A modelling approach	População – não define tempo de fumante para estabelecer a carga tabágica.
KANARKIEWICZ et al.	2015	Cost-effectiveness analysis of lung cancer screening with low-dose computerised tomography of the chest in Poland	População – carga tabágica não definida
NAKAYAMA T.; TAKAICHIRO, S.	2006	The evaluation of the effectiveness of low dose helical computed tomography screening	Idioma

 Estudos excluídos na etapa de avaliação de texto completo, e principais motivos de exclusão (conclusão)

OKAMOTO N.	2000	Cost-effectiveness of lung cancer screening in Japan	População - não tabagista
SHMUELI et al..	2013	Cost-Effectiveness of Baseline Low-Dose Computed Tomography Screening for Lung Cancer:The Israeli Experience	População - carga tabágica menor que 20 maços/ano
TABATA et al.	2014	Cost-effectiveness of the introduction of low-dose CT screening in Japanese smokers aged 55 to 74 years old	População – fumantes sem carga tabágica definida
TOUMAZIS et al.	2022	Cost-effectiveness Evaluation of the 2021 US Preventive Services Task Force Recommendation for Lung Cancer Screening	População de risco não definida
VOKÓ et al.	2017	Model concept of the health economic evaluation of low-dose CT lung cancer screening in Hungary	Idioma - Húngaro
WANG et al.	2017	Mortality outcomes of low-dose computed tomography screening for lung cancer in urban China: a decision analysis and implications for practice	População – carga tabágica não definida
WHYNES D. K.	2004	Could CT screening for lung cancer ever be cost effective in the United Kingdom	Tipo estudo - proposta Modelo matemático
WISNIVESKY et al.	2003	The Cost-Effectiveness of Low-Dose CT Screening for Lung Cancer - Preliminary Results of Baseline Screening	População - a partir de 10 maços/ano sem subgrupo.
YANG et al.	2022	Results and cost-effectiveness analysis of lung cancer screening for urban residents in Xuzhou from 2014 to 2019	Idioma - Chinês
ZENG et al.	2022	Lung cancer screening with low-dose computed tomography: National expenditures and cost-effectiveness.	População – não definida se tabagista

Fonte: Elaborado pela autora

Figura 2 - Análise global da qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática



Fonte: Elaborado pela autora, 2022.

Tabela 1 - Principais características dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autor/ano publicação	País/Ano de custeio	População	Carga Tabágica	Frequência Rastreio	Modelo Analítico
Al Khayat et. al, 2022	Holanda / 2019	≥ 50 anos	≥ 20 maços-ano	Anual	Markov
Black et. al, 2014	EUA / 2009	55 a 74 anos	≥ 30 maços-ano	Anual	Piggyback (NLST)
Cressman et al, 2017	Canadá / 2015	59 a 70 anos	≥ 30 maços-ano	Anual	Markov
Diaz M. et al., 2021	Espanha / 2017	55 a 74 anos	≥ 30 maços-ano	Trienal	Markov e Microsimulação
Du et al, 2020	Holanda / 2019	50 a 75 anos	≥ 30 maços-ano	Anual e Bienal	Microsimulação (SiMRiSc)
Goffin et al, 2015	Canadá / 2008	55 a 74 anos	≥ 30 maços-ano	Anual	Microsimulação
Hinde et al, 2018	Inglaterra / 2015	55 a 74 anos	PLCO ≥ 1.51%	Único	Modelo de Decisão
Jaine et al, 2018	Nova Zelândia/ 2011	55 a 74 anos	≥ 30 maços-ano	Bienal	Markov
Kim et al, 2022	Coréia do Sul / 2015	55 e 74 anos	≥ 30 maços-ano	Anual	Markov
Mahadevia et al, 2003	EUA / 2001	60 anos	≥ 20 maços-ano	Anual	Markov
Manser et al, 2005	Austrália / 2002	60 a 64 anos	≥ 40 maços-ano	Anual	Markov
Marshal., 2001a	EUA / 1999	60 a 74 anos	≥ 30 maços-ano	Único	Modelo de decisão
Marshal., 2001b	EUA / 1999	60 a 74 anos	≥ 30 maços-ano	Anual	Modelo de decisão
McLeod et al, 2020	Nova Zelandia/ 2013	55 a 74 anos	≥ 30 maços-ano	Bienal	Markov
McMahon et al, 2011	EUA / 2006	50 a 74 anos	≥ 20 maços-ano	Anual	Microsimulação
Pyenson et al., 2012	EUA / 2012	55 a 80 anos	≥ 30 maços-ano	Anual	Modelo de decisão
Pyenson et al., 2014	EUA / 2014	55 a 80 anos	≥ 30 maços-ano	Anual	Modelo de decisão
Snowsill et al, 2018	Inglaterra / 2016	55 a 75 anos	LLPv2 - 3%	Anual e Bienal	Microsimulação (SED)
Sun et al, 2021	China / 2018	40 a 76 anos	≥ 20 maços-ano	Anual	Markov
Ten Haaf et al., 2017	Canadá / 2015	55 a 80 anos	≥ 30 maços-ano	Anual e Bienal	Microsimulação
Thanh N. et al., 2022	Canadá / 2019	55 a 74 anos	≥ 30 maços-ano	Anual	Modelo de decisão
Tomonaga et al, 2018	Suíça / 2015	50 a 80 anos	≥ 30 maços-ano	Anual, Bienal e Trienal	Microsimulação (MISCAN-Lung)
Toumazis et al, 2019	EUA / 2018	50 a 80 anos	≥ 30 maços-ano	Anual e Bienal	Microsimulação
Treskova et al, 2017	Alemanha/2017	55 a 75 anos	≥ 40 maços-ano	Anual	Microsimulação
Veronesi, et al., 2020	Itália / 2018	55 a 79 anos	≥ 30 maços-ano	Anual	Modelo de decisão
Villanti et al., 2013	EUA / 2012	50 a 64 anos	≥ 30 maços-ano	Anual	Modelo de decisão
Wade et al., 2018	Austrália / 2015	55 e 74 anos	≥ 30 maços-ano	Anual	Modelo de decisão
Yang SC et al, 2017	Taiwan / 2013	55 a 75 anos	≥ 30 maços-ano	Anual	Modelo de decisão
Yuan, J et al., 2022	China / 2020	≥ 50 anos	≥ 30 maços-ano	Anual	Markov
Zhao Z et al., 2022	China /2018	50 a 74 anos	≥ 20 maços-ano	Anual	Markov

Legenda: PLCO risk score - Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian model 2009 and 2012; LLPv2 risk score - Liverpool Lung Project model; SED - Simulação de Eventos Discretos; MISCAN-Lung - Erasmus MC Lung Cancer Micro-Simulation Model; SiMRisc - Simulation Model on Radiation Risk and cancer Screening

Fonte:

Elaborado

pela

autora.

Tabela 2 - Características das avaliações econômicas selecionadas para a revisão

Autor/ano publicação	Modelo Analítico	Medidas de Efetividade	Horizonte Temporal	Perspectiva	Tipos de Custos	Taxa de desconto (C/E)	Razão de Custo-efetividade Incremental	Limiar de custo efetividade
Al Khayat et. al, 2022	Markov	QALY	Expectativa de Vida	Sistema de Saúde	Custos diretos	Custo (4%); Efetividade (1,5%)	EUR 16.594/QALY	EUR 20,000
Black et. al, 2014	Piggyback (NLST)	QALY, QALE, YLG	Expectativa de vida	Sociedade	Custo direto e indireto	C/E = 3%	US\$81.000/QALY	US\$100,000
Cressman et al, 2017	Markov	QALY	Expectativa de vida	Sistema de Saúde	Custos diretos	C/E = 3%	CaD\$20.724/QALY	CaD \$100,000
Diaz M. et al., 2021	Markov e Microssimulação	QALY	Expectativa de vida	Sociedade	Custo direto e indireto	C/E = 3%	EUR 25.441/QALY	EURO 22,000 - 25,000
Du et al, 2020	Microssimulação (SiMRiSc	LYG	Expectativa de vida	Sistema de Saúde	Custos diretos	Custo (4%); Efetividade (1,5%)	EUR 31.400/LYG (homens)	EUR 60,000
Goffin et al, 2015	Microssimulação	QALY	20 anos	Sistema de Saúde	Custos diretos	C/E = 3%	CaD\$52.000/QALY	CaD \$100,000
Hinde et al, 2018	Modelo de Decisão	QALY	Expectativa de vida	Sistema de Saúde	Custos diretos	C/E = 3,5%	£10,069/QALY	£20,000 - 30,000
Jaine et al, 2018	Markov	QALY	Expectativa de vida	Sistema de Saúde	Custos diretos	Custos (3%)	US\$104.000/QALY	NZ\$ 45,000
Kim et al, 2022	Markov	QALY	Expectativa de vida	Sociedade	Custo direto e indireto	C/E = 5% (3% a 10%)	US\$25,383/QALY	US\$ 27,000
Mahadevia et al, 2003	Markov	QALY	40 anos	Sociedade	Custo direto e indireto	C/E = 3%	US\$116,300/QALY	US\$ 50,000
Manser et al, 2005	Markov	QALY e YLG	15 anos	Sistema de Saúde	Custos diretos	C/E = 3%	Au\$10,834 /QALY Au\$10,569/LYG	AU\$ 50,000
Marshal., 2001a	Modelo de decisão	LYG	5 anos	Sistema de Saúde	Custos diretos	C/E = 3%	US\$23,100/LYG	US\$100,000
Marshal., 2001b	Modelo de decisão	QALY e YLG	5 anos	Sistema de Saúde	Custos diretos	C/E = 3%	US\$19.533/QALY	US\$100,000
McLeod et al, 2020	Markov	HALY	Expectativa de vida	Sistema de Saúde	Custos diretos	C/E = 3%	NZ\$34.400/HALY	NZ\$ 45,000
McMahon et al, 2011	Microssimulação	QALY	Expectativa de vida	Sociedade	Custos diretos	C/E = 3%	US\$126,000/QALY	US\$100,000
Pyenson et al., 2012	Modelo de decisão	LYG	15 anos	Seguradora de Saúde	Custos diretos	ND	US\$18,862/AVG	ND
Pyenson et al., 2014	Modelo de decisão	LYG	25 anos	Seguradora de Saúde	Custos diretos	ND	US\$18,452/AVG	ND
Snowsill et al, 2018	Microssimulação (SED)	QALY	Expectativa de vida	Sistema de Saúde e Seguradora de Saúde	Custo direto e indireto; overhead	C/E = 3,5%	£28,784/QALY	£20,000 - 30,000
Sun et al, 2021	Markov	QALY	Expectativa de vida	Sistema de Saúde	Custos diretos	Custos (3%)	US\$13 747.41/QALY	US\$29,306.34
Ten Haaf et al., 2017	Microssimulação	LYG	Expectativa de vida	Sistema de Saúde	Custos diretos	C/E = 3%	CaD\$67,065/LYG	CaD\$50,000
Thanh N. et al., 2022	Modelo de decisão	Benefício monetário	3 anos	Sistema de Saúde	Custo direto e indireto	ND	Custo evitado CaD\$6.650.0	ND
Tomonaga et al, 2018	Microssimulação (MISCAN-Lung)	LYG	Expectativa de vida	Sistema de Saúde	Custos diretos	C/E = 3%	EUR 61,577/LYG	EUR 50,000
Toumazis et al, 2019	Microssimulação	QALY	Expectativa de vida	Sistema de Saúde	Custos diretos	C/E = 3%	US\$72,561/QALY	US\$100,000
Treskova et al, 2017	Microssimulação	LYG	Expectativa de vida	Seguradora de Saúde	Custos diretos	Custo (3%); Efetividade (1,5%)	EUR 16.754/LYG	ND
Veronesi, et al., 2020	Modelo de decisão	QALY / YLG	5 anos	Sistema de Saúde	Custos diretos	Custos (3%)	EUR 3.297/QALY EUR 2.944/LYG	EUR 25,000
Villanti et al., 2013	Modelo de decisão	QALY	15 anos	Seguradora de Saúde	Custos diretos	ND	US\$28,240/QALY	US\$ 50,000-109,000
Wade et al., 2018	Modelo de decisão	QALY / YLG	10 anos	Sistema de Saúde	Custos diretos	C/E = 5%	Au\$233.000/QALY Au\$138.000/LYG	Au\$ 30,000 - 50,000
Yang SC et al, 2017	Modelo de decisão	QALY / QALE	Expectativa de vida	Sistema de Saúde	Custos diretos	C/E = 3%	US\$19.683/ QALY	3 x PIB per capita
Yuan, J et al., 2022	Markov	QALY	Expectativa de vida	Sistema de Saúde	Custos diretos	C/E = 3%	US\$12,547/QALY	US\$31,512
Zhao Z et al., 2022	Markov	QALY	Expectativa de vida	Sociedade	Custo direto e indireto	C/E = 5%	CNY 245,746.19/QALY	(3 x GCP)212,676 CNY

Legenda: ND – não determinado; QALY - quality adjust life years; QALE - quality-adjusted life expectancy; HALY - health-adjusted life-years; YLG -life years gain; SED - Simulação de eventos discretos; EUR - Euro; US\$ - dólar americano; CaD\$ - dólar canadense; NZ\$ - dólar neozelandês; Au\$ - dólar australiano; CNY - yuan chinês; £ - libra esterlina; C – custo; E – efetividade; C/E – custo e efetividade.

Fonte: Elaborado pela autora

8. ARTIGO 2 - RASTREAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO COM A TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE BAIXA DOSE NO BRASIL: UM ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE NA PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DA SAÚDE

INTRODUÇÃO

No mundo, o câncer de pulmão é uma neoplasia de grande ocorrência, com incidência estimada de 22,1 novos casos/100.000 homens e mulheres em 2020, representando aproximadamente 11,4% da carga global de câncer. Um dos mais agressivos dentre os tumores malignos, é a principal causa de óbito em homens e terceira em mulheres, com quase dois milhões de óbitos, em ambos os sexos (SUNG et al., 2021).

No Brasil, a estimativa para o triênio 2023-2025 é de 32.560 casos novos de câncer de pulmão a cada ano, sendo 18.020 em homens e 14.540 em mulheres, o que corresponde a um risco estimado de 15,06 casos/1000 habitantes (17/100.000 homens e 13,1/100.000 mulheres) (INCA, 2022).

O rastreamento com tomografia computadorizada de baixa dose para detecção precoce do câncer de pulmão reduz a mortalidade de indivíduos em alto risco para aquisição da doença (tabagistas ativos de no mínimo 20 maços-ano e acima de 50 anos), conforme evidências consistentes disponibilizadas em vários estudos (KONING et al., 2020; PASTORINO et al., 2019; WILLE et al., 2016; INFANTE et al., 2015; NLST, 2013). Essa redução decorre da ampliação da detecção dos tumores em estadios mais precoces, ainda com possibilidade de cura (estadios I e II) e, conseqüentemente, com custos de tratamento menos elevados que os tumores avançados. Custos de tratamento estes com tendência crescente, porque, a cada dia, surgem novos tratamentos de quimioimunoterapia personalizada, sempre de valor elevado (THAN et al., 2022).

A implementação de tal medida já é uma realidade para os norte-americanos (US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2021), mas deve ser avaliada com cuidado, ao se pensar nos altos custos de uma estratégia de rastreamento, pelos sistemas de saúde dos demais países, sobretudo os de cobertura universal, como é o caso do Brasil. Nesse contexto, ganham força a elaboração de estudos de avaliação econômica, que analisam comparativamente os custos e desfechos associados às intervenções, auxiliando na identificação dos benefícios e custos potenciais ou mesmo nos desafios de implementação da estratégia de saúde. Esses

benefícios, no caso específico do rastreamento de câncer de pulmão, são comumente expressos em anos de vida ganhos (AVG) ou anos de vida ajustados pela qualidade (QALY).

Dessa forma, diversos estudos com informações econômicas têm sido elaborados com o objetivo de definir o real benefício desta estratégia à população de alto risco, sob a perspectiva de cada sistema de saúde (CRESSMAN et al., 2017; SNOWSILL et al., 2018; VERONESI et al., 2010; MCLEOD et al., 2020; DIAZ et al., 2021; AL KHAYAT et al., 2022; YUAN et al., 2022). Estas avaliações são úteis no delineamento de políticas públicas de rastreamento do câncer de pulmão, em que pesem diferenças quanto à frequência e intervalo da intervenção, população alvo e localidade de execução.

Apesar das diversas publicações de estudos econômicos, muitos com resultados favoráveis ao uso de TCBD como estratégia para detecção precoce de câncer de pulmão, ainda não há consenso entre os diferentes países quanto a sua implementação como política pública (FABBRO et al., 2022; GROVER et al., 2022; PETERS et al., 2022). Parte de tanta ponderação reside em questões não resolvidas, que incluem desde o manejo das taxas de falso-positivos, a variabilidade dos protocolos de determinação de nódulos, sobrediagnóstico e, ainda, alguma incerteza quanto à população-alvo que mais se beneficiará da estratégia.

O rastreamento do câncer pulmonar ainda é um desafio para os países em desenvolvimento (RAEZ et al., 2018; SHANKAR et al., 2019), e estudos com a intenção de implementá-la ainda são incipientes nesse contexto. Por outro lado, regiões com baixas taxas de desenvolvimento econômico enfrentam desafios em doenças infecciosas, bem como elevada prevalência de usuários fumantes atuais e de ex-fumantes, com risco aumentado de câncer de pulmão e para os quais a prevenção secundária por meio da detecção precoce seria de grande valor. Além disso, particularmente na América Latina, a oferta de exames de TCBD é feita de forma descentralizada e pouco abrangente; com a maioria dos centros localizados em regiões desenvolvidas.

No Brasil, dois estudos que analisaram a estratégia de rastreamento com TCBD para detecção de câncer de pulmão foram publicados recentemente. O primeiro, relativo aos resultados de seguimento do *Second Brazilian Early Lung Cancer Screening (BRELT2)*, apresenta dados de uma coorte retrospectiva multicêntrica, com 3.470 participantes de seis instituições públicas e privadas de saúde, localizadas em São Paulo, Rio Grande do Sul e Bahia. A estratégia identificou 74 casos de câncer, 70% dos quais com diagnóstico em estágio I/ II do câncer de pulmão, que é o principal objetivo da medida de rastreamento com a TCBD. Além de aumentar a detecção precoce da doença, o estudo mostrou baixa interferência da estratégia no manejo de indivíduos com doenças granulomatosas, uma questão

epidemiológica importante em determinadas regiões brasileiras (HOCHHEGGER et al., 2022).

O segundo trabalho (SVARTMAN et al., 2022) apresenta os resultados da implementação do rastreamento com TCBD em uma coorte composta por 712 pacientes ambulatoriais de uma unidade de saúde pública do sul do país, que preencheram critérios de inclusão semelhantes ao NLST (idade entre 55 e 80 anos, ser fumante atual ou ex-tabagista, com cessação ≤ 15 anos, e carga tabágica ≥ 30 anos-maço). Seus resultados sinalizam que, apesar das limitações inerentes ao contexto de uma unidade do sistema público de saúde, o resultado da detecção precoce (estadio I/II) de 64,3% foi semelhante aos de Hochhegger et al. (2022).

Não há no momento, no Brasil, nenhuma recomendação brasileira para um programa de rastreamento de câncer de pulmão com tomografia computadorizada de baixa dose, o que torna relevante a necessidade de evidências de eficiência para sua definição. Levando em conta que orçamentos de saúde são limitados e o impacto de uma estratégia populacional para um sistema de saúde universal como o brasileiro, o trabalho teve por objetivo desenvolver um estudo de custo-efetividade do uso da tomografia computadorizada de baixa dose para rastreamento de câncer de pulmão em população de risco, sob a perspectiva do SUS financiador

MÉTODOS

Uma análise de custo-efetividade foi elaborada a fim de estimar a razão de custo efetividade incremental da implementação da TCBD como estratégia de rastreamento para detecção precoce de câncer de pulmão, quando comparada às medidas convencionais de diagnóstico e manejo da detecção do câncer de pulmão, sob a perspectiva do SUS como financiador da saúde.

De modo a capturar a história natural da doença, a partir do modelo econômico, foram utilizadas as condutas clínicas do fluxo de diagnóstico e tratamento recomendado para cada estadio do câncer de pulmão de acordo com as recomendações presentes na Diretriz Diagnóstica e Terapêutica do Câncer de Pulmão do MS, publicada em 2014 e que segue em vigência (BRASIL, 2014a). Este documento é utilizado como base orientadora para o diagnóstico e tratamento dos diferentes tipos de câncer de pulmão no SUS.

O modelo econômico foi construído utilizando o software Microsoft Excel® (versão 2019) e será disponibilizado como material suplementar.

Características da população alvo

A população de referência para o estudo se baseou em uma coorte hipotética de 100.000 indivíduos adultos assintomáticos, de ambos os sexos, com idade entre 50 e 80 anos, em alto risco de desenvolver câncer de pulmão, ou seja, tabagistas de mais de 20 maços-ano (atual ou com interrupção menor ou igual a 15 anos). Os critérios de risco para a população seguiram a recente revisão do protocolo americano proposta pela *US Preventive Services Task Force Recommendation Statement* (US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2021).

O caso base, definido para o modelo, foi de um indivíduo de 50 anos, com alto risco para desenvolver câncer de pulmão do tipo células não pequenas, escolha essa devido à característica evolutiva mais lenta e grande representatividade dentre os tipos histológicos, correspondendo a 85% dos casos de câncer de pulmão (MIDTHUN; JETT; ROSS, 2021).

Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde como o financiador da assistência à saúde, conforme recomendado nas diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de avaliações econômicas (BRASIL, 2014b).

Horizonte temporal

O horizonte temporal foi definido levando em conta a história natural da doença, com os possíveis impactos na sobrevida global do paciente e em sua qualidade de vida (DESANTIS et al., 2014), o que justificou a abordagem ao longo da expectativa de vida da população brasileira. De acordo com dados do IBGE, a expectativa de vida da população de ambos os sexos aos 50 anos de idade era de 31,1 anos em 2019 (IBGE, 2020).

Estratégias em comparação

Duas estratégias foram comparadas no modelo, cada uma delas representando um cenário composto pela população alvo descrita anteriormente. Na estratégia de referência, denominada ‘estratégia sem rastreamento’, nenhum tipo de rastreio é realizado e o diagnóstico

ocorre a partir de suspeita clínica, com base nas recomendações da Diretriz Diagnóstica e Terapêutica do Câncer de Pulmão do MS, publicada em 2014 (BRASIL, 2014a).

Na estratégia alternativa, denominada ‘estratégia com rastreamento’ a população alvo é submetida ao exame com TCBD. Todos os indivíduos com a presença de imagem positiva na TCBD seguiram o fluxo de confirmação com os procedimentos diagnósticos de TC de contraste e biópsia (broncoscopia ou punção percutânea guiada por tomografia computadorizada), para coleta do material necessário para a análise histopatológica. Os diferentes tipos de técnicas de biópsia pretendem atender a localização do nódulo (central ou periférico).

Em seguida, o estadiamento dos casos de câncer histologicamente confirmados foi realizado com exames de imagem (tomografia computadorizada com contraste do abdome, PET-TC e cintilografia cerebral), que são combinados conforme levantamento realizado com especialista.

Os pacientes foram rastreados até que completassem 70 anos de idade, o que corresponde a aproximadamente dez ou vinte rodadas de rastreio rodadas de rastreio para os que iniciaram aos 50 anos de idade conforme intervalo bianual ou anual. Na coorte, os indivíduos após os setenta anos que permaneceram no estado de saúde “câncer não diagnosticado” ficaram sujeitos às mesmas probabilidades de detecção de câncer da estratégia com rastreamento.

Intervalo do rastreamento

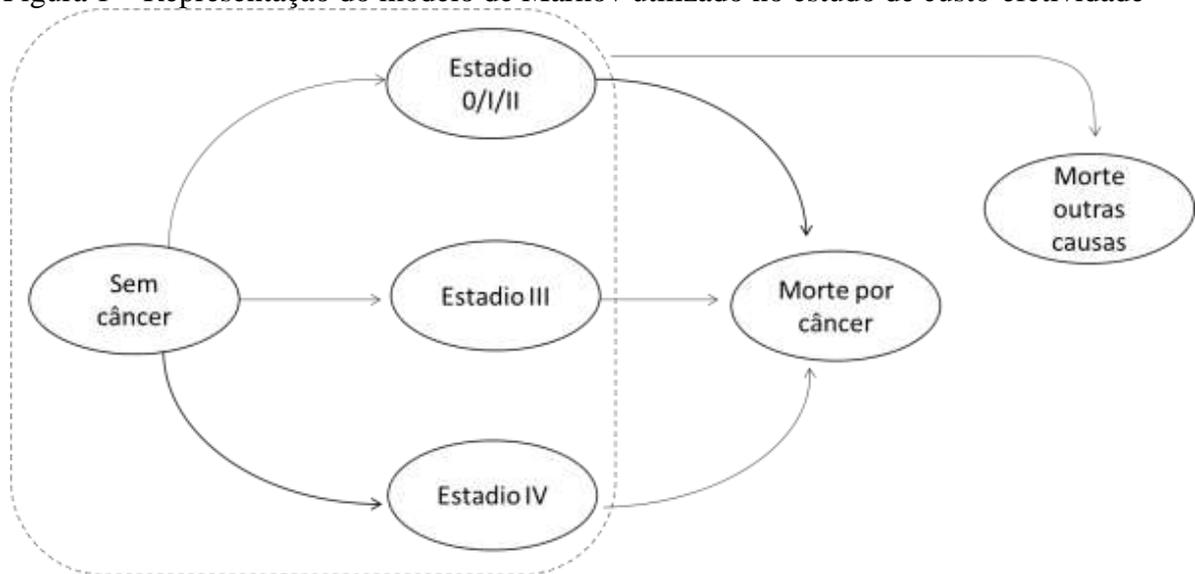
A utilização da TCBD na detecção precoce do câncer de pulmão foi modelada considerando dois intervalos: rastreio a cada ano e rastreio bianual. Ambos são intervalos usuais em várias estimativas de custo-efetividade realizadas em outras análises econômicas (HAAF et al., 2017; SNOWSILL et al., 2018; TOUMAZIS et al., 2019; DU et al., 2020) e foi considerado que, frente às dificuldades de acesso à tecnologia de imagem e às demais estratégias necessárias à confirmação do diagnóstico para os casos positivos à TCBD, bem como ao estadiamento dos casos de câncer diagnosticados, um intervalo maior poderia ser mais adequado à realidade brasileira de recursos de saúde cronicamente escassos e desiguais em termos de suas distribuições regionais.

Estrutura do Modelo

As consequências econômicas em saúde, advindas com um programa de rastreamento de câncer de pulmão, foram avaliadas com base em um modelo de Markov. Ao se apoiar na hipótese de que a detecção precoce do câncer de pulmão resultará em um melhor prognóstico para o paciente, reduzindo mortalidade, esse modelo permitiria captar e apresentar os custos e desfechos em saúde da estratégia, que foram sendo apurados durante o horizonte temporal da análise, em especial, os de longo prazo, como anos de vida ganhos (DESANTIS et al., 2014; STURZA, 2010).

O modelo de Markov foi construído considerando os ciclos com duração de um ano, em seis estados de saúde: “sem câncer diagnosticado”, “câncer em estádios I/II”, “câncer em estágio III”, “câncer em estágio IV”, “morte por câncer” e “morte por outras causas” (Figura 1).

Figura 1 – Representação do modelo de Markov utilizado no estudo de custo-efetividade



Fonte: Elaborado pela autora, 2022.

Os indivíduos permanecem no estado de saúde ‘sem câncer diagnosticado’ até que sejam diagnosticados ou venham à óbito, por outras causas que não o câncer de pulmão.

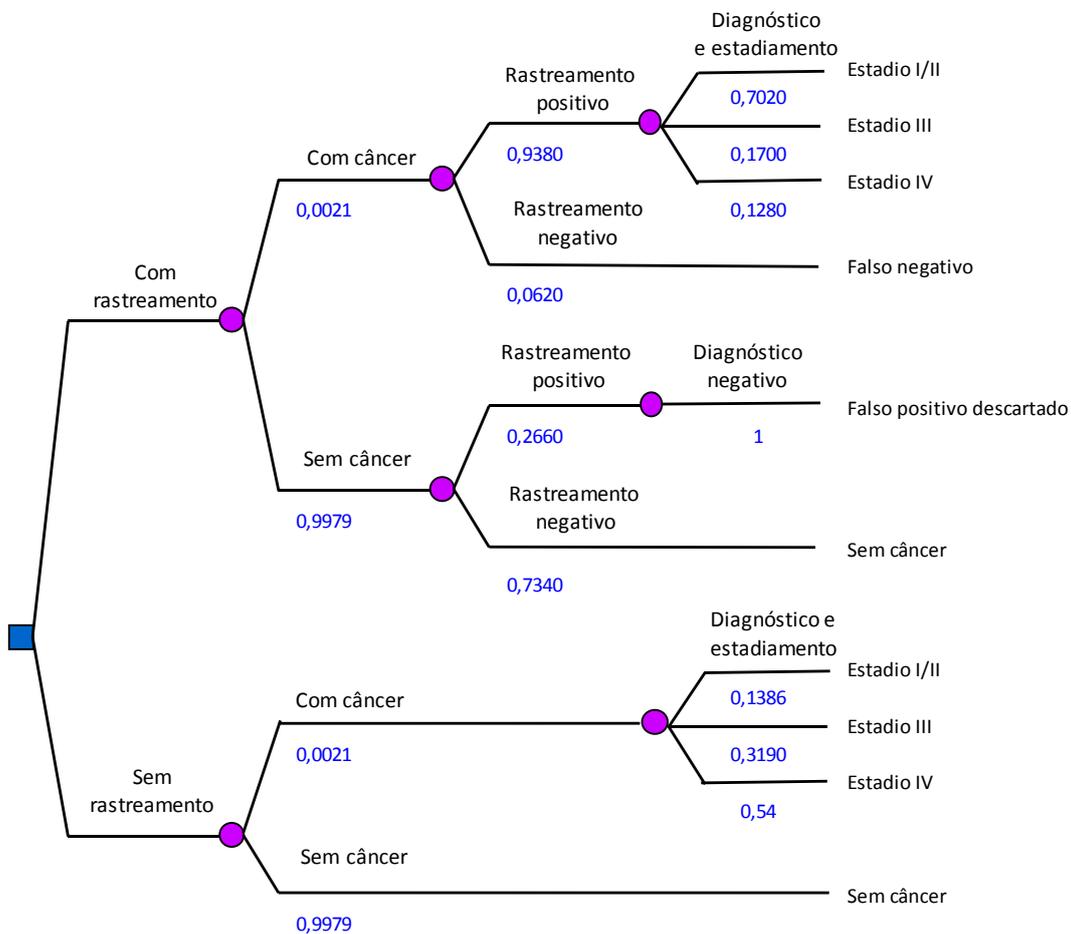
Na estratégia sem rastreamento, o diagnóstico da doença ocorre a partir da suspeita clínica, enquanto na estratégia com rastreamento, os indivíduos são submetidos à exame anual ou bianual com TCBD. Uma vez diagnosticado com câncer de pulmão, o indivíduo transita para o estado de saúde referente ao estágio do tumor, que foi determinado pelos exames de

diagnóstico e estadiamento, e nele permanece até que evolua à óbito por câncer de pulmão ou por outras causas.

No rastreamento, se o resultado de TCBD foi negativo, seja ele verdadeiro negativo ou falso negativo, o paciente foi inserido nos respectivos estados de saúde, utilizando as probabilidades de uma detecção sem rastreio, ou seja, mantendo a mesma chance de quem não foi rastreado. Caso o resultado da TCBD seja um resultado falso positivo, o exame subsequente de diagnóstico descarta a doença, são computados os custos associados aos exames, e o indivíduo permanece no estado “sem câncer diagnosticado”.

A fim de estimar as probabilidades de um indivíduo ser diagnosticado com câncer de pulmão, a cada ciclo do modelo, foi elaborada uma árvore de decisão (Figura 2). A árvore considerou a incidência da doença na população alvo e a acurácia do rastreamento do câncer de pulmão com a tecnologia proposta (TCBD).

Figura 2 - Árvore de decisão do estudo de custo-efetividade



Fonte: Elaborado pela autora, 2022.

Mensuração da efetividade

Devido à heterogeneidade encontrada nos estudos que utilizaram avaliação da qualidade de vida em pacientes com câncer de pulmão, em seus diferentes estádios, e a escassez de medidas de utilidade oriundas de estudos nacionais, optou-se pelo número de anos de vida ganhos (AVG), como medida de efetividade. Este desfecho tem sido utilizado em outros estudos econômicos sobre o rastreamento do câncer de pulmão (PETERS et al., 2022) e pode ser justificado porque o principal objetivo da estratégia de rastreamento que é a detecção precoce da doença, o que oferecendo melhor prognóstico com aumento da sobrevida aos pacientes.

Parâmetros do modelo

Incidência do câncer de pulmão na população de risco

A incidência do câncer de pulmão entre tabagistas foi calculada a partir das estimativas do Instituto Nacional do Câncer – INCA. De acordo com a publicação nacional das estimativas para o triênio 2023-2025, espera-se uma incidência de 14,24 casos de câncer de pulmão a cada 100 mil habitantes (INCA, 2022). Este risco foi ajustado para população de tabagistas, aplicando-se o risco relativo de câncer de pulmão entre fumantes e não fumantes obtido na metanálise de O’Keeffe et al. (2018).

Sensibilidade e especificidade da TCBD para detecção de câncer

Os dados de acurácia da estratégia se basearam nos valores de sensibilidade e especificidade obtidos como resultado do rastreamento do câncer de pulmão com TCBD realizado pelo NLST (*The National Lung Screening Trial*), que teve por objetivo avaliar a mortalidade por câncer de pulmão utilizando a TCBD como estratégia de rastreamento.

A opção por essa fonte de dados se baseou na semelhança da população do NLST ao pretendido como caso base para essa modelagem. O estudo incluiu cerca de 53 mil americanos considerados de alto risco para o desenvolvimento do câncer de pulmão, ou seja, com idade entre 55 e 74 anos e uma história de fumo de pelo menos 30 pacotes de cigarro por

ano atual ou nos 15 anos anteriores ao recrutamento. Os pacientes foram rastreados entre agosto de 2002 e abril de 2004 com monitoramento até dezembro de 2009 (NLST, 2013). Além disso, os estudos nacionais, com pouco tempo de seguimento, não têm ainda medidas de acurácia que pudessem ser empregadas no estudo desenvolvido.

Proporção de pacientes diagnosticados em cada estadio de câncer

A distribuição percentual dos pacientes por estadio do tumor, no momento do diagnóstico, foi obtida a partir da literatura. Para o cenário sem rastreamento, que tem seu diagnóstico por suspeita clínica, foram obtidos os dados do estudo brasileiro de Nicolau et al. (2021), que consistiu em uma coorte retrospectiva com base em registros hospitalares de 17.422 pacientes com câncer de pulmão entre os anos de 2000 e 2009 em instituições públicas e privadas localizadas, no estado de São Paulo (NICOLAU et al., 2021).

Para o cenário com rastreamento, os dados foram obtidos a partir do estudo americano NLST (NLST, 2013). Os estudos nacionais recentemente publicados (SVARTAMAN et al., 2022; HOCHHEGGER et al., 2022) mostram resultados semelhantes ao NLST. No entanto, não disponibilizam os parâmetros que foram necessários à alimentação do modelo e, portanto, optou-se por manter os dados do estudo americano.

O estadiamento do tumor se mantém o mesmo determinado no diagnóstico inicial e o paciente segue ao longo dos anos da doença, com as diferentes probabilidades de morte baseadas nos dados extraídos das curvas de mortalidade de Nicolau et al. (2021).

Mortalidade por câncer ou qualquer causa em fumantes

A mortalidade por câncer foi estimada de acordo com cada estadio ao diagnóstico, utilizando dados das curvas de Kaplan Meier, do estudo brasileiro de Nicolau et al. (2021). Os dados das curvas estimados por estádio do tumor foram extraídos utilizando o aplicativo WebPlotDigitizer©. Para ajuste das curvas foram testados modelos paramétricos convencionais e escolhido aquele que melhor se ajustou aos dados de acordo com o critério de Informação de Akaike (AIC) e inspeção visual.

O risco de morte por outras causas diferente do câncer de pulmão entre fumantes foi estimado em duas etapas. Primeiramente, a probabilidade de morte da população geral de acordo com dados obtidos a partir das tábuas de mortalidade do IBGE (IBGE, 2021) foi ajustada pela presença de tabagismo, aplicando-se o risco relativo obtido no estudo de

Thomson et al (2022). Este estudo avaliou uma coorte de 551.388 americanos entre os anos de 1997 e 2018, a fim de quantificar a associação entre o tabagismo e mortalidade. Em seguida, foi removida desta estimativa a proporção de mortes atribuíveis ao câncer de pulmão entre tabagistas, estimada no estudo brasileiro elaborado por Pinto et al. (2019).

Estimativa dos custos

Respeitando a perspectiva de análise para o presente modelo, que foi a do SUS como financiador das ações e serviços ofertados no sistema, foram considerados apenas os custos médicos diretos relativos aos procedimentos para o rastreamento e assistência médica ofertada ao paciente com câncer diagnosticado. Os custos relevantes para cada estratégia comparadas foram levantados na moeda brasileira (R\$) e em valores correntes de 2022.

Um microcusteio foi realizado com a participação de um especialista, convidado a confirmar os itens e a frequência de uso dos recursos médicos necessários ao diagnóstico, estadiamento e tratamento dos diferentes estadios dos casos de câncer.

O custo unitário de cada item foi obtido a partir do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP) (BRASIL, 2023).

Todos os parâmetros e custos do modelo estão discriminados na Tabela 1 e detalhado na Tabela 2, disposta como material suplementar.

Tabela 1 – Parâmetros clínicos e custos empregados no modelo

Descrição do parâmetro	Valor Caso Base	Valores Análise de Sensibilidade (limite inferior e superior)		Função de distribuição (* utilizados na AS)	Varição AS (%/IC)	Referência
Incidência de câncer de pulmão na população de risco	0,021	0,0168	0,0252	Beta*	IC	INCA, 2022 e O'Keeffe et al., 2018
Sensibilidade do rastreamento com TCBD para detecção de câncer	0,9380	0,9060	0,9630	Beta*	IC	NLST, 2013
Especificidade do rastreamento TCBD para detecção de câncer	0,7340	0,7280	0,7390	Beta*	IC	NLST, 2013
Proporção de pacientes diagnosticados em estadio I/II com rastreamento	0,7020	0,6318	0,7722	Beta	-10%/+10%	NLST, 2011.
Proporção de pacientes diagnosticados em estadio I/II sem rastreamento	0,1386	0,1247	0,1524	Beta	-10%/+10%	Nicolau et al., 2021
Proporção de pacientes diagnosticados em estadio III com rastreamento	0,1700	0,1530	0,1870	Beta	-10%/+10%	NLST, 2011.
Proporção de pacientes diagnosticados em estadio III sem rastreamento	0,3201	0,2881	0,3521	Beta	-10%/+10%	Nicolau et al., 2021
Proporção de pacientes diagnosticados em estadio IV com rastreamento	0,1280	0,1152	0,1408	Beta	-10%/+10%	NLST, 2011.
Proporção de pacientes diagnosticados em estadio IV sem rastreamento	0,5414	0,4872	0,5955	Beta	-10%/+10%	Nicolau et al., 2021
Risco relativo de morte por qualquer causa entre tabagistas	2,8000	2,7300	2,8800	Lognormal	IC	Thompson et al., 2022
Proporção de mortes por câncer de pulmão entre fumantes	0,1520	0,1216	0,1824	Beta	-10%/+10%	Pinto et al., 2019
Custo da TCBD	136,41			Gama	-	SIGTAP (02.06.02.003-1)
Custo do diagnóstico verdadeiro positivo	827,65			Gama*	-	Custeio do diagnóstico e tratamento
Custo do diagnóstico falso positivo	201,96			Gama*	-	Custeio do diagnóstico e tratamento
Custos do estadiamento	1.573,63			Gama*	-	Custeio do diagnóstico e tratamento
Custo do tratamento estadio I/II	18.485,67			Gama*	-	Custeio do diagnóstico e tratamento
Custo do tratamento estadio III	12.139,06			Gama*	-	Custeio do diagnóstico e tratamento
Custo do tratamento estadio IV	12.814,49			Gama*	-	Custeio do diagnóstico e tratamento
Custo do acompanhamento anual a partir do 2º ano	550,57			Gama*	-	Custeio do diagnóstico e tratamento
Probabilidade de transição -> "câncer estadio I/II" com rastreamento	0,0013	-	-	Beta	-	Calculado Árvore Decisão
Probabilidade de transição -> "câncer estádio III" com rastreamento	0,0003	-	-	Beta	-	Calculado Árvore Decisão
Probabilidade de transição -> "câncer estádio IV" com rastreamento	0,0002	-	-	Beta	-	Calculado Árvore Decisão
Probabilidade de transição -> "câncer estádio I/II" sem rastreamento	0,0002	-	-	Beta	-	Calculado Árvore Decisão
Probabilidade de transição -> "câncer estádio III" sem rastreamento	0,0006	-	-	Beta	-	Calculado Árvore Decisão
Probabilidade de transição -> "câncer estádio IV" sem rastreamento	0,0011	-	-	Beta	-	Calculado Árvore Decisão
Probabilidade de TCBD falso positivo	0,2654	-	-	Beta	-	Calculado Árvore Decisão
Probabilidade de TCBD falso negativo	0,0001			Beta		Calculado Árvore Decisão
Taxa de desconto	0,0500	0	0,1000	nenhuma	100%	BRASIL, 2014a

Fonte: Elaborado pela autora * Considerado intervalo de confiança de 95% quando disponível. Nos demais casos foi aplicado um percentual de variação aleatório de 10% para a análise de sensibilidade.

Pressupostos do modelo

No presente modelo, alguns pressupostos foram assumidos de forma a viabilizar sua elaboração, face aos dados disponíveis, e de forma a evitar uma complexidade que poderia aumentar ainda mais os níveis de incerteza do modelo. A seguir, estão apresentados os pressupostos assumidos para esse modelo econômico:

1. População – todos os pacientes com resultado de TCBD positivo, com imagem suspeita, seguiram para diagnóstico e estadiamento, sem considerar diferentes características nodulares (tamanho, aparência). E todos os pacientes apresentavam condição clínica para proceder aos exames, não sendo considerada a possibilidade de recusa/não atendimento aos exames solicitados.
2. Resultados de TCBD falso negativos - inseridos em cada estado clínico, mas com a mesma probabilidade de uma detecção sem rastreamento, para simular a mesma chance de quem não é rastreado.
3. Progressão do câncer - não foi modelada, sendo considerada a sobrevida global para cada estadio do câncer a partir do diagnóstico. Dessa forma, foram computados para o tratamento apenas os custos estimados com o microcusteio e que foram atribuídos durante toda a sobrevida do paciente, a partir do estadiamento do câncer no diagnóstico. Estes custos foram contabilizados logo no primeiro ano de diagnóstico, apesar de, na realidade, aqueles referentes à recidivas incorrerem após determinado tempo do diagnóstico.
4. Mortalidade por câncer de pulmão não diagnosticado – ocorrência rara e, portanto, não considerada.
5. Incidência e mortalidade do câncer de pulmão entre homens e mulheres não foram incluídas de forma diferenciada.
6. As mesmas curvas de sobrevida por estadio do câncer foram utilizadas para ambas as estratégias, e não foram realizados ajustes para mitigar os vieses relativos ao “tempo de espera” (*lead time bias*) ou “duração” (*length bias*).
7. Sabe-se que a conduta terapêutica para diagnóstico confirmatório do câncer pode variar em termos de número e complexidade dos exames necessários, o que, necessariamente, refletirá nos custos associados. No entanto, neste estudo, foi assumido que todos os pacientes seriam submetidos ao mesmo conjunto de exames diagnósticos e esta variabilidade foi explorada na análise de sensibilidade.

8. Demais custos associados ao rastreamento não foram considerados, como por exemplo, os de implementação da estratégia como política pública, como exemplo, o acesso ao equipamento de imagem (TCBD) em áreas mais distantes do país, campanhas publicitárias para recrutamento de pacientes, previsão de aumento da demanda dos outros exames (biópsias, laboratórios, etc).

9. Não foram modeladas possíveis complicações relacionadas ao rastreamento e ao processo diagnóstico como, por exemplo, aumento da exposição à radiação ou complicações resultantes de procedimentos como a biópsia ou cirurgia.

Desconto

De acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014a), os custos e desfechos foram descontados, em 5% ao ano conforme recomendação, uma vez que o horizonte temporal foi superior a um ano.

Análises de sensibilidade

Análise de sensibilidade determinística foi conduzida para avaliar a robustez do modelo construído frente aos parâmetros utilizados. Todos os parâmetros do modelo foram variados independentemente de acordo com os limites inferior e superior estabelecidos e os resultados apresentados sob a forma de um diagrama de Tornado.

Na análise de sensibilidade probabilística, os parâmetros foram variados de acordo com as distribuições de probabilidade assumidas (distribuição Beta para probabilidades, Lognormal para risco relativo e Gamma para custos) conforme apresentados na tabela 1. Foram realizadas 1.000 simulações de Monte Carlo e os resultados foram apresentados em um plano de custo-efetividade e curva de aceitabilidade.

RESULTADOS

A análise da eficiência comparativa entre as alternativas (anual e bianual) propostas para o diagnóstico precoce de câncer de pulmão da estratégia de rastreamento com TCBD e a conduta clínica sem rastreio, mostrou em ambas um aumento pequeno na efetividade, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da estratégia de rastreamento com TCBD para a detecção precoce de câncer de pulmão estimada em R\$ 97.583,52 por cada ano de vida ganho no rastreio anual e de R\$ 56.642,20 por ano de vida ganho, com o rastreio a cada dois anos.

O rastreio resulta em maior número de vidas ganhos e em maiores custos comparados ao não rastreio, mas o aumento mais expressivo foi maior nos custos associados do que nos benefícios em saúde, resultando em valor de RCEI menor para o procedimento realizado em base anual. Os custos e efetividades das estratégias estão descontados em 5% e apresentados nas Tabelas 2 e 3 a seguir.

Tabela 2 – Resultados da análise de custo-efetividade do rastreamento anual para câncer de pulmão com TCBD em comparação ao não rastreio. Valores em reais (R\$) ano 2022, descontados em 5%.

Cenário	Custos (R\$/paciente)	AVG/pacient e	Ano de vida incremental	Custo incremental (R\$)	RCEI (R\$/ano de vida ganho)
Sem rastreamento	R\$ 375,24	12,6568	—	—	—
Rastreamento anual	R\$ 2.474,05	12,6783	0,0215	R\$ 2.098,81	R\$ 97.583,52

Legenda: AVG - ano de vida ganho; RCEI - Razão de custo-efetividade incremental; TCBD – Tomografia computadorizada de baixa dose

Fonte: Elaborado pela autora, 2023.

Tabela 3 – Resultados da análise de custo-efetividade do rastreamento bianual para câncer de pulmão com TCBD em comparação ao não rastreio. Valores em reais (R\$) ano 2022, descontados de 5%

Cenário	Custos	AVG	Ano de vida incremental	Custo incremental (R\$)	RCEI (R\$/ano de vida ganho)
Sem rastreamento	R\$ 375,24	12,6568	—	—	—
Rastreamento bianual	R\$ 1.462,10	12,6765	0,0198	R\$ 1.120,02	R\$ 56.642,20

Legenda: AVG - ano de vida ganho; RCEI - Razão de custo-efetividade incremental; TCBD – Tomografia computadorizada de baixa dose

Fonte: Elaborado pela autora, 2023

A verificação da robustez dos resultados obtidos em uma avaliação econômica, com análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas, é mandatória para identificar o impacto se o grau de incerteza gerado pelos parâmetros não foi importante. A seguir, estão dispostos os resultados obtidos com as análises de sensibilidade realizadas para as estratégias de rastreamento anual e bianual.

Análise de incertezas do rastreamento anual do câncer de pulmão com a TCBD

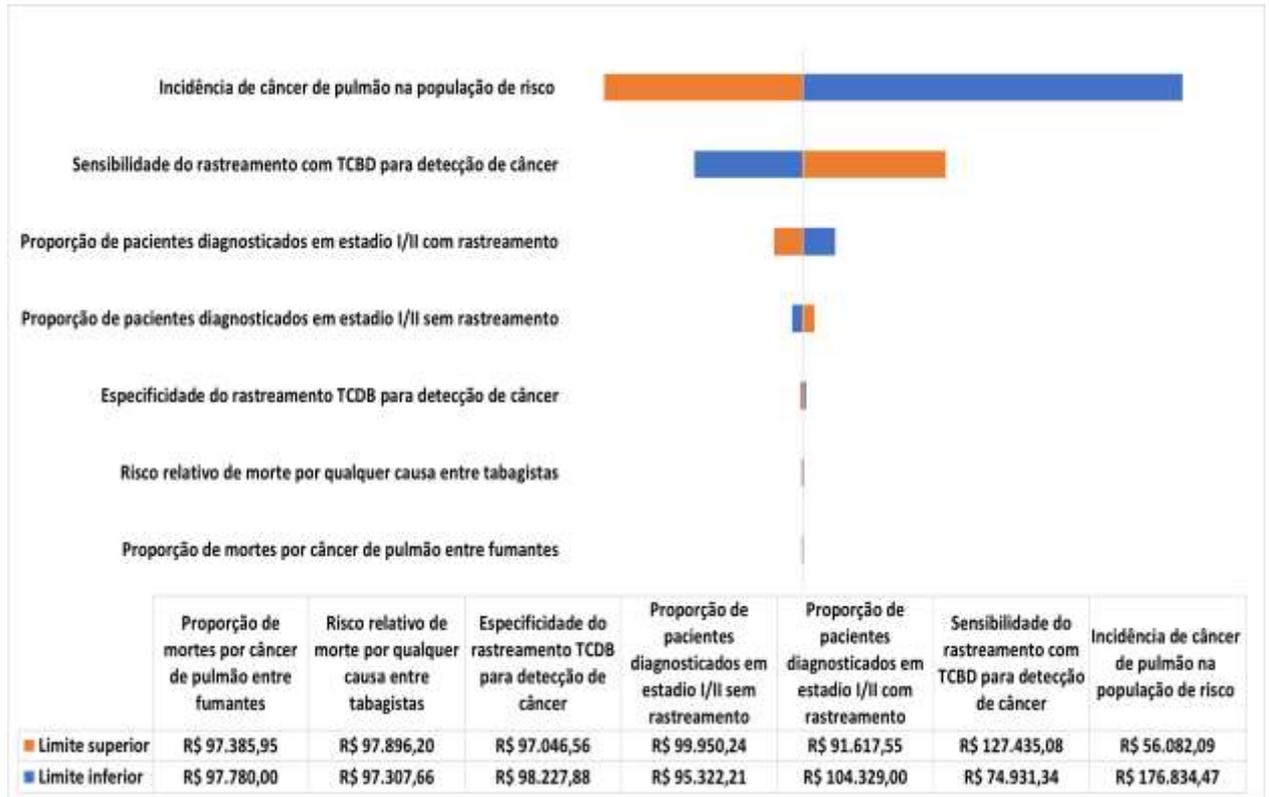
Uma análise de sensibilidade determinística univariada foi elaborada com um Diagrama de Tornado, que demonstra a importância relativa dos parâmetros, ressaltando aqueles que mais contribuem para a variabilidade do resultado, o que permite um olhar atento para os elementos de maior impacto (Figura 3).

Três parâmetros mostram maior efeito sobre a RCEI relacionado ao rastreamento do câncer pulmonar realizado em base anual. A incidência do câncer de pulmão na população de risco (0,012%-0,036%), seguido pela sensibilidade do rastreamento com a TCBD (90,6%-96,3%), e pela proporção de pacientes diagnosticados em estadios precoces (I e II) com rastreamento (63,2%-77,2%), são os parâmetros mais sensíveis do modelo.

Considerando o impacto destas variações, o modelo se apresentou menos robusto que o rastreio bianual, frente a uma amplitude da RCEI de R\$ 56.082,09 a R\$ 176.834,47/AVG.

A redução da incidência de câncer de pulmão na população de risco aumenta os gastos com o rastreamento, produzindo pouco benefício, com aumento de resultados falso positivos e, assim, a RCEI praticamente dobraria de valor ultrapassando bastante o limiar de custo-efetividade. O aumento da sensibilidade do rastreio e a redução nos diagnósticos com o rastreamento em estadios precoces incrementam os valores em até R\$ 30.000,00 na RCEI. O único parâmetro que, se alterado, ainda manteria RCEI sem ultrapassar o limiar de custo-efetividade seriam os diagnósticos em estadios precoces.

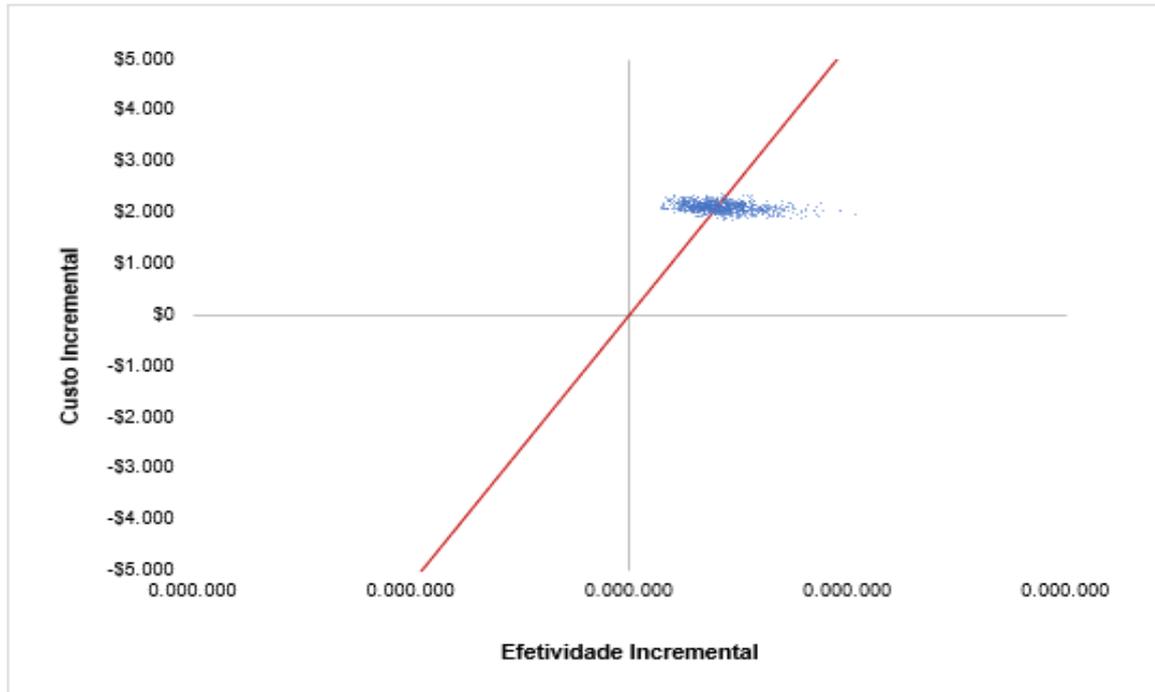
Figura 3 – Diagrama de Tornado referente à análise de sensibilidade determinística da estratégia de rastreamento anual do câncer de pulmão com a TCBD



Fonte: Elaborado pela autora, 2022.

Com vistas a examinar as incertezas relacionadas aos parâmetros do modelo e como estes influenciam os desfechos de interesse (custos, desfechos em saúde- neste caso, anos de vida - e RCEI), foram realizadas análises de sensibilidade probabilísticas, a partir de 1.000 simulações de Monte Carlo, com os dados e distribuições assumidos no modelo. Os resultados apontam para uma RCEI mediana de R\$ 103.116,85/AVG (IC95% de R\$ 56.092,24 a R\$ 212.845,19). Todos os pontos encontram-se dispostos no quadrante de maior custo e maior efetividade. Em apenas 55,7% dos cenários simulados, os resultados se mantiveram abaixo do limiar de custo-efetividade de R\$ 105.000,00, mostrando a remota probabilidade da medida de detecção precoce de câncer de pulmão, realizada a cada ano, ser custo-efetiva (Figura 4).

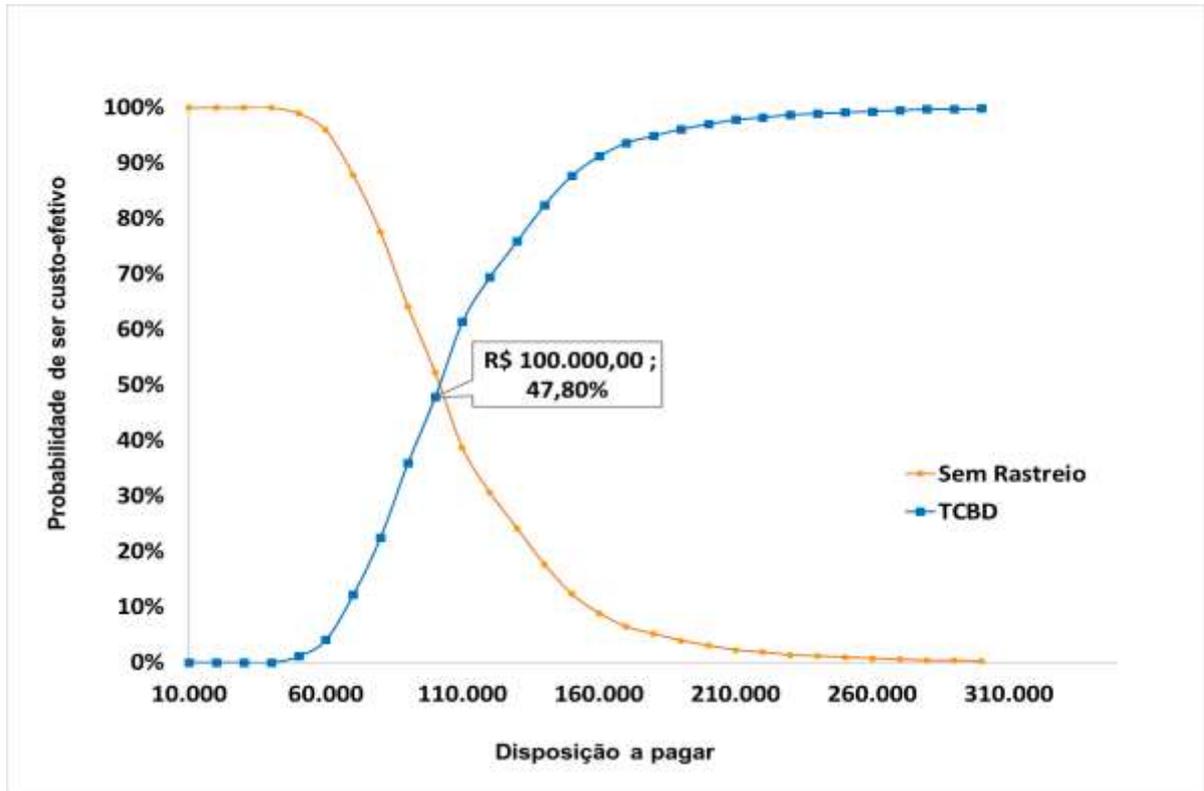
Figura 4 – Análise de sensibilidade probabilística (1000 simulações de Monte Carlo) da estratégia de rastreamento anual do câncer de pulmão com a TCBD



Fonte: Elaborado pela autora, 2022

Foi construída uma curva de aceitabilidade para avaliar os resultados das estratégias em comparação utilizadas nesse modelo, para observar os diferentes valores de limiares de disposição a pagar gerados a partir de 1000 simulações realizadas na análise de sensibilidade probabilística e verificar qual a probabilidade de cada estratégia ser custo-efetiva, com base nos diferentes possíveis limiares de disposição a pagar (Figura 5). Pode ser observado que a preferência pelo não rastreamento ocorre em quase 48% das simulações e a estratégia anual somente se torna uma opção a partir da inflexão da curva próximo ao valor de R\$ 100.000,00, o que significa que passaria a ser mais custo-efetiva a partir de limiares acima desse valor, que está bem próximo do limiar estabelecido no Brasil.

Figura 5 – Curva de aceitabilidade da alternativa de rastreo anual com TCBD *versus* não rastreo do câncer de pulmão



Fonte: Elaborado pela autora, 2022

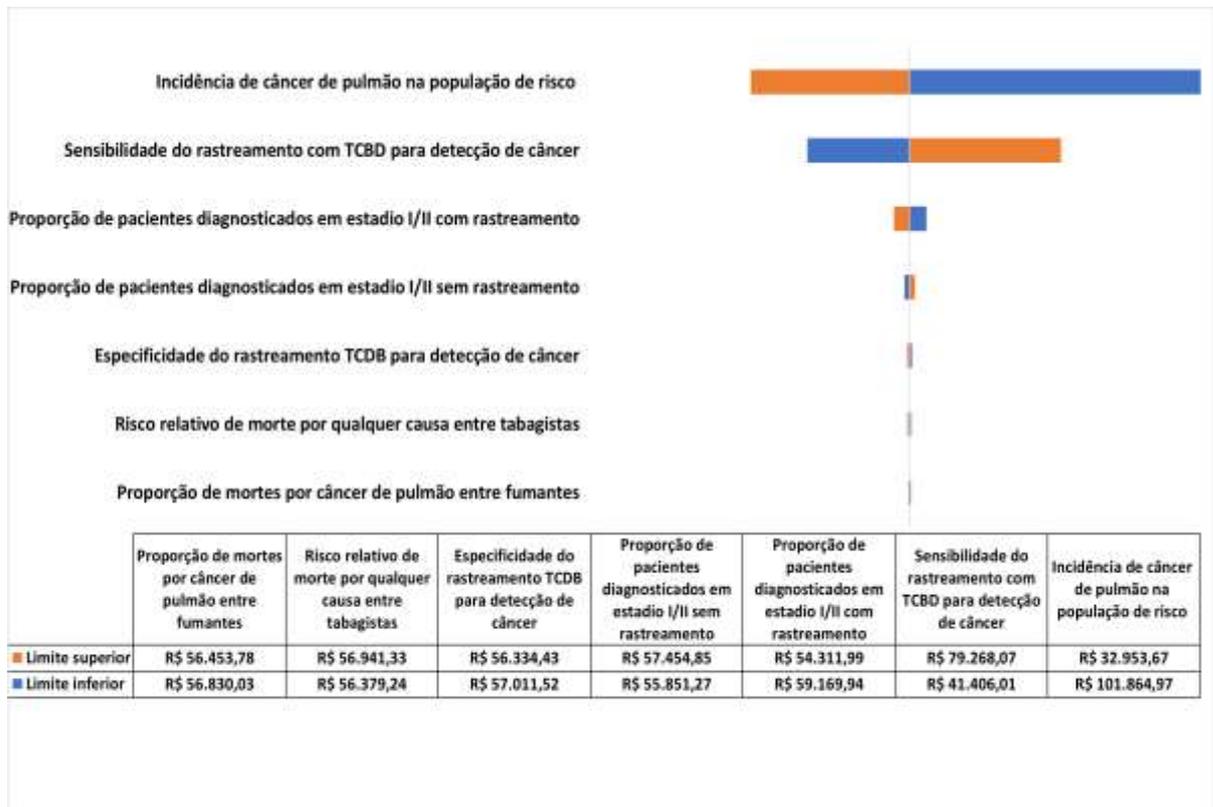
Análise das incertezas do rastreamento bianual do câncer de pulmão com a TCBD

Os parâmetros que aparecem nos resultados da análise de sensibilidade determinística, pelo Diagrama de Tornado (Figura 6), com maior impacto sobre a RCEI foram os mesmos do rastreo anual (incidência de câncer de pulmão na população de risco, sensibilidade do rastreamento com TCBD para a detecção do câncer e a proporção de pacientes diagnosticados em estadio precoce), e implicando em amplitude da RCEI de R\$ 32.953,67 a R\$ 101.864,97/AVG.

A redução na incidência de câncer de pulmão na população de risco quase duplicaria o valor da RCEI, para cerca de R\$ 100.000,00, o que ainda se encontra dentro do limiar de custo-efetividade definido para o país considerando o ano de 2022. O aumento da sensibilidade do rastreamento para detecção de câncer e a redução da proporção de diagnósticos em estadio I/II com o rastreamento mostram um incremento em torno de R\$

40.000,00 na RCEI, sem impacto nos resultados finais em termos do limiar de custo-efetividade (Figura 6).

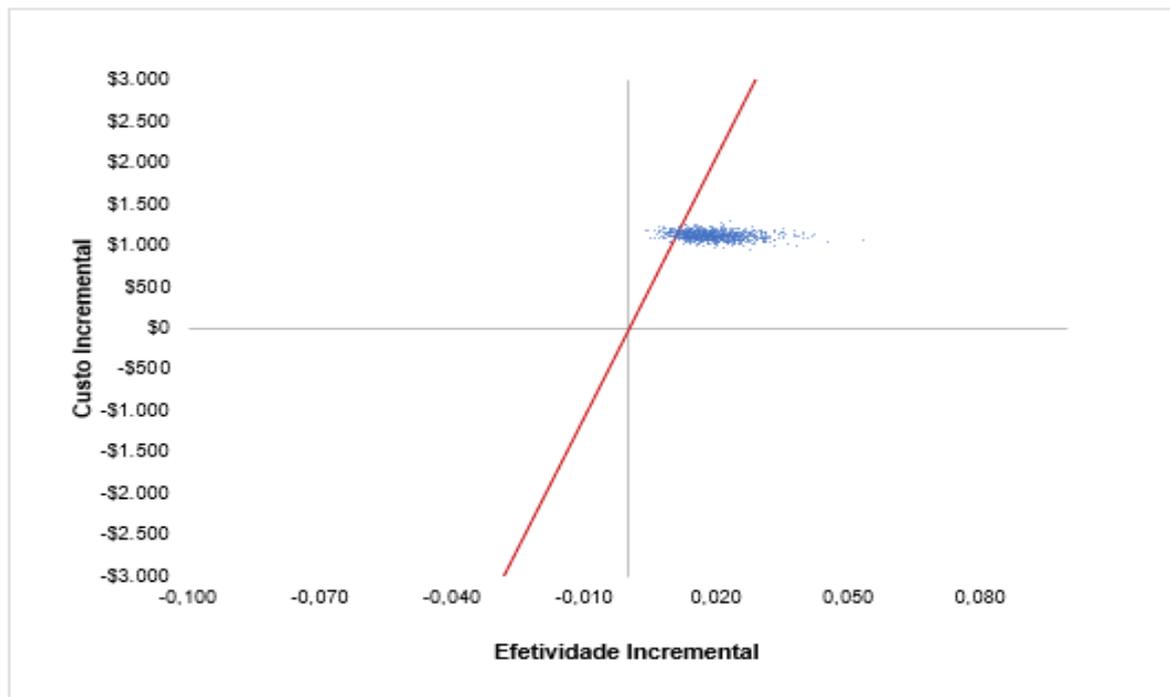
Figura 6 – Diagrama de Tornado referente à análise de sensibilidade determinística da estratégia de rastreamento bianual do câncer de pulmão com a TCBD



Fonte: Elaborado pela autora, 2022.

Já na análise de sensibilidade probabilística da estratégia bianual, os resultados apontaram para uma RCEI mediana de R\$ 59.808,14/AVG (IC95% de R\$ 32.226,81 a R\$ 119.198,52). Todos os pontos encontram-se dispostos no quadrante de maior custo e maior efetividade, com 94,2% dos resultados nos cenários simulados abaixo do limiar de custo-efetividade de R\$ 105.000,00, mostrando a probabilidade de a medida de detecção precoce de câncer de pulmão ser custo-efetiva (Figura 7).

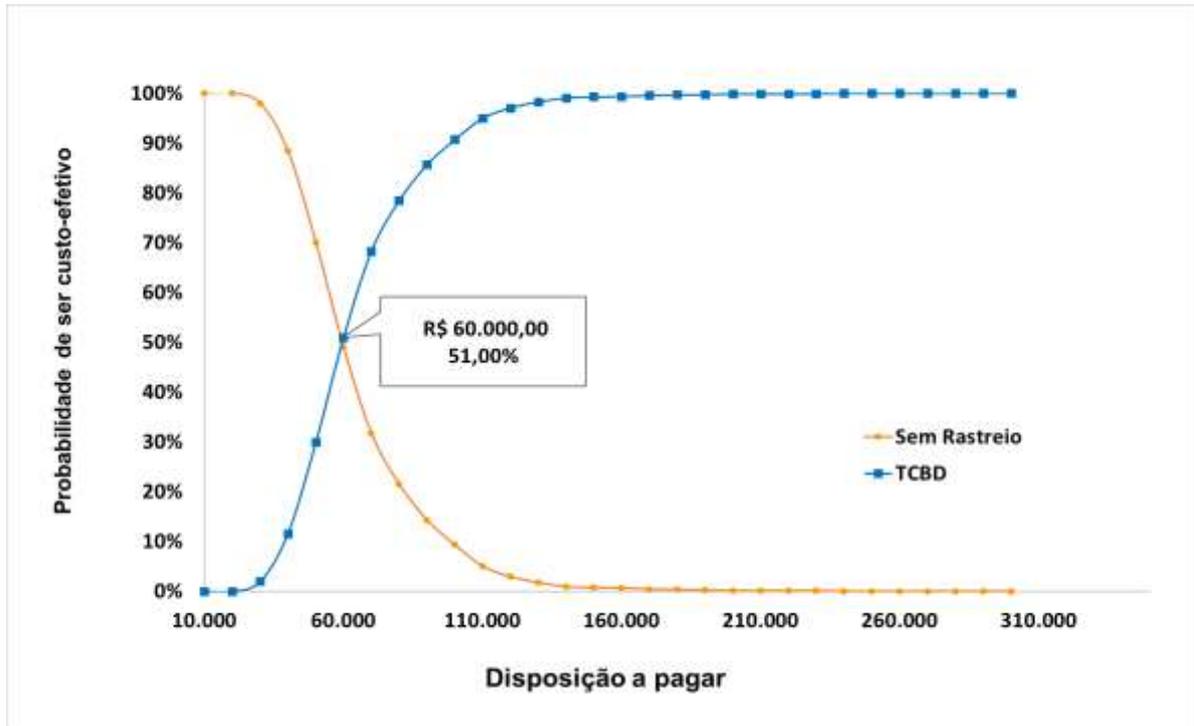
Figura 7 – Análise de sensibilidade probabilística (1.000 simulações) da estratégia de rastreamento bianual do câncer de pulmão com a TCBD



Fonte: Elaborado pela autora, 2022

A curva de aceitabilidade da custo-efetividade (Figura 8) da estratégia bianual aponta para uma preferência pelo não rastreamento em 50% das simulações, sendo aceita a nova intervenção a partir de R\$ 60.000,00, bem abaixo do limiar de R\$ 105.000,00.

Figura 8 – Curva de aceitabilidade da alternativa de rastreamento bianual com TCBD *versus* não rastreamento do câncer de pulmão



Fonte: Elaborado pela autora, 2022

DISCUSSÃO

O estudo de custo-efetividade aqui apresentado pode ser a primeira avaliação econômica elaborada em âmbito nacional até o momento, sobre o uso da tomografia computadorizada de baixa dose (TCBD) como estratégia de rastreamento para detecção precoce do câncer de pulmão em população de risco sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) como órgão financiador.

Sabe-se que, para os brasileiros com câncer de pulmão, a melhora na sobrevida em cinco anos pode aumentar de 18% para 56%, se um tumor de pulmão for diagnosticado em estádios iniciais (INCA, 2022). A realidade do país mostra uma detecção de 86% dos casos em estadio avançado (EIII/IV) de câncer de pulmão, com apenas 10% em estadio inicial (*in situ* e estadio I), impactando diretamente na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes e nos custos para os sistemas de saúde (INCA, 2020).

O uso de TCBD como estratégia de detecção precoce desse câncer, em população de alto risco para aquisição da doença, pode modificar esse panorama de detecção tardia, tal

como evidenciado em diversos estudos internacionais (INFANTE et al., 2015; NLST, 2013; PASTORINO et al., 2019; KONING et al., 2020; WILLIE et al., 2016). Entretanto, esse uso se associa a custos expressivos e é importante identificar se os potenciais benefícios justificam esse uso dos recursos frente a manutenção da situação corrente atual no Brasil, que é a de ausência de rastreamento para o câncer de pulmão, cujo diagnóstico acontece de forma fortuita ou apenas após o surgimento de sintomas.

Por não ser recomendado no país, seja como estratégia pública ou privada, há uma limitada geração de dados específicos que pudessem ser utilizados no modelo, de forma que a simulação fosse o mais próximo da realidade brasileira. Com isso, o modelo foi estimado considerando especialmente como benefício, a sobrevida do indivíduo com diagnóstico de câncer de pulmão em estágio inicial, medido em anos de vida ganhos.

Dessa forma, o estudo buscou representar como se comportaria o rastreamento com TCBD para a detecção precoce de câncer de pulmão, com base em uma coorte hipotética de 100.000 indivíduos assintomáticos e tabagistas, simulando o caminho desde a estratégia até o tratamento do caso diagnosticado. Para tal, foi estimada a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do rastreio em intervalo anual, a um valor de R\$ R\$ 97.583,52 por ano de vida ganho, e a cada dois anos, representando uma RCEI menor, de R\$ 56.642,20 por cada ano de vida ganho.

Para os tomadores de decisão, não basta apresentar uma razão de custo-efetividade incremental em termos do custo por uma unidade de desfecho em saúde. Há que se colocar esse resultado frente a um valor referencial pré-estabelecido e determinar se este é considerado muito alto ou aceitável (DRUMMOND et al., 2015). Esse valor será expresso como um limiar de disposição a pagar por uma dada unidade extra de efeito como ano de vida ganho.

Considerando os limiares de custo-efetividade recentemente definidos no país (BRASIL, 2022), a incorporação do rastreio em base anual não seria custo-efetiva, nem mesmo levando em conta o limite superior de R\$ 105.000,00 estabelecido para condições graves, onde valores mais elevados seriam aceitáveis. Já a RCEI estimada para o rastreamento bianual cairia dentro da faixa estabelecida de R\$ 35.000,00 a R\$ 105.000,00 (1 a 3 vezes o valor de referência por “anos de vida ganhos” definido para doenças graves).

No modelo, as variáveis na análise de sensibilidade determinística que se mostraram com maior impacto em ambas as propostas de rastreamento (anual e bianual) foram a incidência de câncer de pulmão na população de risco, a sensibilidade do rastreio e a proporção de diagnósticos de câncer em estadios precoces (I/II) com o rastreamento. Os

resultados demonstram que se a sensibilidade do rastreio com a TCBD se altera, consequentemente haverá uma alta testagem positiva de indivíduos, com seus respectivos gastos desde o diagnóstico até o tratamento, mas também com os casos falso-positivos, que levam a mais gastos com procedimentos desnecessários. O custo do exame de TCBD não se mostrou um parâmetro relevante em nenhuma das análises de sensibilidade determinísticas, possivelmente em função de seu custo baixo e, ademais, fixo, dado a utilização da tabela SIGTAP, utilizada para pagamento de procedimentos do SUS, como fonte de valoração do teste.

Corroborando com esses resultados do estudo, temos os dados publicados por Raymakers et al. (2016) que, ao sumarizar avaliações econômicas, identificou que os modelos se mostraram particularmente sensíveis à incidência do câncer de pulmão, ao custo do teste de triagem TCBD e à proporção de câncer de pulmão detectado como doença localizada.

No presente estudo, ao se observar a razão de custo efetividade incremental (RCEI) para cada uma das análises propostas, seja rastreio anual ou bianual, os resultados mostram que as duas são mais custosas e agregam ao cenário de referência, um ganho muito pequeno em efetividade, bastante semelhante nos dois. No entanto, como esperado, a estratégia bianual se mostrou menos custosa e, nesse caso, mais compatível com o limiar de custo-efetividade nacional.

Diversos estudos avaliaram mais de uma opção de intervalos de rastreio e, corroborando com os resultados aqui apostos, obtiveram estimativas mais custo-efetivas para o rastreamento bianual em relação ao anual (GOFFIN et al., 2016; TOUMAZIS et al., 2019; SNOWSILL et al., 2018). Tomonaga et al. (2018) obtiveram resultados considerados eficientes nas estratégias com intervalos de um, dois e três anos, apesar do rastreio anual ser o que obteve o maior número de falsos positivos, de biópsias e consequentemente sobrediagnósticos.

As opções terapêuticas consideradas na análise econômica se basearam na diretriz clínica nacional disponível, no entanto já publicada há quase dez anos e sem atualização recente. Foi complementada pela consulta a um especialista, que auxiliou na necessária padronização mínima da terapêutica recomendada entre os diferentes estados de saúde utilizados no modelo. É sabido que a oncologia é uma área com grande inovação e constante atualizações, o que tem se refletido em um leque de opções terapêuticas (BRASIL, 2014).

Para atender a uma simulação básica da realidade optou-se por definir um esquema básico de tratamento, sabendo de sua possível subestimação de custos. Entretanto, os custos inseridos no modelo, para atender à perspectiva do sistema de saúde público, são oriundos do

banco de procedimentos do Ministério da Saúde (SIGTAP), que não possuem grandes oscilações de preços.

Embora avaliações econômicas realizadas em outros países sinalizem que a incorporação do rastreamento do câncer pulmonar é usualmente custo-efetivo e represente um bom uso dos recursos (GOFFIN et al., 2017; HINDE et al., 2018; DIAZ et al., 2021; KIM et al., 2022), esses resultados não são consensuais, como pode ser evidenciado em revisões sistemáticas de estudos econômicos já publicadas (PUGGINA et al., 2016; RAYMAKERS et al., 2016; SNOWSILL et al., 2018; PETERS et al., 2022; GROVER et al., 2022; FABBRO et al., 2022).

Ademais, mesmo que o fossem, resultados de estudos econômicos não podem ser transpostos ou generalizáveis para realidades nacionais diversas daquelas onde foram realizados, em decorrência de diferenças nas estruturas de custos de cada sistema de saúde e nas práticas clínicas diagnósticas e terapêuticas, entre outros (SCULPHER et al., 2004). Apenas alguns estudos incluíram custos de rastreio mais amplos do que apenas a tomografia de baixa dose, tais como custos de convidar e garantir a presença da população alvo no rastreio e aqueles relacionados ao armazenamento e proteção de dados pessoais.

No Brasil, como o rastreamento não é uma estratégia recomendada na prática clínica, ainda são incipientes quaisquer dados nacionais sobre o tema. Uma preocupação primordial com a estratégia de rastreio com TCBD voltada para a realidade brasileira foi a prevalência de doença granulomatosa, que inclusive vem sendo avaliada em estudos nacionais (BRELT 1 e 2) (HOCHEGGER et al., 2020; SANTOS et al., 2016; NOSCHANG et al., 2021), que concluíram com resultados semelhantes aos de outras populações em termos de casos de câncer diagnosticados precocemente.

No modelo aqui proposto, não foi possível utilizar a diferenciação para tamanho de nódulos e seu manejo com etapas diferentes de acompanhamento. São diversos os protocolos com recomendações existentes sobre qual tamanho, escore de risco e aspecto a ser considerado no primeiro momento do rastreio (NCCN, 2022; CANCER AUSTRALIA, 2020; PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE et al. 2021), o que dificulta a uniformização de informações. Alguns estudos mostraram que o manejo do nódulo por tamanho, volume e morfologia (LungsRad) obteve redução em resultados falso-positivos (FIELD et al., 2016; KONING et al., 2020).

A taxa de exames de TCBD positivos nesses estudos, contudo, se mostrou mais elevada que em estudos internacionais, chegando a 39,1% no BRELT 1, que usou como ponto de corte um tamanho de nódulo acima de 4 milímetros, semelhante ao protocolo do NLST

(24,2%). No estudo de Noschang et al, BREL 2 e Svartmann, as taxas foram de 27,9%, 6,3% e 14% respectivamente, possivelmente relacionadas a abordagem de análise de nódulos baseada no sistema Lung-Rads. Importante salientar que esses resultados representam os indivíduos que precisam ser investigados com vista a separar os pacientes com a doença dos falso-positivos (HOCHHEGGER et al., 2022; SVARTMAN et al., 2022; NOSCHANG et al., 2021; SANTOS et al., 2016).

Uma questão também considerada importante, e que foi avaliada por alguns estudos, se refere a inserção de uma campanha para cessação do tabagismo associada ao rastreamento. Os resultados mostraram potencial do programa para redução das taxas de tabagismo quando associada a estratégia (VILLANTI et al., 2013; PYENSON et al., 2014). McMahon et al. (2011) relatou que a inclusão de um programa de cessação do tabagismo no valor de US\$ 352 por pessoa aumentou as taxas de cessação do tabagismo.

Outro ponto importante a ser mencionado é a população de alto risco a ser examinada no rastreio, que tem sido grandemente analisada em subgrupos para verificar aquele que mais se beneficiaria da estratégia (DU et al., 2018; DIAZ et al, 2021). Quanto mais precisa for a definição de alto risco, maior será a probabilidade pré-teste e maior será a proporção de diagnóstico de câncer do pulmão, melhorando assim a relação custo-efetividade do processo de rastreamento (CRESSMAN et al, 2017). Algumas análises apontam maior custo-efetividade para subgrupos como homens de 55 a 80 anos e mulheres entre 50 e 80 anos como cenários ótimos (DU et al., 2018). Outro estudo analisou a idade como ponto de corte a partir de 40 anos e mostrou redução da mortalidade por câncer de pulmão quanto mais cedo iniciar o rastreamento (SUN et al., 2021).

Análises estratificadas por população não foram objeto do presente estudo, que se propôs a uma análise exploratória inicial tomando por base uma coorte hipotética de adultos assintomáticos de 50 a 80 anos, cujo risco de desenvolver câncer de pulmão foi definido em função de tabagismo presente ou com interrupção a 15 anos ou menos de mais de 20 maços de cigarros/ano Não se examinou separadamente o sexo, faixa de idade ou outros aspectos, que poderiam definir melhor as populações que mais se beneficiariam e poderiam assim mudar as RCEI encontradas.

Outros questionamentos importantes pairam sobre a implementação desse programa, principalmente se focarmos na realidade de um país de tamanho continental como o Brasil. A capacidade instalada e acessível ao sistema público e o formato organizacional do sistema de saúde não permite o acesso fácil aos equipamentos de tomografia computadorizada em todas as regiões. Como atender ao aumento da demanda de um equipamento de imagem de grande

porte, e como chegar com ele em áreas remotas, certamente é um ponto que precisa ser levado em consideração. Mas não apenas isso, porque o rastreamento exige todo um conjunto de procedimentos para confirmar o diagnóstico de câncer e, em se confirmando, tratar de forma oportuna os casos, cujos gargalos de acesso também existem. E que podem ser aumentados exponencialmente considerando o perfil epidemiológico e a prevalência de doenças granulomatosas, sobretudo tuberculose, no país.

Algumas propostas de melhoria a esse acesso já estão sendo colocadas em prática e merecem ser apontadas. Um programa inovador de prevenção e rastreamento do câncer de pulmão integrado a cessação do tabagismo foi implementado no período entre maio de 2019 e dezembro de 2020, em uma cidade do estado de São Paulo usando uma unidade móvel de tomografia computadorizada que opera no modelo nacional de saúde pública baseado na comunidade. Os autores relatam resultados preliminares promissores e salientam que essa inovação abre novas perspectivas para melhorar a prospecção de risco pré-teste e pesquisas com tecnologias inovadoras (CHIARANTANO et al., 2022).

Ressalta-se que não foram incluídas as possíveis complicações associadas aos diferentes procedimentos necessários ao diagnóstico do câncer de pulmão, incluídos os casos identificados inicialmente como falso-positivos. Apesar de não considerados neste estudo, os diferentes procedimentos necessários ao diagnóstico do câncer de pulmão são passíveis de gerar complicações e impactos na qualidade de vida dos pacientes. Essas ocorrências podem ser ainda mais significativas em situações epidemiológicas de elevada incidência de doenças granulomatosas, como a tuberculose e as micoses pulmonares, bastante frequentes no cenário nacional. Ainda que a presença de doença granulomatosa não influencie na taxa de detecção do câncer, o aumento dos casos falso-positivos pode influir, sobretudo, nos custos associados ao rastreamento. Por consequência, as estimativas de das RCEI podem estar subestimadas, tornando possível que mesmo o rastreamento bianual deixasse de ser custo-efetivo considerando o limiar de custo-efetividade estabelecido para 2022.

A escassez de estudos relacionados a utilidades do câncer pulmonar no Brasil e aos efeitos dos procedimentos diagnósticos e terapêuticos levou a não realização de um estudo de custo-utilidade, reforçando a necessidade futura tanto do desenvolvimento desse tipo de análise bem como da geração de medidas de utilidades com base nacional.

A qualidade de vida não foi utilizada como medida de efetividade, mas diferenças podem ocorrer entre o rastreamento anual e bianual, com a maior frequência dos exames e os efeitos relacionados ao acompanhamento gerando impacto na qualidade de vida da população rastreada. No entanto, publicação com dados do estudo NELSON descreve que o rastreamento por

TCBD gera um impacto pequeno na qualidade de vida a curto prazo, chegando a ser insignificante a longo prazo (VAN DEN BERGH et al., 2011). Estudo mais recente desenvolvido no Canadá, investigando o impacto do rastreo com a TCBD nos níveis de ansiedade e na qualidade de vida dos participantes no *Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer Study* (2008–2010), também mostrou resultados similares, de ausência de grande impacto geral na qualidade de vida, embora uma minoria de participantes tenha demonstrado níveis aumentados de ansiedade clinicamente significativos (TAGHIZADEH et al, 2019).

A análise assumiu uma adesão de 100% por parte da população do caso base, que pode ser pouco realística, e não foram modelados achados incidentais ou outras complicações, como eventos adversos em consequência dos procedimentos diagnósticos aos quais se submetem os indivíduos rastreados. Considera-se que a não inclusão de complicações pode ser responsável por impactos na redução da efetividade e subestimação dos custos associados.

CONCLUSÃO

Apesar de diferentes estudos de avaliação econômica sobre o uso da tecnologia já terem sido publicados em diversos países, não foram identificados trabalhos semelhantes sobre o uso dessa tecnologia na população brasileira. Assim, o estudo realizado representou uma primeira tentativa, ainda exploratória, bastante simplificada e com diversas limitações, mas que pode contribuir para o debate sobre o rastreamento do câncer pulmonar com a TCBD em nosso meio.

O modelo econômico elaborado para avaliar a custo-efetividade do rastreamento de câncer de pulmão com uso de tomografia computadorizada de baixa dose comparada a condução clínica, sem rastreo da doença, mostrou resultados favoráveis com a adoção da estratégia realizada a cada dois anos em população de alto risco, sob a perspectiva do SUS.

A análise da relação de custo-efetividade de um programa de rastreamento fornece subsídios aos tomadores de decisão, e auxilia com uma visão global dos itens a serem aprimorados antes da implementação pelo sistema de saúde. Alguns pontos importantes e que precisam ser revistos, caso essa estratégia venha a ser considerada no futuro, seria uma melhor estratificação de risco da população, a definição das características dos nódulos e seu manejo durante as rodadas do rastreamento, e a associação com um programa de cessação do tabagismo. Igualmente relevante e primordial é examinar o acesso à TCBD e às demais

tecnologias necessárias à confirmação diagnóstica e ao tratamento da neoplasia pulmonar em nosso país.

Acredita-se que os dados estimados com a avaliação econômica, apesar de suas limitações, será um dos elementos a contribuir no processo decisório relativo à implementação de um programa de rastreamento para o câncer de pulmão na perspectiva do sistema de saúde brasileiro.

REFERÊNCIAS

Al Khayat, Eijnsink JFH, Postma MJ, van de Garde EMW, van Hulst M. Cost-effectiveness of screening smokers and ex-smokers for lung cancer in the Netherlands in different age groups. *Eur J Health Econ.* 2022 Sep;23(7):1221-1227. doi: 10.1007/s10198-021-01422-w

Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP); 2023. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabelaunificada/app/sec/inicio.jsp> .

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde. 2014, p.150 (BRASIL, 2014a)

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº.957, de 26 de setembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2014 (BRASIL, 2014b)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da CONITEC. Brasília: 2022, 108p.

Cancer Australia. Report on the Lung Cancer Screening Enquiry. Cancer Australia: Surry Hills, NSW; 2020.

Chiarantano RS, Vazquez FL, Franco A, Ferreira LC, Cristina da Costa M, Talarico T, et al. Implementation of an integrated lung cancer prevention and screening program using a mobile computed tomography (CT) unit in Brazil. *Cancer Control.* 2022 Jan-Dec; 29:10732748221121385. doi: 10.1177/10732748221121385

Cressman S, Peacock SJ, Tammemägi MC, Evans WK, Leighl NB, Goffin JR et al. The Cost-Effectiveness of High-Risk Lung Cancer Screening and Drivers of Program Efficiency. *J Thorac Oncol.* 2017 Aug;12(8):1210-1222. doi: 10.1016/j.jtho.2017.04.021 .

DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014 Jul-Aug;64(4):252-71. doi: 10.3322/caac.21235.

Diaz M, Garcia M, Vidal C, Santiago A, Gnutti G, Gómez D et al. Lung Cancer Prevention LUCAPREV research group Health and economic impact at a population level of both primary and secondary preventive lung cancer interventions: A model-based cost-effectiveness analysis. *Lung Cancer.* 2021: 153-162.

dos Santos RS, Franceschini JP, Chate RC, Ghefter MC, Kay F, Trajano AL, et al. Do current lung cancer screening guidelines apply for populations with high prevalence of granulomatous disease? Results from the first Brazilian Lung Cancer Screening Trial (BRELT1). *Ann Thorac Surg.* 2016 Feb;101(2):481-6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.07.013.

Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance JW, O'Brien, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* 4.ed. Oxford: Oxford University Press; 2015. 445 p.

Du Y, Sidorenkov G, Heuvelmans MA, Groen HJM, Vermeulen KM, Greuter MJW et al. Cost-effectiveness of lung cancer screening with low-dose computed tomography in heavy smokers: a microsimulation modelling study. *Eur J Cancer.* 2020 Aug; 135:121-129. doi: 10.1016/j.ejca.2020.05.004.

Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 May;20(5):497-530. doi: 10.6004/jnccn.2022.0025.

Fabbro M, Hahn K, Novaes O, Ó'Gráiligh M, O'Mahony JF. Cost-Effectiveness Analyses of Lung Cancer Screening Using Low-Dose Computed Tomography: A Systematic Review Assessing Strategy Comparison and Risk Stratification. *Pharmacoecon Open.* 2022 Nov;6(6):773-786. doi: 10.1007/s41669-022-00346-2.

Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Whynes DK, Devaraj A, Brain KE et al. UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. *Thorax.* 2016 Feb;71(2):161-70. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207140.

Goffin JR, Flanagan WM, Miller AB, Fitzgerald NR, Memon S, Wolfson MC et al. Biennial lung cancer screening in Canada with smoking cessation-outcomes and cost-effectiveness. *Lung Cancer.* 2016 Nov; 101:98-103. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.09.013.

Grover, H.; King, W.; Bhattarai, N.; Moloney, E. et al. Systematic review of the cost-effectiveness of screening for lung cancer with low dose computed tomography. *Lung Cancer,* 170, p. 20-33, 2022.

Hinde S, Crilly T, Balata H, Bartlett R, Crilly J, Barber P et al. The cost-effectiveness of the Manchester 'lung health checks', a community-based lung cancer low-dose CT screening pilot. *Lung Cancer.* 2018 Dec; 126:119-124. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.10.029.

Hochhegger B, Camargo S, da Silva Teles GB, Chate RC, Szarf G, Guimarães MD et al. Challenges of Implementing Lung Cancer Screening in a Developing Country: Results of the

Second Brazilian Early Lung Cancer Screening Trial (BRELT2). *JCO Glob Oncol*. 2022 Jan;8:e2100257. doi: 10.1200/GO.21.00257.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Agência IBGE notícias. Em 2019, expectativa de vida era de 76,6 anos. Rio de Janeiro: IBGE; 2020. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/29502-em-2019-expectativa-de-vida-era-de-76-6-anos>.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábuas Completas de Mortalidade 2021. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2022., 160p.

Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G et al. DANTE Study Group. Long-term follow-up results of the DANTE Trial, a randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 May 15;191(10):1166-75. doi: 10.1164/rccm.201408-1475OC.

Kim J, Cho B, Kim SH, Choi CM, Kim Y, Jo MW. Cost Utility Analysis of a Pilot Study for the Korean Lung Cancer Screening Project. *Cancer Res Treat*. 2022 Jul;54(3):728-736. doi: 10.4143/crt.2021.480.

Koning HJ et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):503-513. doi: 10.1056/NEJMoa1911793.

McLeod M, Sandiford P, Kvizhinadze G, Bartholomew K, Crengle S. Impact of low-dose CT screening for lung cancer on ethnic health inequities in New Zealand: a cost-effectiveness analysis. *BMJ Open*. 2020 Sep 24;10(9):e037145. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037145.

McMahon PM, Kong CY, Bouzan C, Weinstein MC, Cipriano LE, Tramontano AC et al. Cost-effectiveness of computed tomography screening for lung cancer in the United States. *J Thorac Oncol*. 2011 Nov;6(11):1841-8. doi: 10.1097/JTO.0b013e31822e59b3.

Midthun DE, Jett JR, Ross ME Overview of the risk factors, pathology, and clinical manifestations of lung cancer. in: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham.

Midthun, DE. *Caution: screening for lung cancer*. *Expert Rev Respir Med.*, v. 3, n. 3, p. 203-5, 2009. doi: 10.1586/ers.09.14

National Lung Screening Trial Research Team (NLST). The National Lung Screening Trial: Overview and Study Design. *Radiology*, v. 258, n. 1, p. 243-253, 2011.

National Lung Screening Trial Research Team (NLST). Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med*. 2013 May 23;368(21):1980-91.

Nicolau JS, Lopez RVM, de Moraes Luizaga CT, Ribeiro KB, Roela RA, Maistro S et al. Survival analysis of young adults from a Brazilian cohort of non-small cell lung cancer patients. *ecancer medical science*. 2021 Aug 24; 15:1279.

- Noschang J, Chaves KCB, Haddad FJ, Barbosa PNVP, Bitencourt AGV, Santos RS et al. Lung-RADS used in Lung Cancer Screening: Does granulomatous disease make a difference in a developing country? *Revista de Ensino, Ciência e Inovação em Saúde*. 2021;2(2):39-43.
- O'Keefe LM, Taylor G, Huxley RR, Mitchell P, Woodward M, Peters SAE. Smoking as a risk factor for lung cancer in women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018 Oct 3;8(10):e021611. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021611.
- Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol*. 2019 Jul 1;30(7):1162-1169. doi: 10.1093/annonc/mdz117.
- Peters JL, Snowsill TM, Griffin E, Robinson S, Hyde CJ. Variation in Model-Based Economic Evaluations of Low-Dose Computed Tomography Screening for Lung Cancer: A Methodological Review. *Value Health*. 2022 Apr;25(4):656-665. doi: 10.1016/j.jval.2021.11.1352.
- Pinto M, Bardach A, Palacios A, Biz A, Alcaraz A, Rodriguez B et al. Carga do tabagismo no Brasil e benefício potencial do aumento de impostos sobre os cigarros para a economia e para a redução de mortes e adoecimento. *Cad. Saúde Pública*, 2019 35(8), e00129118. doi: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00129118>
- US Preventive Services Task Force; Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021 Mar 9;325(10):962-970. doi: 10.1001/jama.2021.1117.
- Puggina A, Broumas A, Ricciardi W, Boccia S. Cost-effectiveness of screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic literature review. *Eur J Public Health*. 2016 Feb;26(1):168-75. doi: 10.1093/eurpub/ckv158.
- Pyenson BS, Henschke CI, Yankelevitz DF, Yip R, Dec E. Offering lung cancer screening to high-risk medicare beneficiaries saves lives and is cost-effective: an actuarial analysis. *Am Health Drug Benefits*. 2014 Aug;7(5):272-82.
- Raez LE, Nogueira A, Santos ES, Dos Santos RS, Franceschini J, Ron DA et al. Challenges in Lung Cancer Screening in Latin America. *J Glob Oncol*. 2018 Sep;4:1-10. doi: 10.1200/JGO.17.00040.
- Raymakers AJN, Mayo J, Lam S, FitzGerald JM, Whitehurst DGT, Lynd LD. Cost-Effectiveness Analyses of Lung Cancer Screening Strategies Using Low-Dose Computed Tomography: a Systematic Review. *Appl Health Econ Health Policy*. 2016 Aug;14(4):409-418. doi: 10.1007/s40258-016-0226-5.
- Sculpher MJ, Pang FS, Manca A, Drummond MF, Golder S, Urdahl H et al. Generalisability in economic evaluation studies in healthcare: a review and case studies. *Health Technol Assess*. 2004 Dec;8(49):iii-iv, 1-192. doi: 10.3310/hta8490.
- Shankar A, Dubey A, Saini D, Singh M, Prasad CP, Roy S, Environmental and occupational determinants of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2019 May;8(Suppl 1): S31-S49.

- Snowsill T, Yang H, Griffin E, Long L, Varley-Campbell J, Coelho H et al. Low-dose computed tomography for lung cancer screening in high-risk populations: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2018 Nov;22(69):1-276. doi: 10.3310/hta22690.
- Sturza J. A review and meta-analysis of utility values for lung cancer. *Med Decis Making*. 2010 Nov-Dec;30(6):685-93.
- Sun C, Zhang X, Guo S, Liu Y, Zhou L, Shi J et al. Determining cost-effectiveness of lung cancer screening in urban Chinese populations using a state-transition Markov model. *BMJ Open*. 2021 Jul 1;11(7): e046742.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249.
- Svartman FM, Leite MMR, Sartori APG, Gutierrez RS, Cadore AC, Oliveira CTM et al. Lung cancer screening with low-dose CT integrated with pulmonary care in a public hospital in southern Brazil: results from the first 712 patients. *J Bras Pneumol*. 2022 Nov 4;48(5): e20220146. doi: 10.36416/1806-3756/e20220146.
- Taghizadeh N, Tremblay A, Cressman S, Peacock S, McWilliams AM, MacEachern P, et al. Health-related quality of life and anxiety in the PAN-CAN lung cancer screening cohort. *BMJ Open*. 2019 Jan 17;9(1): e024719. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024719.
- Ten Haaf K, Tammemägi MC, Bondy SJ, van der Aalst CM, Gu S, McGregor SE et al. Performance and Cost-Effectiveness of Computed Tomography Lung Cancer Screening Scenarios in a Population-Based Setting: A Microsimulation Modeling Analysis in Ontario, Canada. *PLoS Med*. 2017 Feb 7;14(2): e1002225. doi: 10.1371/journal.pmed.1002225.
- Thanh NX, Pham TM, Waye A, Tremblay A, Yang H, Dean ML et al. Expected cost savings from low-dose computed tomography scan screening for lung cancer in Alberta, Canada. *JTO Clin Res Rep*. 2022 Jun 2;3(7):100350. doi: 10.1016/j.jtocrr.2022.100350.
- Tomonaga Y, Ten Haaf K, Frauenfelder T, Kohler M, Kouyos RD, Shilaih M et al. Cost-effectiveness of low-dose CT screening for lung cancer in a European country with high prevalence of smoking-A modelling study. *Lung Cancer*. 2018 Jul; 121:61-69. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.05.008.
- Toumazis I, Tsai EB, Erdogan SA, Han SS, Wan W, Leung A, Plevritis SK. Cost-Effectiveness Analysis of Lung Cancer Screening Accounting for the Effect of Indeterminate Findings. *JNCI Cancer Spectr*. 2019 May 23;3(3): pkz035. doi: 10.1093/jncics/pkz035.
- Van Den Bergh KA, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Scholten ET, van Klaveren RJ, de Koning HJ. Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health-related quality of life: the NELSON trial. *Eur Respir J*. 2011 Jul;38(1):154-61. doi: 10.1183/09031936.00123410
- Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg*. 2010 Apr;251(4):595-600. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181c0e92a.

Villanti AC, Jiang Y, Abrams DB, Pyenson BS. A cost-utility analysis of lung cancer screening and the additional benefits of incorporating smoking cessation interventions. *PLoS One*. 2013 Aug 7;8(8): e71379. doi: 10.1371/journal.pone.0071379.

Wille MM, Dirksen A, Ashraf H, Saghir Z, Bach KS, Brodersen J et al. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Mar 1;193(5):542-51. doi: 10.1164/rccm.201505-1040OC.

Yuan J, Sun Y, Wang K, Wang Z, Li D, Fan M et al. cost effectiveness of lung cancer screening with low-dose CT in heavy smokers in China. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2022 Jan;15(1):37-44. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-21-0155.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em função da melhoria em termos de sobrevida para os indivíduos com câncer de pulmão diagnosticado e tratado precocemente, tem ocorrido

O crescente interesse na detecção precoce do câncer de pulmão utilizando uma tecnologia de alto custo, a Tomografia Computadorizada de baixa dose, para o rastreamento precoce em populações de alto risco.

Sendo assim, o trabalho desenvolvido ao longo dessa tese de doutoramento teve, por principal objetivo apresentar as consequências clínicas e econômicas da utilização de uma estratégia de rastreamento do uso de tomografia computadorizada em baixa dose para a detecção precoce de câncer de pulmão, como medida de rastreamento para população de alto risco para aquisição da doença.

Inicialmente, foi elaborada uma síntese das evidências econômicas disponíveis na literatura sobre o rastreamento para detecção de câncer de pulmão com tomografia computadorizada de baixa dose, em indivíduos tabagistas e assintomáticos, acima de 50 anos. Seus resultados trazem um panorama do que já há conhecido sobre as diferentes configurações e componentes utilizados em estudos econômicos sobre o uso da tecnologia em rastreamento de câncer de pulmão. Identificar a relação entre os custos e os benefícios possibilita ampliar a compreensão sobre o que é relevante em uma análise econômica do rastreamento com uso do TCBD para a detecção precoce do câncer de pulmão.

Ademais, abordagens no mapeamento das diferentes modelagens, parâmetros e resultados obtidos na síntese permitiram informar o desenvolvimento de um modelo de custo-efetividade, adaptado ao contexto local e às características específicas da população de risco.

Cabe sinalizar, entretanto, que a revisão sistemática realizada mostrou resultados heterogêneos, que tornam difícil inferir conclusões, absolutamente definitivas, embora boa parte das análises econômicas tenha se mostrado favorável, em termos de custo-efetividade, ao uso da tecnologia de imagem para a detecção precoce do câncer de pulmão em seus sistemas de saúde. Mesmo que ainda haja questões a serem sanadas sobre a efetiva implementação do programa de rastreamento, as evidências obtidas nos ensaios descritos anteriormente nessa tese, demonstraram seu impacto na redução da mortalidade em população de risco.

Apesar das recomendações de rastreamento com tomografia computadorizada de baixa dose para detecção precoce do câncer de pulmão já estarem em implementação por alguns países, os resultados associados ao elevado custo ainda são controversos para determinadas economias. Mais de quinze países na América do Norte, Europa e Ásia publicaram suas avaliações econômicas, apresentadas na síntese da revisão sistemática elaborada pela autora.

No Brasil, ainda não há uma recomendação governamental para implementação de um programa de rastreamento populacional, mas alguns grupos de pesquisadores da iniciativa privada têm demonstrado interesse em avaliar se esse programa teria impacto na população brasileira de tabagistas.

Os programas de rastreamento de câncer de pulmão tem sido uma tarefa desafiadora para os países que se interessam por sua implementação. Existem diferenças na seleção da população-alvo, definição da idade de início e fim do rastreamento e tecnologia de rastreamento, mas não está claro qual esquema é mais econômico e efetivo. Esses e outros aspectos afirmam a necessidade de novos ensaios clínicos ou coortes brasileiras e robustas que auxiliem com informações em novos estudos econômicos.

Apesar de diferentes estudos de avaliação econômica sobre o uso da tecnologia já terem sido publicados em diversos países, não foram identificados trabalhos semelhantes sobre o uso dessa tecnologia na população brasileira. Assim, o estudo realizado representou uma primeira tentativa, ainda exploratória, bastante simplificada e com diversas limitações, mas que pode contribuir para o debate sobre o rastreamento do câncer pulmonar com a TCBD em nosso meio.

A análise da relação de custo-efetividade de um programa de rastreamento fornece subsídios aos tomadores de decisão, e auxilia com uma visão global dos itens a serem aprimorados antes da implementação pelo sistema de saúde. Portanto, o modelo econômico elaborado para avaliar a custo-efetividade do rastreamento de câncer de pulmão com uso de tomografia computadorizada de baixa dose comparada a condução clínica, sem rastreamento da doença, mostrou resultados favoráveis a uma razão de custo-efetividade incremental de R\$56.642,20 por cada ano de vida ganho, com a adoção da estratégia realizada a cada dois anos em população de alto risco, com base no limiar estabelecido de R\$ 105.000,00 e sob a perspectiva do SUS.

Acredita-se que os dados estimados com a avaliação econômica, apesar de suas limitações, poderão contribuir no processo decisório relativo à implementação de um

programa de rastreamento para o câncer de pulmão na perspectiva do sistema de saúde brasileiro.

Alguns pontos importantes e que precisam ser revistos, caso essa estratégia venha a ser considerada no futuro, seria uma melhor estratificação de risco da população, definir as características dos nódulos pulmonares a serem considerados e seu manejo durante as rodadas do rastreamento, e a possível associação com um programa de cessação do tabagismo. Igualmente relevante e primordial será examinar o acesso da população à TCBD e às demais tecnologias necessárias à confirmação diagnóstica, bem como ao tratamento da neoplasia pulmonar em nosso país.

Considerando os recursos limitados de saúde, e a possibilidade futura de ser pensada como política pública, as informações aqui presentes poderão auxiliar a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde do Sistema Único de Saúde e os decisores em futura demandas relacionadas à essa estratégia diagnóstica.

REFERÊNCIAS

- AL KHAYAT, M. et al. *Cost-effectiveness of screening smokers and ex-smokers for lung cancer in the Netherlands in different age groups*. Eur J Health Econ, v. 23, n. 7, p. 1221-227, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10198-021-01422-w>
- ALLEN, B. D. et al. *Cost-effectiveness of lung MRI in lung cancer screening*. Eur Radiol., v. 30, n. 3, p. 1738-1746, 2020. Disponível em: <http://doi.oth/10.1007/s00330-019-06453-9>
- ANDERSON, I. J.; DAVIS, A. M. *Incidental pulmonary nodules detected on CT images*. JAMA, v. 320, n; 21, p. 2260-2261, 2018. Disponível em: <http://doi.oth/10.1001/jama.2018.16336>
- ANDERSON, R. *Systematic reviews of economic evaluations: utility or futility?* Health Econ., v.19, n. 3, p.350-64, 2010. Disponível em: <http://doi.oth/10.1002/hec.1486>
- BACH, P. B. et al. *Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review*. JAMA, v. 307, n. 22, p. 2418-2429, 2012.
- BECKER, N. et al. *Lung cancer mortality reduction by LDCT screening-Results from the randomized German LUSI trial*. Int J Cancer, v.146, n.6, p.1503-1513, 2020. Disponível em: <http://doi.oth/10.1002/ijc.32486>
- BILCKE, J. et al. *Accounting for methodological, structural, and parameter uncertainty in decision-analytic models*. Medical Decision Making, v. 31, n. 4, p. 675-692, 2011.
- BIRCHARD, K. R. *Transthoracic needle biopsy*. Semin. Intervent. Radiol., v. 28, n. 1, p. 87-97, 2011.
- BLACK, W. C. *Computed tomography screening for lung cancer in the National Lung Screening Trial: a cost-effectiveness analysis*. J. Thorac. Imaging, v. 30, n. 2, p. 79-87, 2015. Disponível em: <http://doi.oth/10.1097/RTI.000000000000136>
- BLACK, W. C. et al. *Cost-Effectiveness of CT Screening in the National Lung Screening Trial*. N Engl J Med., v. 371, n. 19, p. 1793-1802, 2014.
- BONNEY, A. et al. *Impact of low- dose computed tomography (LDCT) screening on lung cancer- related mortality*. Cochrane Database Syst. Rev., v. 8, n. 8, 2022.
- BOSKOVIC, T. et al. *Pneumothorax after transthoracic needle biopsy of lung lesions under CT guidance*. J. Thorac. Dis., v. 6, suppl: 1, p. S99-S107, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde. 2009, 150 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Nova Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias de Saúde e impacto ao Sistema Único de Saúde. Rev. Saúde Pública, v.45, n.5, p.993-996, out. 2011.

BRASIL. CNS nº 466 de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União nº 12, Brasília, DF, 13 de junho de 2013, Seção 1, p.59 (BRASIL, 2012)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde. 2014, p.150 (BRASIL, 2014a)

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº.957, de 26 de setembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2014 (BRASIL, 2014b)

BRASIL. Decreto nº 11.161, de 4 de agosto de 2022. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União nº 148, Brasília, DF, 05/08/2022, pág. nº 6, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). 2023. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabelaunificada/app/sec/inicio.jsp> .

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada. 4. ed. Ottawa: CADTH. 2017. 76 p.

CANCER AUSTRALIA. Report on the Lung Cancer Screening Enquiry. Cancer Australia: Surry Hills, NSW. 2020.

CASTLEBERRY, A. W. et al. *Cost of a 5-year lung cancer survivor: symptomatic tumour identification vs proactive computed tomography screening*. Br J Cancer, v. 15, n. 6, p. 882-96, 2009. Disponível em: < <http://doi.oth/10.1038/sj.bjc.6605253>>. Acesso em: 12 ago. 2022.

CHALKIDOU, K. et al. *Priority-setting for achieving universal health coverage*. Bull World Health Organ, v. 94, n. 6, p. 462-467, 2016. Disponível em: <http://doi.oth/10.2471/BLT.15.155721>

CHIARANTANO, R. S. et al. *Implementation of an Integrated Lung Cancer Prevention and Screening Program Using a Mobile Computed Tomography (CT) Unit in Brazil*. Cancer Control., v. 29, 2022.

CHIRIKOS, T. N. et al. *Screening for lung cancer with CT: a preliminary cost-effectiveness analysis*. Chest., v. 121, n. 5, p. 1507-14, 2002. Disponível em: <http://doi.oth/10.1378/chest.121.5.1507>

CHOJNIAK, R. et al. *Biópsia transtorácica de nódulos e massas pulmonares dirigida por tomografia computadorizada*. Radiol. Bras., v. 44, n. 5, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-39842011000500010>

CHOJNIAK, R. et al. *Computed tomography guided needle biopsy: experience from 1.300 procedures*. São Paulo Med. J., v. 124, n. 1, p. 10-4, 2006.

CRESSMAN, S. et al. *The Cost-Effectiveness of High-Risk Lung Cancer Screening and Drivers of Program Efficiency*. J. Thorac. Oncol., v. 12, n.8, p. 1210-1222, 2017.

CRISS, S. D. et al. *Cost-Effectiveness Analysis of Lung Cancer Screening in the United States: A Comparative Modeling Study*. Ann. Intern. Med., v. 171, n. 11, p. 796-804, 2019. Disponível em: <http://doi.oth/10.7326/M19-0322>

DESANTIS, C. E. et al. *Cancer treatment and survivorship statistics, 2014*. CA Cancer J. Clin., v.64, n.4, p.252-271, 2014. Disponível em: <http://doi.oth/10.3322/caac.21235>

DIAZ, M. et al. *Health and economic impact at a population level of both primary and secondary preventive lung cancer interventions: a model-based cost-effectiveness analysis*. Lung Cancer, v. 159, p. 153-161, 2021.

DRUMMOND, M. F. et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 4.ed. Oxford: Oxford University Press, 2015. 445 p.

DU, Y. et al. *Cost effectiveness of lung cancer screening with low-dose computed tomography in heavy smokers: a microsimulation modelling study*. Eur. J. Cancer., v. 135, p.121-129, 2020.

ESMAEILI, M. H. et al. *Cost-effectiveness analysis of lung cancer screening with low-dose computed tomography in an Iranian high-risk population*. J. Med. Screen., v. 28, n. 4, p. 494-501, 2021

EVANS, W. K. et al. *Clinical impact and cost-effectiveness of integrating smoking cessation into lung cancer screening: a microsimulation model*. CMAJ Open, v. 8, n. 3, p. E585-E592, 2020. Disponível em: <http://doi.oth/10.9778/cmajo.20190134>

EVERS, S. et al. *Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria*. Int. J. Technol. Assess. Health Care, v. 21, n. 2, p. 240-5, 2005.

FABBRO, M. et al. *Cost-Effectiveness Analyses of Lung Cancer Screening Using Low-Dose Computed Tomography: A Systematic Review Assessing Strategy Comparison and Risk Stratification*. Pharmacoecon. Open., v. 6, n. 6, p. 773-786, 2022. Disponível em: <http://doi.oth/10.1007/s41669-022-00346-2>

- FEATHERSTONE, H.; WHITHAM, L. *The cost of cancer*. Policy Exchange, 07 Feb 2010. Disponível em: <https://policyexchange.org.uk/publication/the-cost-of-cancer/> . Acesso em: 30 ago. 2022.
- FENG, S. H.; YANG, S. T. *The new 8th TNM staging system of lung cancer and its potential imaging interpretation pitfalls and limitations with CT image demonstrations*. Diagn. Interv. Radiol., v.25, n.4, p.270-279, 2019. Disponível em: <http://doi.oth/10.5152/dir.2019.18458> ..
- FIELD, J. K. et al. *Lung cancer mortality reduction by LDCT screening: UKLS randomised trial results and international meta-analysis*. Lancet Reg. Health Eur., v. 10, 2021. Disponível em: <http://doi.oth/10.1016/j.lanepe.2021.100179>
- FIELD, J. K. et al. *Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening*. Thorax., v. 71, n. 2, p. 161-70, 2016. Disponível em: <http://doi.oth/10.1136/thoraxjnl-2015-207140>
- GENDARME, S. et al. *Economic impact of lung cancer screening in France: A modeling study*. Rev. Mal. Respir., v. 34, n. 7, p. 717-728, 2017. Disponível em: <http://doi.oth/10.1016/j.rmr.2015.10.004>
- GOFFIN, J. R. et al. *Biennial lung cancer screening in Canada with smoking cessation-outcomes and cost-effectiveness*. Lung Cancer, v. 101, p. 98-103, 2016.
- GOFFIN, J. R. et al. *Cost-effectiveness of Lung Cancer Screening in Canada*. JAMA Oncology, v.1, n.6, p.807-813, 2015.
- GÓMEZ-CARBALLO, N.; FERNÁNDEZ-SOBERÓN, S.; REJAS-GUTIÉRREZ, J. *Cost-effectiveness analysis of a lung cancer screening programme in Spain*. Eur. J. Cancer Prev., v. 31, n. 3, p. 235-244, 2022. Disponível em: <http://doi.oth/10.1097/CEJ.0000000000000700>
- GOULART, B. H. et al. *Lung cancer screening with low-dose computed tomography: costs, national expenditures, and cost-effectiveness*. J. Natl. Compr. Canc. Netw, v.10, n.2, p.267-275, 2012. Disponível em: <http://doi.oth/10.6004/jnccn.2012.0023>
- GRANOVETTER, M. *CT screening for lung cancer shown to be cost-effective*. Lancet Respir. Med., v. 2, n. 12, p. 973, 2014. Disponível em: [http://doi.oth/10.1016/s22132600\(14\)70206-1](http://doi.oth/10.1016/s22132600(14)70206-1)
- GROVER, H.; KING, W.; BHATTARAI, N.; MOLONEY, E. et al. *Systematic review of the cost-effectiveness of screening for lung cancer with low dose computed tomography*. Lung Cancer, 170, p. 20-33, 2022.
- HAAF, K. T. et al. *Performance and Cost-Effectiveness of Computed Tomography Lung Cancer Screening Scenarios in a Population-Based Setting: A Microsimulation Modeling Analysis in Ontario, Canada*. PLoS Medicine, 14, n. 2, 2017.
- HENSCHKE, C. I. et al. *Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings*. Cancer, v.92, n.1, p.153-159, 2001. Disponível em: [http://doi.oth/10.1002/1097-0142\(20010701\)92:1](http://doi.oth/10.1002/1097-0142(20010701)92:1) .

HENSCHKE, C. I. et al. *Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening*. Lancet, v.354, p.99–105, 1999.

HINDE, S. et al. *The cost-effectiveness of the Manchester 'lung health checks', a community-based lung cancer low-dose CT screening pilot*. Lung Cancer, v. 126, p. 119-124, 2018. Disponível em: <http://doi.oth/10.1016/j.lungcan.2018.10.029>

HOCHHEGGER, B. et al. *Challenges of Implementing Lung Cancer Screening in a Developing Country: Results of the Second Brazilian Early Lung Cancer Screening Trial (BRELT2)*. JCO Glob. Oncol., v. 8, 2022. Disponível em: <http://doi.oth/10.1200/GO.21.00257>

HOCKING, W. G. et al. *Lung Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial*. J. Natl. Cancer Inst., v.102, n.10, p.722-731, 2010. Disponível em: <http://doi.oth/10.1093/jnci/djq126>

HOFER, F.; KAUCZOR, H. U.; STARGARDT, T. *Cost-utility analysis of a potential lung cancer screening program for a high-risk population in Germany: A modelling approach*. Lung Cancer, v. 124, p. 189-198, 2018. Disponível em: Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.07.036>

HUANG, K. L. et al. *Effects of low-dose computed tomography on lung cancer screening: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis*. BMC Pulm. Med., v. 19, n. 126, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0883-x>

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Agência IBGE notícias. Em 2019, expectativa de vida era de 76,6 anos. Rio de Janeiro: IBGE, 2020. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/29502-em-2019-expectativa-de-vida-era-de-76-6-anos>. Acesso em 20 dez. 2022.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Tábuas Completas de Mortalidade 2021 (IBGE). Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Detecção precoce do câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2021. 72 p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/deteccao-precoce-do-cancer.pdf>

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019, 122p.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Estimativa 2023: incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022, 160p.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Perfil da Assistência Oncológica no Brasil entre 2012 e 2016. Informativo Vigilância do Câncer, n. 7, p.1-16, 2020.

INFANTE, M. et al. *Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography*. Am. J. Respir. Crit. Care Med., v. 191, n.10, p.1166-1175, 2015. Disponível em: <http://doi.org/10.1164/rccm.201408-1475OC>

JAINÉ, R. et al. *Cost-effectiveness of a low-dose computed tomography screening programme for lung cancer in New Zealand*. Lung Cancer, 124, p. 233-240, 2018.

JETT, J. R. et al. *Audit of the autoantibody test, EarlyCDT(R)-lung, in 1600 patients: an evaluation of its performance in routine clinical practice*. Lung Cancer, v.83, n.1, p.51-55, 2014. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.10.008>

JONAS, D. E. et al. *Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force*. JAMA, v. 325, n. 10, p. 971-987, 2021. Disponível em: <http://doi.org/10.1001/jama.2021.0377> .

JOSEPH, A. M. et al. *Lung cancer screening and smoking cessation clinical trials. SCALE (smoking cessation within the context of lung cancer screening) Collaboration*. Am. J. Respir. Crit. Care Med., v. 197, n. 2, p. 172–182, 2018.

KANARKIEWICZ, M. et al. *Cost-effectiveness analysis of lung cancer screening with low-dose computerized tomography of the chest in Poland*. Contemp. Oncol. (Pozn)., v. 19, n. 6, p. 480-6, 2015. Disponível em: <http://doi.org/10.5114/wo.2015.56656> .

KANEKO, M. et al. *Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography*. Radiology, v.201, n.3, p.798-802, 1996.

KIM, J, et al. *Cost Utility Analysis of a Pilot Study for the Korean Lung Cancer Screening Project*. Cancer Res Treat., v. 54, n. 3, p. 728-736, 2022.

KNIGHT, S. et al. *Progress and prospects of early detection in lung cancer*. Open Biology, v. 7, n. 9, p. 170070, 2017. Disponível em: <http://doi.org/10.1098/rsob.170070>

KONING HJ et al. *Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial*. N Engl. J. Med., v. 382, n. 6, p. 503-513, 2020. Disponível em: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>

LAL, H. et al. *CT-Guided Percutaneous Biopsy of Intrathoracic Lesions*. Korean J. Radiol., v. 13, n. 2, p. 210–226, 2012.

LANGER, A. *A Framework for assessing health economic evaluation (HEE) quality appraisal instruments*. BMC Health Serv. Res., v. 12, p. 253, 2012. Disponível em: <http://doi.org/10.1186/1472-6963-12-253>

- FENG L. et al. *Lung cancers missed at low-dose helical CT screening in a general population: comparison of clinical, histopathologic, and imaging findings*. Radiology. v. 225, n. 3, p.673-83, 2002. Disponível em: <http://doi.org/10.1148/radiol.2253011375> .
- LUHNEN, M. et al. *Systematic reviews of health economic evaluations: A structured analysis of characteristics and methods applied*. Res. Syn. Meth., v. 10, p. 195– 206, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jrsm.1342>
- MAHADEVIA, P. J. et al. *Lung cancer screening with helical computed tomography in older adult smokers: a decision and cost-effectiveness analysis*. JAMA, v. 289, n. 3, p.313-322, 2003. Disponível em: <http://doi.oth/10.1001/jama.289.3.313>
- MANDRIK, O. L. et al. *Critical appraisal of systematic reviews with costs and cost-effectiveness outcomes: An ISPOR Good Practices Task Force Report*. Value Health., v. 24, n. 4, p. 463-472, 2021.
- MANSER, R. et al. *Screening for lung cancer*. Cochrane Database Syst. Ver., v. 2013, n. 6, 2013. Disponível em: <http://doi.org/10.1002/14651858>
- MAO, Y. et al. *Epidemiology of lung cancer*. Surg. Oncol. Clin. N. Am., v.25, n.3, p.439-445, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2016.02.001>
- MARSHALL, D. et al. *Economic decision analysis model of screening for lung cancer*. Eur J Cancer, v. 37, n. 14, p. 1759-1767, 2001. Disponível em: [http://doi.org/10.1016/s0959-8049\(01\)00205-2](http://doi.org/10.1016/s0959-8049(01)00205-2)
- MCLEOD, M. et al. *Impact of low-dose CT screening for lung cancer on ethnic health inequities in New Zealand: a cost-effectiveness analysis*. BMJ Open, v.10, n.9, 2020.
- MCMAHON, P. M. et al. *Cost-effectiveness of computed tomography screening for lung cancer in the United States*. J. Thorac. Oncol., v. 6, n.11, p.1841-1848, 2011. Disponível em: <http://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31822e59b3>
- MCWILLIAMS, A. et al. *Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT*. N Engl J Med., v.369, n.10, p. 910-919, 2013. Disponível em: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1214726>
- MEZA, R. et al. *Evaluation of the Benefits and Harms of Lung Cancer Screening With Low-Dose Computed Tomography: Modeling Study for the US Preventive Services Task Force*. JAMA, v.325, n.10, p.988-997, 2021. Disponível em: <http://doi.org/10.1001/jama.2021.1077>
- MIDTHUN, D. E. *Caution: screening for lung cancer*. Expert Rev Respir Med., v. 3, n. 3, p. 203-5, 2009. Disponível em: <http://doi.org/10.1586/ers.09.14>
- MIDTHUN, D. E. *Early detection of lung câncer*. F1000Res, v. 5, n. F1000 Faculty Rev, 2016. Disponível em: <http://doi.org/10.12688/f1000research.7313.1> .

MIDTHUN, D. E.; JETT, J. R.; ROSS, M. E. *Overview of the risk factors, pathology, and clinical manifestations of lung cancer*. Em:UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, Acesso em: 10 de fevereiro de 2021.

MIDTHUN, D.E. Overview of the initial treatment and prognosis of lung cancer. UpToDate, Em:UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, Acesso em: 8 de fevereiro de 2021.

MIRANDA-FILHO, A. et al. *A modeling analysis to compare eligibility strategies for lung cancer screening in Brazil*. E. *Clinical Medicine*, v.42, n.101176, p.1-7, 2021. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101176>

MOHER, D. et al. *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 statement*. *Syst. Rev.*, v.4, n.1, p.1, 2015. Disponível em: <http://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>

MURRAY R. L., et al. *Yorkshire Enhanced Stop Smoking (YESS) study: a protocol for a randomised controlled trial to evaluate the effect of adding a personalised smoking cessation intervention to a lung cancer screening programme*, *BMJ Open*, v. 10, n.9, 2020.

NAKAYAMA, T.& TAKAICHIRO, S. *The evaluation of the effectiveness of low dose helical computed tomography screening*. *Haigan*, v. 46, n.7, p. 871-876. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.2482/haigan.46.871>

NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) *Computed tomography (CT) scans and cancer*, 2019. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/ct-scans-fact-sheet> . Acesso em: 10 set. 2019.

NAWA, T. et al. *Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies*. *Chest*, v.122, n.1, p.15-20, 2002. Disponível em: <http://doi.org/10.1378/chest.122.1.15>

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). *Non-small cell lung cancer*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. version 3, 2022. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf Acesso em: 18 mar.2022

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). *Lung cancer: diagnosis and management (NG122)*. (NICE, 2022a). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/chapter/Diagnosis-and-staging#effectiveness-of-diagnostic-and-staging-investigations> Acesso em: dezembro 2022.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). *Health technology evaluations: the manual (PMG36)*. (NICE, 2022b). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/process/pmg36/chapter/introduction-to-health-technology-evaluation> Acesso em: março 2023.

NICOLAU, J. S. et al. *Survival analysis of young adults from a Brazilian cohort of non-small cell lung cancer patients*. *ecancermedicalscience*, v. 15, p. 1279, 2021. Disponível em: <http://doi.org/10.3332/ecancer.2021.1279>

NATIONAL LUNG SCREENING TRIAL RESEARCH TEAM (NLST). *The National Lung Screening Trial: Overview and Study Design*. *Radiology*, v. 258, n. 1, p. 243-253, 2011.

NATIONAL LUNG SCREENING TRIAL RESEARCH TEAM (NLST). *Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer*. *N Engl J Med.*, v. 368, n. 21, p. 1980- 91, 2013.

NOSCHANG, J. et al. *Lung-RADS used in Lung Cancer Screening: Does granulomatous disease make a difference in a developing country?* *RECIS*, v. 2, p. 39-43, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.51909/recis.v2i2.61>

NOVAES, H. & ELIAS, F. *Uso da avaliação de tecnologias em saúde em processos de análise para incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde no Ministério da Saúde*. *Cad. Saúde Pública*, v. 29, suppl. 1, p. 7–16, 2013. Disponível em <https://doi.org/10.1590/0102-311X00008413>

O'KEEFFE, L. M. et al. *Smoking as a risk factor for lung cancer in women and men: a systematic review and meta-analysis*. *BMJ Open*, v. 8, p. :e021611, 2018. Disponível em: <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021611>

OKEN, M. M. et al. *Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial*. *JAMA*, v.306, n.17, p.1865-1873, 2011. Disponível em: <http://doi.org/10.1001/jama.2011.1591>

OUZZANI, M. et al. *Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews*. *Syst. Rev.*, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/S13643-016-0384-4> . Acesso em: 12 jun. 2022.

PACHECO, F. A.; PASCHOAL, M. E. M; CARVALHO, M. G. C. *Marcadores tumorais no câncer de pulmão: um caminho para a terapia biológica*. *J. Pneumologia*, v.28, n.3, p.143-149, 2002.

PAGE, M. J. et al. *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews*. *PLoS Medicine*, v. 18, n. 3, p.e1003583, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003583>

PASTORINO, U. et al. *Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial*. *European Journal of Cancer Prevention*, v.21, n.3, p.308-315, 2012. Disponível em: <http://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e328351e1b6>

PASTORINO, U. et al. *Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy*. *Ann. Oncol.*, v. 30, n. 7, p. 1162-1169, 2019.

- PATZ JUNIOR, E. F. et al. *Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer*. JAMA Internal Medicine, v.174, n.2, p.269–274, 2014. Disponível em: <http://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.12738>
- PEGNA, A. L. et al. *Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT*. Lung Cancer, v. 64, n. 1, p. 34-40, 2019.
- PETERS, J. L. et al. *Variation in model-based economic evaluations of low-dose computed tomography screening for lung cancer: a methodological review*. Value Health, v. 25, n. 4, p. 656-665, 2022. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.1352>
- PINTO, M. et al. *Carga do tabagismo no Brasil e benefício potencial do aumento de impostos sobre os cigarros para a economia e para a redução de mortes e adoecimento*. Cad. Saúde Pública, v. 35, n. 8, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00129118>
- POPPER, H. H. et al. *Molecular testing in lung cancer in the era of precision medicine*. Transl. Lung Cancer Res, v. 3, n. 5, p. 291-300, 2014.
- PROKOP, M. *Lung cancer screening: the radiologist's perspective*. Semin Respir Crit Care Med, v.35, n.1, p. 91-98, 2014.
- PUGGINA, A. et al. *Cost-effectiveness of screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic literature review*. Eur. J. Public Health, v. 26, n. 1, p. 168–75, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckv158>
- PYENSON, B. S. et al. *An actuarial analysis shows that offering lung cancer screening as an insurance benefit would save lives at relatively low cost*. Health Affairs, v. 31, n. 4, p. 770-779, 2012.
- PYENSON, B. S. et al. *Offering lung cancer screening to high-risk medicare beneficiaries saves lives and is cost-effective: an actuarial analysis*. Am. Health Drug Benefits., v. 7, n. 5, p. 272-281, 2014.
- RAEZ, L. E. et al. *Challenges in Lung Cancer Screening in Latin America*. J. Glob. Oncol., v. 4, p. 1-10, 2018.
- RAMI-PORTA, R et al. *Lung cancer staging: a concise update*. Eur. Clin. Respir. J., v. 51, n. 5, p.1800190, 2018. Disponível em: <http://doi.org/10.1183/13993003.00190-2018>
- RAMI-PORTA, R. et al. *Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual*. CA Cancer J. Clin, v. 67, n. 2, p.138-155, 2017. Disponível em: <http://doi.org/10.3322/caac.21390>
- RAMPINELLI, C.; ORIGGI, D.; BELLOMI, M. *Low-dose CT: technique, reading methods and image interpretation*. Cancer Imaging, v. 12, n. 2, p. 548-56, 2012.

RAYMAKERS, A. J. N. et al. *Cost-effectiveness analyses of lung cancer screening strategies using low-dose computed tomography: a Systematic Review*. Appl Health Econ Health Policy, v.14, n.4, p.409-418, 2016. Disponível em: <http://doi.org/10.1007/s40258-016-0226-5>

SÁ, V. K. et al. *Lung cancer in Brazil: epidemiology and treatment challenges*. Lung Cancer (Auckl), v.7, p.141-148, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/LCTT.S93604>

SAHINER, I. & VURAL, G. *Positron emission tomography/computerized tomography in lung cancer*. Quant. Imaging Med. Surg., v.4, n.3, 2014. Disponível em: <http://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4292.2014.03.05>

SANTOS, R. S. et al. *Do current lung cancer screening guidelines apply for populations with high prevalence of granulomatous disease? Results from the first brazilian lung cancer screening trial (BRELT1)*. Ann. Thorac. Surg., v.101, n.2, p.481-468, 2016. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.07.013>

SANTOS, R. S. et al. *Punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico (EBUS-TBNA) no diagnóstico de lesões do mediastino*. Einstein (São Paulo), v.16, n.2, p. eAO4094, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082018AO4094E>

SANTOS, R.S. *Tomografia computadorizada de tórax com baixa dosagem no rastreamento do câncer de pulmão no Brasil. 2016*. Tese (Doutorado em Pesquisa em Cirurgia) - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, 2016.

SANTOS, R.S.; et. al. *Rastreamento de câncer de pulmão por meio de TC de baixa dosagem no Brasil: protocolo de pesquisa*. Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 40, n. 2, p.196- 199, 2014.

SAUL, E. E. et al. *The challenges of implementing low-dose computed tomography for lung cancer screening in low- and middle-income countries*. Nat. Cancer, v.1, n.12, p.1140–1152, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s43018-020-00142-z>

SCULPHER, M. J. et al, *Generalizability in economic evaluation studies in healthcare: a review and case studies*. Health Technol. Assess., v. 8, p. 49, p. 1-192, 2004.

SHANKAR, A, et al. *Environmental and occupational determinants of lung cancer*. Transl Lung Cancer Res., v. 8, Suppl. 1, 2019.

SHARMA, D.; NEWMAN, T.G.; ARONOW, W.S. *Lung cancer screening: history, current perspectives, and future directions*. Arch. Med. Sci., v.11, n.5, p.1033-1043, 2015. Disponível em: <http://doi.org/10.5114/aoms.2015.54859>

SHMUELI, A. et al. *Cost-effectiveness of baseline low-dose computed tomography screening for lung cancer: the Israeli experience*. Value Health, v. 16, n. 6, p. 922-31, 2013. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.jval.2013.05.007>

SNOWSILL, T. et al. *Low-dose computed tomography for lung cancer screening in high-risk populations: a systematic review and economic evaluation*. Health Technol. Assess., v.22, n.69, p.1-276, 2018. Disponível em: <http://doi.org/10.3310/hta22690>

SOBUE, T. et al. *Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project*. J. Clin. Oncol., v.20, n.4, p.911-920, 2002. Disponível em: <http://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.4.911> .

STURZA J. A. Review and meta-analysis of utility values for lung cancer. Medical Decision Making, v.30, n.6, p.685–93, 2010. Disponível em: <http://doi.org/10.1177/0272989X10369004>

SUN, C. Y. et al. *Determining cost-effectiveness of lung cancer screening in urban Chinese populations using a state-transition Markov model*. BMJ Open, v. 11, n. 7, 2021. Disponível em: <http://doi.org/0.1136/bmjopen-2020-046742>

SUNG, H. et al. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA Cancer J. Clin., v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021. Disponível em: <http://doi.org/10.3322/caac.21660>

SVARTMAN, F. M. et al. *Lung cancer screening with low-dose CT integrated with pulmonary care in a public hospital in southern Brazil: results from the first 712 patients*. J. Bras. Pneumol., v. 48, n. 5, p. e20220146, 2022.

TABATA, H. et al. *Cost-effectiveness of the introduction of low-dose CT screening in Japanese smokers aged 55 to 74 years old*. Hiroshima J. Med. Sci., v. 63, n. 1-3, p. 13-22, 2014.

TANG, X. et al. *Low-dose CT screening can reduce cancer mortality: A meta-analysis*. Rev Assoc Med Bras (1992), v.65, n.12, p.1508-1514, 2019. Disponível em: <http://doi.org/10.1590/1806-9282.65.12.1508>.

TAYLOR, K. L. et al. *Lung cancer screening as a teachable moment for smoking cessation*. Lung Cancer, v. 56, n. 1, p. 125–134, 2007.

THANH, N. X. et al. *Expected cost savings from low-dose computed tomography scan screening for lung cancer in Alberta, Canada*. JTO Clinical and Research Reports, v. 3, n. 7, 2022.

THOMAS, K. W.; GOULD, M. K.; NAERGE, D. *Overview of the initial evaluation, diagnosis, and staging of patients with suspected lung cancer*. Em: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham. Acesso em: 10 de fevereiro de 2021.

THOMSON, B. et al. *Association Between Smoking, Smoking Cessation, and Mortality by Race, Ethnicity, and Sex Among US Adults*. JAMA Netw. Open, v. 5, n. 1, p. e2231480, 2022. Disponível em: <http://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.31480>

TOMONAGA, Y. et al. *Cost-effectiveness of low-dose CT screening for lung cancer in a European country with high prevalence of smoking: a modelling study*. Lung Cancer, v.121, p. 61-69, 2018. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.05.008>

TORRE, L. A. et al. *Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends: an Update*. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., v. 25, n. 1, p. 16-27, 2016.

TOUMAZIS, I. et al. *Cost-Effectiveness Analysis of Lung Cancer Screening Accounting for the Effect of Indeterminate Findings*. JNCI Cancer Spectr., v. 3, n. 3, 2019. Disponível em: <http://doi.org/10.1093/jncics/pkz035>

TOUMAZIS, I. et al. *Cost-effectiveness Evaluation of the 2021 US Preventive Services Task Force Recommendation for Lung Cancer Screening*. JAMA Oncol., v. 7, n. 12, p. 1833-1842, 2021. Disponível em: <http://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4942> .

TRESKOVA, M. et al. *Trade-off between benefits, harms and economic efficiency of low-dose CT lung cancer screening: A microsimulation analysis of nodule management strategies in a population-based setting*. BMC Medicine, 15, n. 1, 2017.

US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE et al. *Screening for lung cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement*. JAMA, v.325, n.10, p.962-970, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1117>

VAN DEN BERGH, K. A. M. et al. *Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health-related quality of life: the NELSON trial*. Eur. Respir. J., v. 38, n. 1, p. 154-61, 2011.

VERONESI, G. et al. *Favorable incremental cost-effectiveness ratio for lung cancer screening in Italy*. Lung Cancer, v. 143, p. 73-79, 2020.

VERONESI, U. et al. *Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study*. Ann. Surg., v. 251, n. 4, p. 595-600, 2010.

VIANNA, C. M. M.; CAETANO, R. *Avaliações econômicas como um instrumento no processo de incorporação tecnológica em saúde*. Cad. saúde colet., (Rio J.), v.13, n. 3, p.74 - 766, 2005.

VILLANTI, A. C.; et al. *A cost-utility analysis of lung cancer screening and the additional benefits of incorporating smoking cessation interventions*. PLoS One, v. 8, n. 8, 2013. Disponível em: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0071379>

VOKÓ, Z. et al. *Model concept of the health economic evaluation of low-dose CT lung cancer screening in Hungary*. Orv. Hetil., v. 158, n. 25, p. 963-975, 2017. Disponível em: <http://doi.org/10.1556/650.2017.30731>.

WADE, S. et al. *Estimating the cost-effectiveness of lung cancer screening with low-dose computed tomography for high-risk smokers in Australia*. J. Thorac. Oncol., v. 13, n. 8, p. 1094-1105, 2018.

WANG, Z. et al. *Mortality outcomes of low-dose computed tomography screening for lung cancer in urban China: a decision analysis and implications for practice*. Chin. J. Câncer, v. 14, n. 1, p. 57, 2017. Disponível em: <http://doi.org/10.1186/s40880-017-0221-8>

WHYNES, D. K. *Could CT screening for lung cancer ever be cost effective in the United Kingdom?* Cost. Eff. Resour. Alloc., v. 6, p. 5, 2008. Disponível em: <http://doi.org/10.1186/1478-7547-6-5>

WILD, C. P.; WEIDERPASS, E.; STEWART, B. W. (ed.) *World cancer report: cancer research for cancer prevention*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020. Disponível em: <http://publications.iarc.fr/586>. Acesso em: 19 set. 2022.

WILLE, M. M. et al. *Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling*. Am. J Respir. Crit. Care Med., v. 193, n. 5, p. 542-551, 2016. Disponível em: <http://doi.org/10.1164/rccm.201505-1040OC>

WISNIVESKY, J. P. et al. *The cost-effectiveness of low-dose CT screening for lung cancer: preliminary results of baseline screening*. Chest, v. 124, n. 2, p. 614-21, 2003. Disponível em: <http://doi.org/10.1378/chest.124.2.614>

XU, C. et al. *Early diagnosis of pulmonary nodules*. J. Thorac. Dis., v. 5, n. 6, p. 830-40, 2013. Disponível em: <http://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.11.19>

XU, G., ZHAO, L., & HE, Z. *Performance of whole-body PET/CT for the detection of distant malignancies in various cancers: a systematic review and meta-analysis*. J. Nucl. Med., v.53, n.12, p. 1847–1854, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.105049>

YANG Q. et al. *Results and cost-effectiveness analysis of lung cancer screening for urban residents in Xuzhou from 2014 to 2019*. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, v.29, n. 7, p. 463-467, 2022.

YANG H., et al. *Do we know enough about the effect of low-dose computed tomography screening for lung cancer on survival to act? A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis of randomized controlled trials*. Diagn. Progn. Res., v.28, n.3 p.23, 2019. Disponível em: <http://doi.org/10.1186/s41512-019-0067-4>

YANG, S. C. et al. *Cost-effectiveness of implementing computed tomography screening for lung cancer in Taiwan*. Lung Cancer, v. 108, p. 183-191, 2017. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.04.001>

YUAN, J. et al. *Cost effectiveness of lung cancer screening with low-dose CT in heavy smokers in China*. Cancer Prev Res (Phila), v. 15, n. 3, p. 37-44, 2022. Disponível em: <http://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-21-0155>.

ZENG, X. et al. *Lung cancer screening with low-dose computed tomography: National expenditures and cost-effectiveness*. Front Public Health, v. 10, 2022. Disponível em: <http://doi.org/10.3389/fpubh.2022.977550>

ZHANG, P. et al. Computed tomography-guided lung biopsy: A meta-analysis of low-dose and standard-dose protocols. *J Can Res Ther.*, v. 17, p.695-701, 2021. Disponível em: <http://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT127420>

ZHAO, Z. et al. *Cost-effectiveness of lung cancer screening using low-dose computed tomography based on start age and interval in China: modeling study.* *JMIR Public Health Surveill.*, v. 8, n. 7, p. e36425, 2022. Disponível em: <http://doi.org/10.2196/36425>

APÊNDICE A - Estratégias de busca utilizadas na revisão sistemática, por base de dados (Continua)

Base de Dados	Data Final	Estratégia de Busca	Resultado
Medline (Pubmed)	07/07/2022	(("Lung Neoplasms"[MeSH] OR "neoplasm, lung"[Title/Abstract] OR "lung neoplasm*"[Title/Abstract] OR "pulmonary neoplasm*"[Title/Abstract] OR "lung cancer*"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Lung"[Title/Abstract] OR "Pulmonary Cancer"[Title/Abstract] OR "lung carcinoma, non-small-cell"[Title/Abstract] OR "carcinoma non-small cell lung"[Title/Abstract] OR "carcinoma, non small cell lung"[Title/Abstract] OR "carcinoma non-small-cell lung"[Title/Abstract] OR "non small cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "non-small-cell lung carcinoma"[Title/Abstract] OR "non-small cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Carcinoma, small cell"[Title/Abstract] OR "Small cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Small Cell Cancer of The Lung"[Title/Abstract] OR "Carcinoma, Small Cell Lung"[Title/Abstract])) AND ("early diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis early"[Title/Abstract] OR "early diagnosis of cancer"[Title/Abstract] OR "cancer early diagnosis"[Title/Abstract] OR "early detection of disease"[Title/Abstract] OR "disease early detection"[Title/Abstract] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR "early detection of cancer"[Title/Abstract] OR "cancer early detection"[Title/Abstract] OR "early detection of cancer"[All Fields] OR "cancer screening"[Title/Abstract] OR "screening cancer"[Title/Abstract] OR "cancer screening test*"[Title/Abstract] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("Mass"[All Fields] AND "Screening"[All Fields]) OR "screen*"[Title/Abstract] OR ("test*"[All Fields] AND "Cancer"[Title/Abstract]) OR ("test*"[All Fields] AND "cancer screening"[Title/Abstract]) OR "mass screening*"[Title/Abstract] OR ("screening*"[All Fields] AND "Mass"[Title/Abstract])) AND ("Tomography, X-Ray Computed" [MeSH Terms] OR "Computed X Ray Tomography"[Title/Abstract] OR "X-Ray Computer Assisted Tomography"[Title/Abstract] OR "X Ray Computer Assisted Tomography"[Title/Abstract] OR "X-Ray Computerized Tomography"[Title/Abstract] OR "CT X Ray"[Title/Abstract] OR "Tomography, X Ray Computed"[Title/Abstract] OR "X-Ray Tomography, Computed"[Title/Abstract] OR "Computed X-Ray Tomography"[Title/Abstract] OR "Tomography, Computed X-Ray"[Title/Abstract] OR "Computed Tomography, Transmission"[Title/Abstract] OR "Transmission Computed Tomography"[Title/Abstract] OR "CT Scan, X-Ray"[Title/Abstract] OR "CT Scan, X Ray"[Title/Abstract] OR "X-Ray CT Scan*"[Title/Abstract] OR "Computed Tomography, X-Ray"[Title/Abstract] OR "Computed Tomography, X Ray"[Title/Abstract] OR "X Ray Computerized Tomography"[Title/Abstract] OR "X-Ray Computerized Axial Tomography"[Title/Abstract] OR "X Ray Computerized Axial Tomography"[Title/Abstract] OR "Low dose CT"[Title/Abstract])) AND ("Economics" OR "Costs and Cost Analysis"[mh] OR "Economics, Nursing"[mh] OR "Economics, Medical"[mh] OR "Economics, Pharmaceutical"[mh] OR "Economics, Hospital"[mh] OR "Economics, Dental"[mh] OR "Fees and Charges"[mh] OR "Budgets"[mh] OR budget*[tiab] OR economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab] OR expenditure[tiab] OR expenditures[tiab] OR expense[tiab] OR expenses[tiab] OR financial[tiab] OR finance[tiab] OR finances[tiab] OR financed[tiab] OR value for money[tiab] OR monetary value*[tiab] OR "models, economic"[mh] OR economic model*[tiab] OR "markov chains"[mh] OR markov[tiab] OR "monte carlo method"[mh] OR monte carlo[tiab] OR "Decision Theory"[mh] OR decision tree*[tiab] OR decision analy*[tiab]	700

		OR decision model*[tiab])	
Estratégias de busca utilizadas na revisão sistemática, por base de dados (Continua)			
CRD (DARE, NHSEED, INAHTA)	07/07/2022	((lung cancer) AND (screening) AND (computed tomography)) and ((Systematic review:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Systematic review:ZDT and Abstract:ZPS) OR (Cochrane review:ZDT) OR (Cochrane related review record:ZDT) OR (Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) IN DARE, NHSEED, HTA	49
INAHTA	25/07/2022	(LUNG CANCER) AND (SCREENING)	40
Lilacs (BVS)	07/07/2022	("lung neoplasms" OR "neoplasias pulmonares" OR "cancer de pulmão" OR "lung cancer") AND ("early diagnosis" OR "diagnóstico precoce" OR "detecção precoce de câncer" OR "diagnóstico precoce do câncer" OR "early detection of cancer") AND (db:("LILACS")) AND mj:("Detecção Precoce de Câncer" OR "Neoplasias Pulmonares" OR "Adenocarcinoma" OR "Neoplasias") AND type_of_study:("screening_studies" OR "diagnostic_studies" OR "evaluation_studies")) AND (db:("LILACS"))	25
EMBASE	07/07/2022	('lung tumor'/exp OR 'lung cancer':ab,ti OR 'lung carcinoma'/exp OR 'lung carcinoma':ab,ti OR 'small cell lung cancer'/exp OR 'small cell lung cancer':ab,ti OR 'non small cell lung cancer'/exp OR 'non small cell lung cancer':ab,ti OR 'lung adenocarcinoma'/exp OR 'squamous cell lung carcinoma':ab,ti) AND ('screening':ab,ti OR 'multiple screening':ab,ti OR 'project, screening':ab,ti OR 'screening method':ab,ti OR 'screening procedure':ab,ti OR 'screening program':ab,ti OR 'screening programme':ab,ti OR 'screening project':ab,ti OR 'mass screening':ab,ti OR 'health screening':ab,ti OR 'health screening program':ab,ti OR 'health screening programme':ab,ti OR 'longitudinal health screening program':ab,ti OR 'longitudinal health screening programme':ab,ti OR 'population screening':ab,ti OR 'screening, mass':ab,ti OR 'cancer screening'/exp OR 'early diagnosis'/exp) AND ('low-dose computed tomography'/exp OR 'low-dose computed tomography':ab,ti OR 'tomography':ab,ti OR 'computer assisted emission tomography'/exp OR 'computer assisted tomography':ab,ti OR 'x-ray computed tomography'/exp OR 'x-ray computed tomography':ab,ti OR 'computed tomography scanner'/exp OR 'computed tomography scanner':ab,ti) AND ('cost*':ab,ti OR 'cost analysis':ab,ti OR 'health care cost':ab,ti OR 'health economics'/exp OR 'economic evaluation'/exp OR 'cost benefit analysis':ab,ti OR 'cost control':ab,ti OR 'cost effectiveness analysis':ab,ti OR 'cost minimization analysis':ab,ti OR 'cost utility analysis':ab,ti OR 'cost effectiveness':ab,ti OR 'cost-effectiveness':ab,ti OR 'cost effectiveness ratio':ab,ti OR 'cost efficiency analysis':ab,ti OR 'decision model'/exp OR 'markov chain'/exp OR 'decision theory'/exp)	996

Estratégias de busca utilizadas na revisão sistemática, por base de dados (conclusão)

Web of Science	07/07/2022	<p>TS=("Lung Neoplasm" OR "Lung Neoplasms" OR "Pulmonary Neoplasm" OR "Pulmonary Neoplasms" OR "Lung Cancer" OR "Cancer of the Lung" OR Pulmonary Cancer OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Cancer" OR "Small Cell Lung Carcinoma" OR "Small Cell Lung Cancer" OR "Small Cell Cancer of The Lung" OR "Lung Tumor" OR "Lung Tumour" OR "Lung Tumors" OR "Lung Tumours" OR "Lung Carcinoma" OR "Lung Carcinomas")</p> <p>AND TS=("Early Diagnosis" OR "Early Diagnostic" OR "Early Detection" OR "Early Detection of Cancer" OR "Screening Test" OR "Screening Tests" OR Diagnos* OR "Cancer Tests" OR "Mass Screening" OR Screen*)</p> <p>AND TS=("tomography, x ray computed" OR "x ray computer assisted tomography" OR "x ray tomography" OR "tomography x ray" OR ct x-ray* OR "x ray computerized tomography" OR "transmission computed tomography" OR "low dose ct" OR "x ray computerized" OR "axial tomography" OR "x-ray ct scan" OR "ct scan" OR x-ray)</p> <p>AND TS=("Costs and Cost Analysis" OR Cost OR Costs OR "Cost Analysis" OR "Cost Benefit Analysis" OR "Health Care Costs" OR "Cost Effectiveness" OR Pricing OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost-Utility Analysis" OR "Economic Evaluation")</p>	322
Scopus	07/07/2022	<p>TITLE-ABS-KEY("Lung Neoplasm" OR "Lung Neoplasms" OR "Pulmonary Neoplasm" OR "Pulmonary Neoplasms" OR "Lung Cancer" OR "Cancer of the Lung" OR Pulmonary Cancer OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Cancer" OR "Small Cell Lung Carcinoma" OR "Small Cell Lung Cancer" OR "Small Cell Cancer of The Lung" OR "Lung Tumor" OR "Lung Tumour" OR "Lung Tumors" OR "Lung Tumours" OR "Lung Carcinoma" OR "Lung Carcinomas")</p> <p>AND TITLE-ABS-KEY("Early Diagnosis" OR "Early Diagnostic" OR "Early Detection" OR "Early Detection of Cancer" OR "Screening Test" OR "Screening Tests" OR "Diagnostic Tests" OR "Cancer Tests" OR "Mass Screening" OR Screen*)</p> <p>AND TITLE-ABS-KEY("tomography, x ray computed" OR "x ray computer assisted tomography" OR "x ray tomography" OR "tomography x ray" OR ct x-ray* OR "x ray computerized tomography" OR "transmission computed tomography" OR "low dose ct" OR "x ray computerized" OR "axial tomography" OR "x-ray ct scan" OR "ct scan")</p> <p>AND TITLE-ABS-KEY("Costs and Cost Analysis" OR Cost OR Costs OR "Cost Analysis" OR "Cost Benefit Analysis" OR "Health Care Costs" OR "Cost Effectiveness" OR Pricing OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost-Utility Analysis" OR "Economic Evaluation") AND (LIMIT-TO(DOCTYPE, "ar") OR LIMIT-TO(DOCTYPE, "re"))</p>	497

Fonte: Elaboração própria, 2022 **estratégias elaboradas com o auxílio de bibliotecária da biblioteca da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP/Fiocru)

APÊNDICE B – Formulário de extração de dados (continua)

Revisão Sistemática de Avaliações Econômicas
Rastreamento de Câncer de Pulmão com Tomografia Computadorizada de Baixa Dose

FORMULÁRIO PARA EXTRAÇÃO DOS DADOS
RESULTADO DA REVISÃO DE TEXTO COMPLETO

I - REVISOR

1. KM
2. BB
3. RC

II - IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO

- ✓ Número de Identificação na pesquisa (4 dígitos)
- ✓ Autor - sobrenome do 1º autor em maiúsculas/ ano
- ✓ Ano da publicação (4 dígitos)
- ✓ País da avaliação do estudo - lista países

III - TIPO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA (mais de 1 opção e definido pelo revisor)

- ✓ Análise de Custo-Efetividade - ACE
- ✓ Análise de Custo-Utilidade - ACU
- ✓ Análise de Custo-Benefício - ACB

IV – ABORDAGEM ANALÍTICA (mais de 1 opção e campo aberto para justificativa para a escolha)

- ✓ *Piggyback evaluation*
- ✓ Modelagem
- ✓ Outros

V – MODELAGEM (campo aberto justificativa para a escolha do modelo)

a. Modelo

- ✓ Arvore de decisão
- ✓ Cadeia de Markov
- ✓ Simulação de Eventos Discretos
- ✓ Sistema de modelos dinâmicos
- ✓ Microsimulação
- ✓ Outro (descrever)

b. Representação gráfica do modelo

- ✓ Sim
- ✓ Não
- ✓ Qual (campo inserção figura)

VI - PERSPECTIVA DO ESTUDO (mais de uma opção)

- ✓ Sociedade
- ✓ Financiador de Saúde
- ✓ Provedor de Saúde
- ✓ Outro

VII- HORIZONTE TEMPORAL (campo aberto)

Formulário de extração de dados (continua)

VII - POPULAÇÃO ALVO – características sócio demográficas e clínicas (campo aberto)**VIII – CONSUMO DE CIGARRO DA POPULAÇÃO ALVO**

- ✓ 10 maços/ano
- ✓ 15 maços/ano
- ✓ 20 maços/ano
- ✓ ≥ 30 maços/ano)
- ✓ Outro (campo aberto)

IX – TECNOLOGIAS EM ESTUDO**a. Tecnologia de screening (intervenção)**

- ✓ TCBD
- ✓ TCBD e Biópsia líquida
- ✓ Outro – descrever

b. Frequência de screening (campo aberto)**c. Atributos do teste (descrever)**

- ✓ Sensibilidade
- ✓ Especificidade
- ✓ VPP
- ✓ VPN
- ✓ Acurácia
- ✓ DOR
- ✓ Não descrito

d. Comparador

- ✓ Não rastrear – conduta padrão
- ✓ Radiografia
- ✓ Radiografia e citologia de escarro
- ✓ Radiografia e biópsia líquida
- ✓ Biópsia líquida
- ✓ Outro – descrever

X - MEDIDAS DE EFETIVIDADE (liberar seleção > 1 opção)

- ✓ Sobrevida Global
- ✓ Ganho em anos de vida ajustados pela qualidade - QALY (*quality-adjusted life years*)
- ✓ Detecções precoces do câncer de pulmão em estágio I/II
- ✓ Identificação de nódulos falsos
- ✓ Anos de vida ganho AVG
- ✓ Vidas Salvas – redução da mortalidade
- ✓ Outros – descrever

XI - FONTE DOS DADOS CLÍNICOS (campo aberto para inserir dados copiados do texto e ref.)**a. Modelo de Markov (estados, duração ciclos, probabilidades transição)****XII – METODOLOGIA DE CUSTOS****a. Método**

- ✓ Microcusteio (*Bottom-up* – ex.: utilizando dados de prontuários, questionários, compra direta pela instituição)
- ✓ Macrocusteio (*Top down* – ex.: registros em bancos de dados oficiais)
- ✓ Outro – descrever
- ✓ Descrição incompleta da metodologia

Formulário de extração de dados (continua)

b. Fontes dos custos (campo aberto para inserir dados copiados do texto com ref.)

XIII – TIPOS DE CUSTOS

a. Tipo

- ✓ Custo direto médico-hospitalar (gastos com a doença e internação, profissionais, consultas, exames)
- ✓ Custo direto não médico-hospitalar (gastos dos pacientes e/ou cuidadores relativos aos cuidados de saúde)
- ✓ Custos indiretos (perspectiva sociedade)
- ✓ Outros
- ✓ Ignorado

b. Valor da TCBD (campo aberto)

c. Itens de custo (campo aberto para descrever)

XIV - MOEDA E ANO CONTABILIZADO

- ✓ Dólar Americano (ano)
- ✓ Dólar Canadense (ano)
- ✓ Euro (2012 ajustado para 2020)
- ✓ Libras (ano)
- ✓ Outra (ano)
- ✓ Ignorado

XV - TAXA DE INFLAÇÃO

- ✓ Sim (valor em %)
- ✓ Não
- ✓ Ignorado

XVI - TAXA DE DESCONTO (mais de 1 opção)

- ✓ Custo (descrever %)
- ✓ Efetividade (descrever %)
- ✓ Não utilizou

XVII - PRESSUPOSTOS NO MODELO

- ✓ Sim (campo aberto e amplo de descrição)
- ✓ Não

XVIII - CUSTO INCREMENTAL DA INTERVENÇÃO – (12 dígitos)

XIX - ANÁLISE DE SENSIBILIDADE (mais de 1 opção e definida pelo revisor)

- ✓ Determinística univariada
- ✓ Determinística bivariada
- ✓ Determinística multivariada
- ✓ Probabilística
- ✓ Não realizada
- ✓ Ignorado
- ✓ Outra (descrever)

XX – VARIÁVEIS DE IMPACTO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE (Campo aberto descrever)

XXI - CURVA DE ACEITABILIDADE

- ✓ Sim
- ✓ Não
- ✓ Ignorado

Formulário de extração de dados (conclusão)

XXII- LIMIAR DE CUSTO-EFETIVIDADE

- ✓ Sim (valor do limiar)
- ✓ Não
- ✓ Não descrito

XXIII – RESULTADO Avaliação de Custo-Efetividade (campo aberto)**XXIV - SOFTWARE UTILIZADO**

- ✓ Tree-Age®
- ✓ Microsoft Excel®
- ✓ Outro (descrever)
- ✓ Não informado

XXV - FINANCIAMENTO RELATADO

- ✓ Sim
- ✓ Não
- ✓ Ignorado

XXVI - CONFLITO DE INTERESSES RELATADO

- ✓ Sim (descrever)
- ✓ Não
- ✓ Ignorado

XXVII - LIMITAÇÕES DO ESTUDO RELATADAS

- ✓ Sim (descrever as principais)
- ✓ Não

XXVIII - Perguntas para o autor

 Avaliação da qualidade metodológica das avaliações econômicas pelo formulário CHECK-LIST (conclusão)

Toumazis et al, 2019	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N
Treskova et al, 2017	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S
Veronesi et al. 2020	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Villanti 2013	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	S	S	N	N
Wade 2018	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N
Yang et al, 2017	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Yuan, jm., 2022	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	N	N
Zhao z., 2022	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N

Fonte: Elaborado pela autora

APÊNDICE D - Estudos excluídos na etapa de avaliação de texto completo, e principais motivos de exclusão (continua)

AUTOR	ANO	TITULO	MOTIVO EXCLUSÃO
ALLEN et al.	2020	Cost-effectiveness of lung MRI in lung cancer screening	Comparador - Ressonância Magnética
BLACK W. C.	2015	Computed tomography screening for lung cancer in the National Lung Screening Trial: a cost-effectiveness analysis	Tipo estudo (apenas o descritivo do modelo publicado em 2014)
CASTLEBERRY et al.	2009	Cost of a 5-year lung cancer survivor: symptomatic tumour identification vs proactive computed tomography screening.	População – carga tabágica a partir de 10 maços/ano sem análise de subgrupo
CHIRIKOS et al.	2002	Screening for lung cancer with CT: a preliminary cost-effectiveness analysis	População – risco tabágico não definido
CRISS et al.	2019	Cost-Effectiveness Analysis of Lung Cancer Screening in the United States: A Comparative Modeling Study	Tipo de estudo - análise comparativa de 4 modelos s/ detalhes individuais.
ESMAIELI et al.	2021	Cost-effectiveness analysis of lung cancer screening with low-dose computed tomography in an Iranian high-risk population	População – a partir de 10 maços/ano sem subgrupo
EVANS et al.	2020	Clinical impact and cost-effectiveness of integrating smoking cessation into lung cancer screening: a microsimulation model	Tecnologia – TCBD associado a estratégia anti-tabagismo
FIELD et al.	2016	UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening	População – não era somente de tabagistas
GENDARME et al.	2017	Economic impact of lung cancer screening in France: A modeling study	Idioma
GÓMEZ-CARBALLO N.; FERNÁNDEZ-SOBERÓN, S. & REJAS-GUTIÉRREZ, J.	2021	Cost-effectiveness analysis of a lung cancer screening programme in Spain	População - carga tabágica inferior a estabelecida (5 a 18 maços/ano)
GOULART et al.	2012	Lung cancer screening with low-dose computed tomography: costs, national expenditures, and cost-effectiveness	Tipo de estudo – não descreve a modelagem
GRANOVETTER M.	2014	CT screening for lung cancer shown to be cost-effective	Tipo estudo - s/ resumo e na verdade era um comentário
HOFFER F.; KAUCZOR, H. U. & STARGARDT, T.	2018	Cost-utility analysis of a potential lung cancer screening program for a high-risk population in Germany: A modelling approach	População – não define tempo de fumante para estabelecer a carga tabágica.
KANARKIEWICZ et al.	2015	Cost-effectiveness analysis of lung cancer screening with low-dose computerised tomography of the chest in Poland	População – carga tabágica não definida
NAKAYAMA T.; TAKAICHIRO, S.	2006	The evaluation of the effectiveness of low dose helical computed tomography screening	Idioma

Estudos excluídos na etapa de avaliação de texto completo, e principais motivos de exclusão (conclusão)

OKAMOTO N.	2000	Cost-effectiveness of lung cancer screening in Japan	População - não tabagista
SHMUELI et al..	2013	Cost-Effectiveness of Baseline Low-Dose Computed Tomography Screening for Lung Cancer:The Israeli Experience	População - carga tabágica menor que 20 maços/ano
TABATA et al.	2014	Cost-effectiveness of the introduction of low-dose CT screening in Japanese smokers aged 55 to 74 years old	População – fumantes sem carga tabágica definida
TOUMAZIS et al.	2022	Cost-effectiveness Evaluation of the 2021 US Preventive Services Task Force Recommendation for Lung Cancer Screening	População de risco não definida
VOKÓ et al.	2017	Model concept of the health economic evaluation of low-dose CT lung cancer screening in Hungary	Idioma - Húngaro
WANG et al.	2017	Mortality outcomes of low-dose computed tomography screening for lung cancer in urban China: a decision analysis and implications for practice	População – carga tabágica não definida
WHYNES D. K.	2004	Could CT screening for lung cancer ever be cost effective in the United Kingdom	Tipo estudo - proposta Modelo matemático
WISNIVESKY et al.	2003	The Cost-Effectiveness of Low-Dose CT Screening for Lung Cancer - Preliminary Results of Baseline Screening	População - a partir de 10 maços/ano sem subgrupo.
YANG et al.	2022	Results and cost-effectiveness analysis of lung cancer screening for urban residents in Xuzhou from 2014 to 2019	Idioma - Chinês
ZENG et al.	2022	Lung cancer screening with low-dose computed tomography: National expenditures and cost-effectiveness.	População – não definida se tabagista

Fonte: Elaborado pela autora

APÊNDICE E - Custeio do diagnóstico e tratamento proposto para o modelo

Parâmetros	Quantidade	Percentual de uso	Preço Unitário	Total	Referência
DIAGNÓSTICO VERDADEIRO POSITIVO					
Broncoscopia com biópsia transbrônquica	1	70%	R\$ 36,02	R\$ 25,21	SIGTAP/Datasus
Biópsia percutânea guiada por TC (nódulo periférico)	1	30%	R\$ 233,41	R\$ 70,02	SIGTAP/Datasus
Exame Anatomopatológico + imunohistoquímico	1	100%	R\$ 172,30	R\$ 172,30	SIGTAP/Datasus
Mediastinoscopia	1	30%	R\$ 1.201,79	R\$ 360,54	SIGTAP/Datasus
TC de torax com contraste	1	100%	R\$ 136,41	R\$ 136,41	SIGTAP/Datasus
ECG	1	100%	R\$ 5,15	R\$ 5,15	SIGTAP/Datasus
Consultas pneumologista ou clínico	2	100%	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP/Datasus
Análises clínicas ²	1	100%	R\$ 38,02	R\$ 38,02	SIGTAP/Datasus
TOTAL				R\$ 827,65	
DIAGNÓSTICO FALSO POSITIVO					
Broncoscopia com biópsia transbrônquica	1	1%	R\$ 36,02	R\$ 0,19	SIGTAP/Datasus; Field et al, 2016
Biópsia percutânea guiada por TC (nódulo periférico)	1	0%	R\$ 233,41	R\$ 0,52	SIGTAP/Datasus; Field et al, 2016
Exame Anatomopatológico + imunohistoquímico	1	1%	R\$ 172,30	R\$ 1,28	SIGTAP/Datasus; Field et al, 2016
Mediastinoscopia	1	0%	R\$ 1.201,79	R\$ 0,40	SIGTAP/Datasus; Field et al, 2016
TC de torax com contraste	1	100%	R\$ 136,41	R\$ 136,41	SIGTAP/Datasus
ECG	1	100%	R\$ 5,15	R\$ 5,15	SIGTAP/Datasus
Consultas pneumologista ou clínico	2	100%	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP/Datasus
Análises clínicas ²	1	100%	R\$ 38,02	R\$ 38,02	SIGTAP/Datasus
TOTAL				R\$ 201,96	
ESTADAMENTO					
Consultas Oncologista/cirurgião	2	100%	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP/Datasus
RNM de crânio	1	20%	R\$ 268,75	R\$ 53,75	SIGTAP/Datasus
TC cérebro (mais comum SUS)	1	80%	R\$ 97,44	R\$ 77,95	SIGTAP/Datasus
PET-TC	1	20%	R\$ 2.107,22	R\$ 421,44	SIGTAP/Datasus
TC de Torax e Abdomen com contraste	1	100%	R\$ 275,04	R\$ 275,04	SIGTAP/Datasus
Cintilografia óssea com Tc-99	1	80%	R\$ 906,80	R\$ 725,44	SIGTAP/Datasus
TOTAL				R\$ 1.573,63	
TRATAMENTO ESTÁDIO I					
Consulta com Cirurgião/oncologista/pneumologista	6	100%	R\$ 10,00	R\$ 60,00	SIGTAP/Datasus
Espirometria	1	100%	R\$ 6,36	R\$ 6,36	SIGTAP/Datasus
Risco Cirúrgico ¹	1	100%	R\$ 99,48	R\$ 99,48	SIGTAP/Datasus
TC torax	2	100%	R\$ 136,41	R\$ 272,82	SIGTAP/Datasus
PET-TC	1	20%	R\$ 2.107,22	R\$ 421,44	SIGTAP/Datasus
RNM Crânio	1	20%	R\$ 268,75	R\$ 53,75	SIGTAP/Datasus
TC crânio	1	80%	R\$ 97,44	R\$ 77,95	SIGTAP/Datasus
Segmentectomia + linfadenectomia - 4 a 7 dias	1	5%	R\$ 3.232,54	R\$ 161,63	SIGTAP/Datasus
Lobectomia + linfadenectomia - 4 a 7 dias	1	70%	R\$ 3.421,83	R\$ 2.395,28	SIGTAP/Datasus
Pneumectomia + linfadenectomia - 7 a 10 dias	1	10%	R\$ 5.313,46	R\$ 531,35	SIGTAP/Datasus
Radioterapia	1	15%	R\$ 3.563,00	R\$ 534,45	SIGTAP/Datasus
Exame Anatomopatológico	1	100%	R\$ 40,78	R\$ 40,78	SIGTAP/Datasus
IHQ (imunohistoquímica)	1	100%	R\$ 131,52	R\$ 131,52	SIGTAP/Datasus
Recorrência em até 2 anos	1	22%	R\$ 11.241,92	R\$ 2.473,22	SIGTAP/Datasus; Karacks, 2020
TOTAL				R\$ 7.260,03	
TRATAMENTO ESTÁDIO II					
Consulta com Cirurgião/oncologista/pneumologista	8	100%	R\$ 10,00	R\$ 80,00	SIGTAP/Datasus
Espirometria	1	100%	R\$ 6,36	R\$ 6,36	SIGTAP/Datasus
Risco Cirúrgico ¹	1	100%	R\$ 99,48	R\$ 99,48	SIGTAP/Datasus
TC torax	2	100%	R\$ 136,41	R\$ 272,82	SIGTAP/Datasus
PET-TC	1	20%	R\$ 2.107,22	R\$ 421,44	SIGTAP/Datasus
RNM Crânio	1	20%	R\$ 268,75	R\$ 53,75	SIGTAP/Datasus
TC de crânio	1	80%	R\$ 97,44	R\$ 77,95	SIGTAP/Datasus
Segmentectomia + linfadenectomia - 4 a 7 dias	1	5%	R\$ 3.232,54	R\$ 161,63	SIGTAP/Datasus
Lobectomia + linfadenectomia - 4 a 7 dias	1	70%	R\$ 3.421,83	R\$ 2.395,28	SIGTAP/Datasus
Pneumectomia + linfadenectomia - 7 e 10 dias	1	10%	R\$ 5.313,46	R\$ 531,35	SIGTAP/Datasus
Exame Anatomopatológico	1	100%	R\$ 40,78	R\$ 40,78	SIGTAP/Datasus
IHQ (imunohistoquímica)	2	200%	R\$ 131,52	R\$ 526,08	SIGTAP/Datasus
Radioterapia: adjuvante (pos cirurgia)	1	15%	R\$ 3.563,00	R\$ 534,45	SIGTAP/Datasus
Análises clínicas ²	1	100%	R\$ 38,02	R\$ 38,02	SIGTAP/Datasus
Quimioterapia adjuvante	1	50%	R\$ 4.400,00	R\$ 2.200,00	SIGTAP/Datasus
TC de Torax, Abdomen e Pelve com contraste	1	100%	R\$ 413,67	R\$ 413,67	SIGTAP/Datasus
Recorrência em até 2 anos	1	30%	R\$ 11.241,92	R\$ 3.372,58	SIGTAP/Datasus; Karacks, 2020
TOTAL				R\$ 11.225,64	
TRATAMENTO ESTÁDIO III					
Consulta com Cirurgião/oncologista/pneumologista	10	100%	R\$ 10,00	R\$ 100,00	SIGTAP/Datasus
Espirometria	1	100%	R\$ 6,36	R\$ 6,36	SIGTAP/Datasus
Risco Cirúrgico ¹	1	100%	R\$ 99,48	R\$ 99,48	SIGTAP/Datasus
TC torax	2	100%	R\$ 136,41	R\$ 272,82	SIGTAP/Datasus
PET-TC	1	20%	R\$ 2.107,22	R\$ 421,44	SIGTAP/Datasus
RNM Crânio	1	20%	R\$ 268,75	R\$ 53,75	SIGTAP/Datasus
TC de crânio	1	80%	R\$ 97,44	R\$ 77,95	SIGTAP/Datasus
Segmentectomia + linfadenectomia	0	0%	R\$ 3.232,54	R\$ -	SIGTAP/Datasus
Lobectomia + linfadenectomia	1	15%	R\$ 3.421,83	R\$ 513,27	SIGTAP/Datasus
Pneumectomia + linfadenectomia	1	5%	R\$ 5.313,46	R\$ 265,67	SIGTAP/Datasus
Radioterapia adjuvante	1	20%	R\$ 3.563,00	R\$ 712,60	SIGTAP/Datasus
Exame Anatomopatológico	1	100%	R\$ 40,78	R\$ 40,78	SIGTAP/Datasus
IHQ (imunohistoquímica)	2	200%	R\$ 131,52	R\$ 526,08	SIGTAP/Datasus
Análises clínicas ²	4	100%	R\$ 38,02	R\$ 152,08	SIGTAP/Datasus
Quimioterapia adjuvante	1	100%	R\$ 4.400,00	R\$ 4.400,00	SIGTAP/Datasus
Recorrência em até 2 anos	1	40%	R\$ 11.241,92	R\$ 4.496,77	SIGTAP/Datasus; Karacks, 2020
TOTAL				R\$ 12.139,06	
TRATAMENTO ESTÁDIO IV					
Consultas Cirurgião	1	50%	R\$ 10,00	R\$ 5,00	SIGTAP/Datasus
Consultas Oncologista	4	100%	R\$ 10,00	R\$ 40,00	SIGTAP/Datasus
Consulta pneumologista	2	50%	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP/Datasus
Quimioterapia (1ª Linha 4 ciclos)	4	100%	R\$ 1.100,00	R\$ 4.400,00	SIGTAP/Datasus
Radioterapia paliativa	1	30%	R\$ 3.563,00	R\$ 1.068,90	SIGTAP/Datasus
Quimioterapia (2ª Linha 4 ciclos)	4	100%	R\$ 1.100,00	R\$ 4.400,00	SIGTAP/Datasus
Quimioterapia EGFR +	8	15%	R\$ 1.100,00	R\$ 1.320,00	SIGTAP/Datasus
PET-TC	1	20%	R\$ 2.107,22	R\$ 421,44	SIGTAP/Datasus
RNM Crânio	1	20%	R\$ 268,75	R\$ 53,75	SIGTAP/Datasus
TC de crânio	1	80%	R\$ 97,44	R\$ 77,95	SIGTAP/Datasus
Análises clínicas ²	5	100%	R\$ 38,02	R\$ 190,10	SIGTAP/Datasus
Tc torax, abdome e pelve	2	100%	R\$ 413,67	R\$ 827,34	SIGTAP/Datasus
TOTAL				R\$ 12.814,49	
RECORRÊNCIA TODOS OS ESTÁDIOS					
TC tórax e abdomen com contraste	2	100%	R\$ 413,67	R\$ 827,34	SIGTAP/Datasus
RNM crânio	2	100%	R\$ 268,75	R\$ 537,50	SIGTAP/Datasus
PET-CT	2	20%	R\$ 2.107,22	R\$ 842,89	SIGTAP/Datasus
Radioterapia por metástase (definir quantas sessões - depende)	1	50%	R\$ 468,38	R\$ 234,19	SIGTAP/Datasus
Quimioterapia 1ª linha (4 ciclos)	4	100%	R\$ 1.100,00	R\$ 4.400,00	SIGTAP/Datasus
Quimioterapia 2ª linha (4 ciclos)	4	100%	R\$ 1.100,00	R\$ 4.400,00	SIGTAP/Datasus
TOTAL				R\$ 11.241,92	
ACOMPANHAMENTO ANUAL TODOS OS ESTÁDIOS					
Consulta cirurgião/oncologista ou pneumo	2	100%	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP/Datasus
TC torax	1	80%	R\$ 136,41	R\$ 109,13	SIGTAP/Datasus
PET-CT	1	20%	R\$ 2.107,22	R\$ 421,44	SIGTAP/Datasus
TOTAL				R\$ 550,57	

¹ ECG + hemograma + função renal e coagulograma + Ecocardiograma ²Hemograma c/ plaquetas, hepatograma, função renal, coagulograma

ANEXO - Consensus on Health Economic Criteria – CHEC-LIST

	CHEC-list	YES	NO
1.	Is the study population clearly described?		
2.	Are competing alternatives clearly described?		
3.	Is a well-defined research question posed in answerable form?		
4.	Is the economic study design appropriate to the stated objective?		
5.	Is the chosen time horizon appropriate in order to include relevant costs and consequences?		
6.	Is the actual perspective chosen appropriate?		
7.	Are all important and relevant costs for each alternative identified?		
8.	Are all costs measured appropriately in physical units?		
9.	Are costs valued appropriately?		
10.	Are all important and relevant outcomes for each alternative identified?		
11.	Are all outcomes measured appropriately?		
12.	Are outcomes valued appropriately?		
13.	Is an incremental analysis of costs and outcomes of alternatives performed?		
14.	Are all future costs and outcomes discounted appropriately?		
15.	Are all important variables, whose values are uncertain, appropriately subjected to sensitivity analysis?		
16.	Do the conclusions follow from the data reported?		
17.	Does the study discuss the generalizability of the results to other settings and patient/client groups?		
18.	Does the article indicate that there is no potential conflict of interest of study researcher(s) and funder(s)?		
19.	Are ethical and distributional issues discussed appropriately?		

Fonte: EVERS et al., 2005